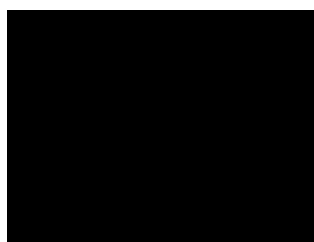




**Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu
dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią
z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5
przez co najmniej 3 miesiące**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, czerwiec 2022

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	18
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	18
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	18
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	19
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	20
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	21
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	23
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	23
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	24
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	27
2.9. SYNTEZA DANYCH	28
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	30
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	37
4.1. WSTĘP	37
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	38
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ.....	40
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W PORÓWNIANIU DO EKULIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, KTÓRZY MIELI POZIOM HEMOGLOBINY NIŻSZY NIŻ 10,5 g/dl POMIMO LECZENIA EKULIZUMABEM.....	40
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	82
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU	88
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU	88
8. OPRACOWANIA WTÓRNE	91
9. DYSKUSJA	93
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	102
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	104
12. BIBLIOGRAFIA.....	106
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW	114
14. ANEKS	117
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	117
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	125
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	126
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH	127
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU	134
14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	152
14.7. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	155

14.8.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	157
14.9.	TABELE POMOCNICZE.....	157
14.10.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”	163
14.11.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	166

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AE	ang. <i>Adverse event</i> ; Zdarzenie niepożądane
ADA	ang. <i>anti-drug antibody</i> ; przeciwciała skierowane przeciwko lekowi
AK	Analiza kliniczna
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i> ; allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARC	ang. <i>absolute reticulocyte count</i> bezwzględna liczba retikulocytów
bd	Brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ELT	Eltrombopag
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue questionnaire</i> ; kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko względne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
HSC	ang. <i>hematopoietic stem cells</i> ; krwiotwórcze komórki macierzyste
ICE	ang. <i>intercurrent events</i> ; współistniejące zdarzenia
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ISR	ang. <i>injection site reaction</i> ; reakcja w miejscu wstrzyknięcia
LASA	ang. <i>Linear Analog Scale Assessment</i> ; Ocena liniowej skali analogowej

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
I	litr
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> ; dehydrogenaza mleczanowa
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
ml	Mililitr
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed To Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed To Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PEGASUS	akronim randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy, porównującego terapię pegcetakoplanem i ekulizumabem u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, którzy otrzymywali leczenie ekulizumabem, ale nadal mieli poziom hemoglobiny <10,5 g/dL
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczony metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PNH	ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
PRINCE	akronim randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy, porównującego terapię pegcetakoplanem i standardową terapię u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, którzy przed przystąpieniem do badania nie byli leczeni inhibitorami dopełniacza przez 3 miesiące
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RR	ang. <i>Rate ratio</i> ; Wskaźnik częstości
SOC	ang. <i>Standard of Care</i> ; standardowa terapia
SAE	ang. <i>Serious adverse event</i> ; Ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ;

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Błąd standardowy
TEAE	ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i> ; Zdarzenia nieporządane zaistniałe w trakcie leczenia
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	ang. <i>Weighted mean difference</i> ; Średnia ważona różnica
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [86]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH) z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” [96].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [83], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [85] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [86];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Na interwencję alternatywną (komparator) do porównania z produktem leczniczym Aspaveli® (pegcetakoplan; 1 080 mg, roztwór do infuzji) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące wybrano kontynuację terapii inhibitorem C5, refundowanym w Polsce ekulizumabem.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie PEGASUS [1]-[37], uwzględniającego porównanie pegcetakoplanu względem ekulizumabu;
- 2 dodatkowe badania – badanie PRINCE [38]-[42] dotyczące zastosowania pegcetakoplanu u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza w porównaniu ze standardową terapią oraz opis przypadku Tamura i wsp. 2022 [43] dotyczącego pacjentki, która brała udział w badaniu PEGASUS;
- 1 opracowanie wtórne będące oceną pegcetakoplanu przeprowadzoną przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) dla dokumentacji HTA [51];
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego Aspaveli® [47], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Aspaveli® [48], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Aspaveli® [49], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Aspaveli® [50].
- 2 badania w toku: NCT03531255 [44]-[45], NCT04729062 [46].

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania pegcetakoplanu w bezpośrednim porównaniu do ekulizumabu – wyniki badania randomizowanego (RCT)

Do badania PEGASUS [1]-[37] kwalifikowano dorosłych pacjentów (≥ 18 lat), u których PNH rozpoznano za pomocą cytometrii przepływowej o wysokiej czułości i którzy mieli stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl podczas otrzymywania stałych dawek ekulizumabu przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.

Ostatecznie do badania zostało włączonych 80 pacjentów:

- 41 przydzielono do grupy otrzymującej pegcetakoplan,
- 39 do grupy otrzymującej ekulizumab,

podczas 16-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego okresu [1].

Randomizacja była stratyfikowana w zależności od liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, które pacjenci otrzymali w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (< 4 lub ≥ 4) oraz liczby płytek krwi podczas badania przesiewowego ($< 100\ 000$ lub $\geq 100\ 000$ komórek $\times 10^9/L$) [1].

Badanie składało się z 3 okresów:

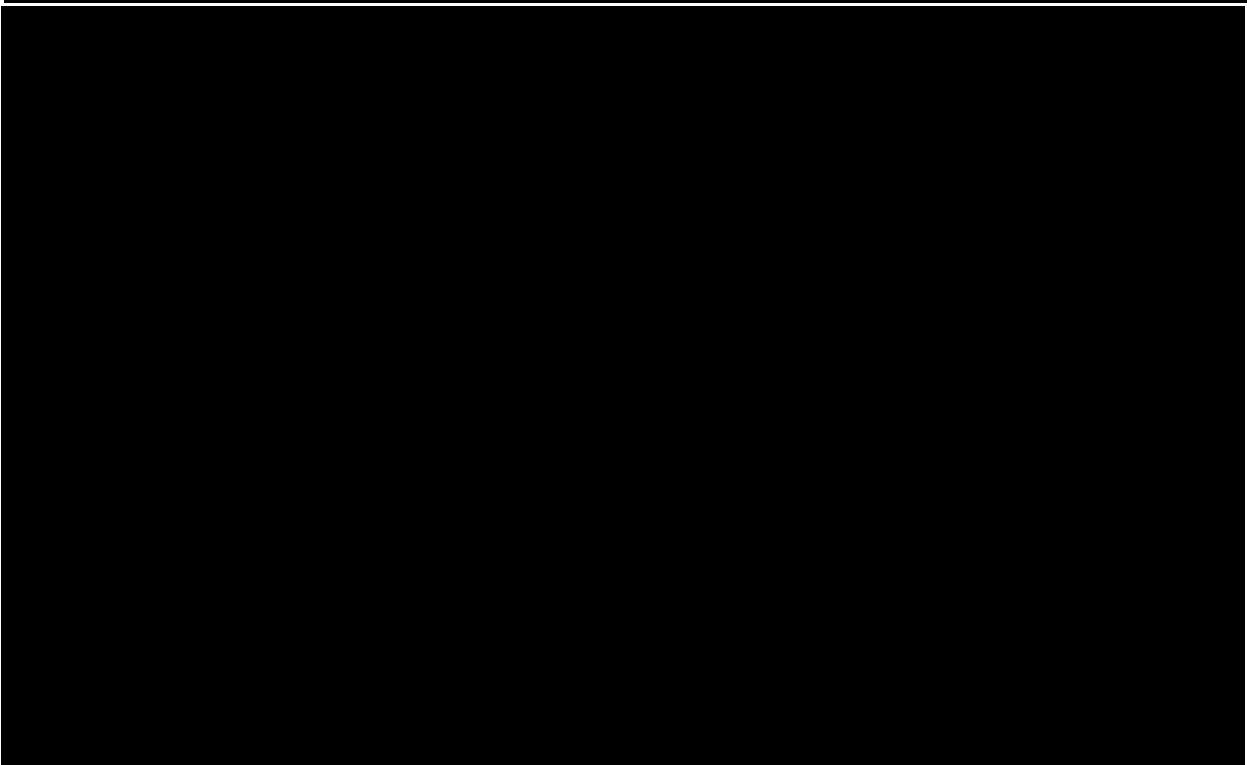
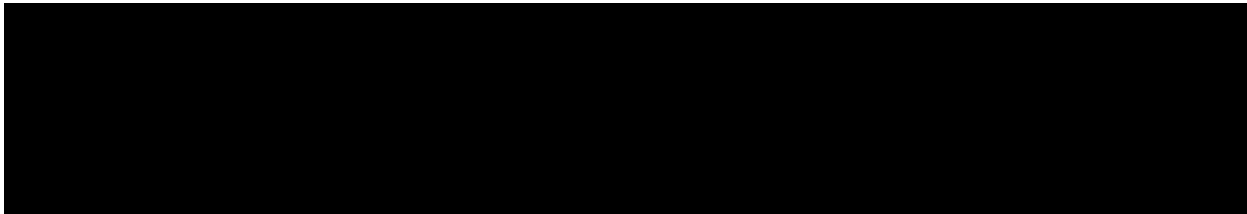
- 1) okresu wstępnego (fazy *run-in*), w którym wszyscy pacjenci nadal otrzymywali aktualną dawkę ekulizumabu z dodatkiem dwa razy w tygodniu pegcetakoplanu (1080 mg), który pacjenci sami podawali podskórnie; czas trwania: 4 tygodnie;
- 2) fazy randomizowanej (faza RCT), w której pacjentów przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do monoterapii pegcetakoplanem (1 080 mg) (N=41) lub ekulizumabem (N=39); czas trwania: 16 tygodni;
- 3) przedłużonej fazy otwartej, w której pacjenci dotychczas leczeni w fazie RCT pegcetakoplanem kontynuowali jego stosowanie, a pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w fazie RCT stosowali ekulizumab ale w skojarzeniu z pegcetakoplanem przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby, a następnie pegcetakoplan w monoterapii; czas trwania: 32 tygodnie [1].

Wykazano, że zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem, w populacji pacjentów z PNH, którzy mieli stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl podczas otrzymywania stałych dawek ekulizumabu przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym wiąże się z:

- **istotnie statystycznie i/lub klinicznie:**

- o większą poprawą tj. zwiększeniem stężenia hemoglobiny o 3,84 g/dl [95% CI: 2,33 do 5,34; $p < 0,001$] w 16 tygodniu randomizowanej fazy badania (pierwszorzędowy punkt końcowy, dla którego testowano hipotezę *superiority* w badaniu); przewagę pegcetakoplanu w zakresie zwiększenia stężenia hemoglobiny obserwowano w subpopulacjach pacjentów niezależnie od liczby transfuzji przeprowadzonych w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją do badania czy wyjściowej liczby płytek krwi;
- o większą redukcją liczby retikulocytów do 16 tygodnia badania (dla tego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*, wykazano że pegcetakoplan nie jest gorszy względem ekulizumabu);
- o poprawą w zakresie zmęczenia ocenianą w kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue questionnaire*, FACIT-F);
- o większym prawdopodobieństwem braku transfuzji krwi (dla tego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*, wykazano że pegcetakoplan nie jest gorszy względem ekulizumabu);
- o większym prawdopodobieństwem normalizacji kluczowych zmiennych hematologicznych — poziomu hemoglobiny, liczby retikulocytów, poziomu dehydrogenazy mleczanowej oraz stężenia bilirubiny całkowitej i poprawy w kwestionariuszu FACIT-F o ≥ 3 punkty w 16 tygodniu badania w przypadku braku transfuzji;
- o większą poprawą odnośnie liczby retikulocytów w 16 tygodniu badania (dla tego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*, wykazano że pegcetakoplan nie jest gorszy względem ekulizumabu);
- o większym prawdopodobieństwem normalizacji stężenia hemoglobiny i liczby retikulocytów w 16 niezależnie od

- transfuzji w 16 tygodniu badania;
- o większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej i dobrej odpowiedzi hematologicznej w 16 tygodniu badania;
- o mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania mniejszej i częściowej odpowiedzi hematologicznej oraz braku tej odpowiedzi w 16 tygodniu badania;
- o większą poprawą w zakresie zmęczenia ocenianego za pomocą FACIT-F w 16. tygodniu względem wartości wyjściowych;
- o większą poprawą w zakresie globalnego stanu zdrowia/ jakości życia ocenianych za pomocą EORTC QLQ-C30, w tym: funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach, funkcjonowania społecznego, a także objawów raportowanych przez pacjenta, takich jak zmęczenie oraz duszność;
- brakiem istotnych różnic w zakresie:
 - o zmiany poziomu dehydrogenazy mleczanowej do 16 tygodnia badania;
 - o prawdopodobieństwa normalizacji poziomu dehydrogenazy mleczanowej niezależnie od transfuzji do 16 tygodnia badania.



Zmiany w kluczowych drugorzędowych punktach końcowych skuteczności od wartości początkowej do 16 tygodnia fazy randomizowanej badania PEGASUS [1].

	Skorygowana średnia zmiana liczona metodą najmniejszych kwadratów (\pm SE)		MD [95% CI]	Wartość p [^]
	Pegcetakoplan, N=41	Ekulizumab, N=39		
Skorygowana zmiana liczby retikulocytów względem wartości początkowej, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów ($\times 10^{-9}/\pm$ SE)	-136 \pm 6,5	28 \pm 11,9	MD=-164,0 [-189,9; -137,3] [testowana hipoteza <i>non-interiority</i>]	p<0,05*
Skorygowana zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej względem wartości początkowej, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (U/l \pm SE)	-15 \pm 42,7	-10 \pm 71,0	MD=-5,0 [-181,3; 172,0] [testowana hipoteza <i>non-interiority</i>]	p>0,05
Skorygowana zmiana wyniku w skali FACIT-F od wartości początkowej, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (wynik \pm SE)	9,2 \pm 1,6	-2,7 \pm 2,8	MD=11,9 [5,5; 18,3]	p<0,05

MD – średnia różnica; FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia *wartości obliczone przez autorów Analizy.

Normalizacja parametrów hematologicznych w przypadku braku transfuzji w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [1].

	Pacjenci, n (%)		Skorygowana różnica, %	[95% CI]	RB/Prto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	Pegcetakoplan, N=41	Ekulizumab, N=39					
Normalizacja stężenia hemoglobiny ¹	14 (34,1)	0 (0)	30,4	[14,9; 45,9]	Peto OR = 10,34 [3,28; 32,53]	<0,05	NNT = 3 [3; 5]
Normalizacja liczby retikulocytów ²	32 (78,0)	1 (2,6)	66,4	[53,1; 79,7]	RB = 30,44 [5,87; 172,70]	<0,05	NNT = 2 [2; 2]
Normalizacja poziomu LDH ³	29 (70,7)	6 (15,4)	48,8	[32,2; 65,3]	RB = 4,60 [2,29; 9,97]	<0,05	NNT = 2 [2; 3]
Normalizacja bilirubiny całkowitej ⁴	26 (63,4)	3 (7,7)	50,5	[34,7; 66,3]	RB = 8,24 [3,02; 24,4]	<0,05	NNT = 2 [2; 3]
Poprawa w kwestionariuszu	30 (73,2)	0 (0)	-	-	Peto OR = 21,82	<0,05	NNT = 2 [2; 2]

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	Pacjenci, n (%)		Skorygowana różnica, %	[95% CI]	RB/Prto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	Pegcetakoplan, N=41	Ekulizumab, N=39					
FACIT-F ≥3 punktów					[8,87; 53,67]		

LDH – dehydrogenaza mleczanowa; *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z publikacji¹Prawidłowy zakres hemoglobiny: kobiety ≥12–16 g/dl, mężczyźni ≥13,6–18 g/dl;²Prawidłowy zakres retikulocytów: 30–120 × 10⁹ komórek/l;³Prawidłowy zakres LDH: 113–226 U/l;⁴Prawidłowy zakres bilirubiny całkowitej: 1,7–18,8 μmol/l.

Normalizacja parametrów hematologicznych niezależnie od transfuzji w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [1].

	Pacjenci, n (%)		Skorygowana różnica leczenia, %	[95% CI]	RB/Prto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	Pegcetakoplan, N=41	Ekulizumab, N=39					
Normalizacja stężenia hemoglobiny¹	14 (34,1)	0 (0)	30,4	[14,9; 45,9]	Peto OR = 10,34 [3,28; 32,53]	<0,05	NNT = 3 [3; 5]
Normalizacja liczby retikulocytów²	33 (80,5)	7 (17,9)	54,8	[38,8; 70,7]	RB = 4,48 [2,40; 9,09]	<0,05	NNT = 2 [2; 3]
Normalizacja poziomu LDH³	30 (73,2)	23 (59,0)	12,3	[-7,0; 31,6]	RB = 1,24 [0,90; 1,75]	>0,05	-

LDH – dehydrogenaza mleczanowa*wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z publikacji¹Prawidłowy zakres hemoglobiny: kobiety ≥12–16 g/dl, mężczyźni ≥13,6–18 g/dl; ²Prawidłowy zakres retikulocytów: 30–120 × 10⁹ komórek/l; ³Prawidłowy zakres LDH: 113–226 U/l.

Kategorie odpowiedzi hematologicznej wśród pacjentów leczonych pegcetakoplanem i ekulizumabem w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [15].

Kategoria odpowiedzi hematologicznej	Pegcetakoplan % (n/N)	Ekulizumab % (n/N)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Całkowita	36,6 (15/41)	0,0 (0/39)	Peto OR = 10,71 [3,51; 32,71]	<0,05	NNT = 3 [2; 5]
Dobra	24,4 (10/41)	5,1 (2/39)	RB = 4,75 [1,28; 18,64]	<0,05	NNT = 6 [3; 26]
Częściowa	12,2 (5/41)	33,3 (13/39)	RB = 0,37 [0,15; 0,88]	<0,05	NNH = 4 [2; 35]
Mniejsza	2,4 (1/41)	23,1 (9/39)	RB = 0,10 [0,02; 0,60]	<0,05	NNH = 4 [2; 14]
Brak odpowiedzi	0,0 (0/41)	28,2 (11/39)	Peto OR = 0,10 [0,03; 0,34]	<0,05	NNH = 3 [2; 6]
Nieskategoryzowana	14,6 (6/41)	7,8 (3/39)	RB = 1,90 [0,56; 6,62]	>0,05	-

*wartości obliczone przez autorów Analizy.

Odpowiedzi hematologiczne w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [37].

Kategoria odpowiedzi hematologicznej	Pegcetakoplan N=41 n (%)	Ekulizumab N=39 n (%)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Dobra/ większa/ całkowita	30 (73)	2 (5)	RB = 14,27 [4,26; 52,12]	<0,05	NNT = 2 [2; 2]
Częściowa	6 (15)	15 (38)	RB = 0,38 [0,16; 0,84]	<0,05	NNH = 2 [2; 5]
Mniejsza	2 (5)	13 (33)	RB = 0,15 [0,04; 0,53]	<0,05	NNH = 4 [3; 9]
Brak odpowiedzi	0 (0)	9 (23)	Peto OR = 0,10 [0,03; 0,41]	<0,05	NNT = 5 [3; 9]

Odpowiedzi hematologiczne w 48 tygodniu badania PEGASUS [37] (otwarta faza przedłużona).

Kategoria odpowiedzi hematologicznej	PEG-to-PEG n=41 n (%)	ECU-to-PEG n=39 n (%)
Dobra/ większa/ całkowita	26 (63)	21 (54)
Częściowa	6 (15)	8 (20)
Mniejsza	3 (7)	3 (8)
Brak odpowiedzi	0 (0)	0 (0)

PEG-to-PEG - pacjenci leczeni jedynie pegcetakoplanem w okresie otwartej próby; ECU-to-PEG - pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora i nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby

W 48 tygodniu badania 26 pacjentów (63%) z grupy PEG-to-PEG (pacjenci leczeni jedynie pegcetakoplanem w okresie otwartej próby) osiągnęło dobrą/ większą/ całkowitą odpowiedź hematologiczną w porównaniu z 21 (54%) w grupie ECU-to-PEG (pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora i nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby). Częściową odpowiedź osiągnęto u 6 chorych (15%) w grupie PEG-to-PEG i u 8 (20%) w grupie ECU-to-PEG. Mniejszą odpowiedź hematologiczną osiągnęto u 3 pacjentów (7%) w grupie PEG-to-PEG i u 3 (8%) w grupie ECU-to-PEG [37].

Wyniki dotyczące niedokrwistości z okresu otwartej próby badania PEGASUS [35].

	PEG-to-PEG (n=38)	ECU-to-PEG (n=39)
Normalizacja hemoglobiny, n (%)	10 (24,4)	12 (30,8)
Unikanie transfuzji, n (%)	30 (73,2)	28 (71,8)

PEG-to-PEG - pacjenci leczeni jedynie pegcetakoplanem w okresie otwartej próby; ECU-to-PEG - pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora i nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby

Normalizację hemoglobiny osiągnęto w przypadku 10 pacjentów (24,4%) w grupie PEG-to-PEG i u 12 (30,8%) w grupie ECU-to-PEG [35]. W 16 tygodniu badania żaden pacjent z grupy leczonej ekulizumabem nie miał znormalizowanej hemoglobiny [1]. W grupie PEG-to-PEG 30 chorych (73,2%) uniknęło transfuzji do 48 tygodnia badania, w grupie ECU-to-PEG było ich 28 (71,8%) [35]. W 16 tygodniu badania w grupie leczonej wyłącznie ekulizumabem transfuzji uniknięto jedynie w przypadku 6 pacjentów (15%) [1].

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania PEGASUS

Okres wstępny badania (faza run-in)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) zgłoszono u 69 z 80 pacjentów w okresie wstępnym badania (86%) [1], [4]-[6]. W referencji [7] są pewne rozbieżności dotyczące tych zdarzeń, mianowicie podano w niej, że wystąpiły one u 71 pacjentów w tym okresie (89%).

Randomizowany okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora (faza RCT)

Najważniejsze zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas 16-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego okresu z zastosowaniem pegcetakoplanu i aktywnego komparatora w badaniu PEGASUS [1], [4], [5], [6], [7].

	Pegcetakoplan (N=41), n (%)	Ekulizumab (N=39), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas terapii¹	36 (88)	34 (87)	RR = 1,01 [0,84; 1,22]	p>0,05	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem	15* (37)	1 (3)	RR = 14,27 [2,64; 82,91]	p<0,05	NNH = 2 [2; 5]
Infekcje	12 (29)	10 (26)	RR = 1,14 [0,57; 2,32]	p>0,05	-
Przerwanie terapii z powodu przełomu hemolitycznego	3 (7*)	0 (0)	Peto OR = 7,40 [0,75; 73,33]	p>0,05	-
Zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów w każdej badanej grupie					
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	7 (17)	0 (0)	Peto OR = 8,26 [1,77; 38,60]	p<0,05	NNH = 5 [3; 13]
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (12)	0 (0)	Peto OR = 7,81 [1,29; 47,23]	p<0,05	NNH = 8 [3; 38]
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	4 (10)	0 (0)	Peto OR = 7,60 [1,03; 56,10]	p<0,05	NNH = 10 [4; 391]
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	3 (7)	0 (0)	Peto OR = 7,40 [0,75; 73,33]	p>0,05	-
Zmęczenie	2 (5)	6 (15)	RR = 0,32 [0,08; 1,28]	p>0,05	-
Biegunka	9 (22)	1 (3)	RR = 8,56 [1,52; 51,22]	p<0,05	NNH = 5 [2; 17]
Hemoliza	4 (10)	9 (23)	RR = 0,42 [0,15; 1,18]	p>0,05	-
Niedokrwistość	0 (0)	5 (13)	Peto OR = 0,12 [0,02; 0,70]	p<0,05	NNT = 8 [4; 28]
Ból głowy	3 (7)	9 (23)	RR = 0,32 [0,10; 0,99]	p<0,05	NNT=7 [4; 12856]
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia					
Jakiegokolwiek	7 (17)	6 (15)	RR = 1,11 [0,42; 2,92]	p>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u >1 pacjenta w grupie pegcetakoplanu					
Hemoliza	2 (5)	1 (3)	RR = 1,90 [0,26; 14,23]	p>0,05	-

¹ W referencjach [4] i [7] podano odmienne wyniki dla jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii, w przypadku ramienia ekulizumabu podano, że zdarzenia te wystąpiły u 36 chorych (96%); *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z publikacji.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością pomimo stosowania ekulizumabu, wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- niższym ryzykiem wystąpienia:
 - niedokrwistości (NNT = 8 [4; 28]);
 - bólu głowy (NNH=7);
- wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - reakcji w miejscu wstrzyknięcia ogółem (NNH = 2 [2; 5]);
 - rumienia w miejscu wstrzyknięcia (NNH = 5 [3; 13]);
 - reakcji w miejscu wstrzyknięcia (NNH = 8 [3; 38]);
 - obrzęku w miejscu wstrzyknięcia (NNH = 10 [4; 391]);
 - biegunki (NNH = 5 [2; 17])

w czasie 16-tygodniowej fazy RCT badania.

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy pomiędzy pegcetakoplanem a ekulizumabem w ryzyku wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło podczas terapii (TEAE); infekcji; przerwania terapii z powodu przełomu hemolitycznego; stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenia, hemolizy, jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia, w tym ciężkiej hemolizy w czasie 16-tygodniowej fazy RCT badania.

Okres otwartej próby

W okresie otwartej próby TEAE zgłoszono u 38 pacjentów (87%) leczonych pegcetakoplanem w fazie RCT i u 39 leczonych ekulizumabem w fazie RCT [4]. W referencji [7] podano, że zdarzenia te wystąpiły u 71 pacjentów (92%) w obu badanych grupach.

Wyniki dla całego badania

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez lekarza zgodnie z preferowaną terminologią w całym badaniu dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali pegcetakoplan do 48 tygodnia, były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (36%), hemoliza (24%) i biegunka (21%). Spośród wszystkich badanych pacjentów 30% doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, 6% prawdopodobnie związanych z terapią pegcetakoplanem [10], [27], [28], [29], [30].

Wyniki dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ISR)

Pegcetakoplan podaje się samodzielnie dwa razy w tygodniu w postaci dwóch 10-ml podskórnych wstrzyknięć w dwa różne miejsca, co może prowadzić do reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reaction*, ISR).

Większość ISR była łagodna i wystąpiła na początku leczenia:

- a) w okresie wstępnym badania: u 58% pacjentów;
- b) w randomizowanym okresie kontrolowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora: w ramieniu pegcetakoplanu: 36,6%, w ramieniu ekulizumabu: 2,6%;
- c) w okresie otwartej próby: w ramieniu pegcetakoplanu: 18%; w ramieniu ekulizumabu: 28% [4].

Osoby z umiarkowanymi ISR:

- a) w okresie wstępnym badania: u 2,5%;
- b) w randomizowanym okresie kontrolowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora: w ramieniu pegcetakoplanu: 2,4%, w grupie ekulizumabu: 0%;
- c) w okresie otwartej próby: w ramieniu pegcetakoplanu: 2,6%; w ramieniu ekulizumabu: 2,6% [4].

Żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie była poważna, ani nie doprowadziła do przerwania leczenia badanym lekiem [4], [5], [6], [7]. Większość przypadków ISR wystąpiła podczas rozpoczynania leczenia, ponieważ generalnie wyższe wskaźniki ISR obserwowano w początkowym okresie w porównaniu z okresem obserwacji dla fazy randomizowanej [6].

WYNIKI DODATKOWYCH BADAŃ DLA PEGCETAKOPLANU

W zidentyfikowanym randomizowanym badaniu o akronimie PRINCE¹ pegcetakoplan wykazał poprawę w zakresie stabilizacji poziomu hemoglobiny, zmiany poziomu dehydrogenazy, unikania transfuzji w porównaniu do standardowej terapii u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych przed badaniem inhibitorami dopełniacza [38]-[42]. W opisie przypadku dotyczącym pacjentki z badania PEGASUS zaobserwowano poprawę w zakresie poziomu hemoglobiny i LDH podczas terapii pegcetakoplanem [43].

WYNIKI DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU

Wyniki przedstawione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii u pacjentów dorosłych wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania pegcetakoplanu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień, świąd, obrzęk i ból, natomiast do pozostałych notowanych działań niepożądanych obserwowanych u ponad 10% pacjentów w badaniach klinicznych zaliczono: infekcje górnych dróg oddechowych, ból brzucha, biegunka, ból głowy, zmęczenie i gorączka. Stosowanie pegcetakoplanu wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji, stąd przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem należy zaszczepić się przeciwko bakteriom otoczkowym. To działanie niepożądane związane jest z mechanizmem działania leków będących inhibitorami dopełniacza, stąd w przypadku ekulizumabu również wymagane są szczepienia. Podczas terapii analizowaną interwencją występuje również potencjalne ryzyko ciężkiej reakcji nadwrażliwości, hemolizy wewnątrznaczyniowej po odstawieniu leku, immunogenności, nowotworów złośliwych i nieprawidłowości hematologicznych oraz długoterminowych skutków kumulacji glikolu polietylenowego [47]-[50].

WYNIKI Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Zidentyfikowane opracowanie wtórne było raportem *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) oceniającym zastosowanie pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, którzy mają niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5, z uwzględnieniem dokumentacji HTA przedłożonej ww. instytucji przez Podmiot odpowiedzialny dla pegcetakoplanu [51]. W raporcie, w sekcji dotyczącej badań klinicznych omówiono głównie wyniki badania PEGASUS [51], stanowiącego również podstawę niniejszej Analizy klinicznej. Stwierdzono, że zastosowanie pegcetakoplanu wpływa na podwyższenie poziomu hemoglobiny we krwi (parametr będący miarą niedokrwistości) i hematologiczne objawy PNH u osób z niedokrwistością podczas przyjmowania ekulizumabu. NICE stwierdził, że pegcetakoplan jest skuteczniejszy i kosztuje mniej niż ekulizumab. Na podstawie przedłożonej dokumentacji HTA i własnej oceny, agencja NICE wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, którzy mają niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5 [51].

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z ANALIZY KLINICZNEJ

Nocna napadowa hemoglobinuria to bardzo rzadka choroba związana z niedoborem inhibitorów dopełniacza - czynnika przyspieszającego rozpad dopełniacza CD55 i glikoproteiny CD59, czego wynikiem jest pojawienie się objawów, tj. hemolizy, niedokrwistości, zakrzepicy i zmęczenia. Terapia inhibitorami C5 składowej dopełniacza (ekulizumabem) często wiąże się z problemami utrzymującej się niedokrwistości, przełomu hemolitycznego oraz zmęczenia, w związku z tym istnieje silna potrzeba poszukiwania i wdrażania alternatywnych terapii.

¹ Pomimo, że badanie PRINCE było randomizowane, to opisano w sekcji z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ było przeprowadzone w populacji pacjentów jedynie częściowo zgodnej z wnioskowaną, tj. chorych z PNH, ale nieleczonych przez 3 miesiące przed badaniem inhibitorem dopełniacza.

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wyniki analizy klinicznej wskazują, że pegcetakoplan, należący do inhibitorów składowej C3 układu dopełniacza, jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Dzięki dogodnej, podskórnej formie podania, pegcetakoplan może być podawany samodzielnie przez pacjenta w domu, co podnosi komfort terapii. Lek ten wpływa zarówno na hamowanie hemolizy zewnątrznaczyniowej, jak i wewnątrznaczyniowej, będącymi przyczyną wystąpienia kluczowych objawów choroby. Wyniki porównania z ekulizumabem wskazują na przewagę analizowanej interwencji nad komparatorem w zakresie zwiększenia poziomu hemoglobiny we krwi. Pegcetakoplan redukuje również ryzyko transfuzji krwi, które mogą prowadzić m.in. do wystąpienia reakcji poprzetoczeniowej, zakażeń, powstawania przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym, przeładowania żelazem skutkującym postępującym uszkodzeniem wątroby, serca i układu hormonalnego.

Pegcetakoplan wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa; w przypadku zastosowania analizowanej interwencji najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które są łagodne i na ogół nie wymuszają przerwania terapii. Refundacja produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) pozwoli na zaspokojenie potrzeb dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1 080 mg, roztwór do infuzji) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” [96].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [83], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [86].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;

- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [83] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA);
- *European Medicines Agency* (EMA);
- *Health Canada* (HC).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 11.07.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 11.07.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację pacjentów (ang. *population*)**, którą stanowią dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” [96];
- **(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)**: którą stanowi zastosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1 080 mg, roztwór do infuzji), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [47] oraz proponowanym programem lekowym [96];
- **(C) komparator/refundowaną technologię opcjonalną** (ang. *comparison*), którą stanowi ekulizumab;
- **(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) w zakresie skuteczności klinicznej obejmują:** unikanie przetoczeń, normalizacja aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, 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 nocnej napadowej hemoglobinurii; preferencje chorych co do rodzaju terapii;

zdarzenia i działania niepożądane;

- **(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*)** – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pegcetakoplanu, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne) dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych dla pegcetakoplanu do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące;
- randomizowane badania kliniczne (w tym uwzględniające porównanie z komparatorami lub placebo), a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności;
- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego (tj. przeprowadzenie przeszukania baz danych w celu znalezienia badań RCT dla komparatorów, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, użytecznych do porównania pośredniego) lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których pegcetakoplan stosowano:
 - w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym;
 - w populacji pediatrycznej;
- badań:
 - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową - opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej głównie w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLW MiPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ██████████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (99%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [83].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [83], [85]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [85].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [83] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [96].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [83]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej

wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę jakości metodologii przeeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [83], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [95] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spśród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [95].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;

- **krytycznie niska** – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [95].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.9, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń

- w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
- o dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [87].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą

wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Wykonane przez autorów obliczenia oznaczano w Analizie symbolem „*”.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [88].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” [96];

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) to bardzo rzadka nabyta choroba klonalna dotycząca krwiotwórczej komórki macierzystej, która jest wywołana mutacją somatyczną w genie PIGA; związana jest z występowaniem niedokrwistości hemolitycznej, zakrzepicy, dystonii mięśni gładkich i w niektórych przypadkach niewydolności szpiku kostnego. Wynikiem mutacji jest niedobór glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI) i białek zakotwiczonych przez GPI, w tym inhibitorów dopełniacza - czynnika przyspieszającego rozpad dopełniacza CD55 i glikoproteiny CD59 [98]. W zależności od manifestacji klinicznej choroby wyróżnia się trzy kategorie nocnej napadowej hemoglobinurii: klasyczną, ze współistniejącą chorobą szpiku kostnego oraz subkliniczną [99].

Nocna napadowa hemoglobinuria to schorzenie, które może być rozpoznane w każdym wieku, ale najczęściej ma to miejsce w przypadku osób młodych. **Zachorowalność szacuje się na 1,3 na milion osób/rok.** W polskim badaniu dotyczącym nocnej napadowej hemoglobinurii przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów zdiagnozowanych od 1995 do pierwszej połowy 2011 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie [100]. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny w czerwcu 2020 roku ludność Polski wynosiła 38 354 000 osób. **W ciągu 16,5 roku zdiagnozowano nocną napadową hemoglobinurię u 105 osób, co przekłada się na zapadalność wynoszącą 0,017 na 100 000 osób/rok [100].**

Według danych NFZ od 2018 roku do pierwszej połowy 2020 roku włączono do programu lekowego w sumie Spośród 57 osób włączonych do programu lekowego od 2018 roku do I połowy 2020, z czego u 4 (7,02%) z nich odnotowano dyskontynuację leczenia - u 3 wykonano allogeniczny przeszczep

macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*, allo-HSCT), a jeden pacjent zmarł; 5 (8,77%) chorych rozpoczęło terapię ekulizumabem od dawki podtrzymującej, co może wskazywać na finansowanie leczenia produktem leczniczym Soliris® ze środków własnych, przed kwalifikacją do programu lekowego [100].

W wyniku ustalenia konsensusu ekspertów klinicznych w Polsce szacuje się, że nowo zdiagnozowanych pacjentów z PNH powinno być od około 35 do 70 osób rocznie. Aktualnie w programie lekowym B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” ekulizumabem leczonych jest około 50 pacjentów, a około 11 do 15 chorych nie jest leczonych w programie ze względu na udział w badaniach klinicznych. W latach 2020 – 2021 według danych członków zespołu Koordynacyjnego do spraw leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii w wyżej wspomnianym programie lekowym było leczonych około 75 osób. W konsensusie wskazano, że u około 30 do 35% pacjentów występuje niedokrwistość po terapii ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące [105].

Zgonie z Uchwałą nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich [106], Rozporządzenia (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. [107], Załącznika nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [108], oraz publikacji [109], jako choroby rzadkie uważa się schorzenia występujące z częstością niższą niż 5 na 10 000 osób w populacji. **Biorąc po uwagę powyżej przedstawione dane epidemiologiczne, nocną napadową hemoglobinurię można klasyfikować jako chorobę rzadką.**

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie pegcetakoplanu w postaci roztworu do infuzji (produkt leczniczy Aspaveli®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [47] oraz proponowanym programem lekowym [96].

Pegcetakoplan, należy do grupy farmakoterapeutycznej leków immunosupresyjnych; jest symetryczną cząsteczką złożoną z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalentnie z końcami liniowej cząsteczki PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa. Fragmenty peptydowe wiążą się ze składową dopełniacza C3 i wywierają silne działanie hamujące na kaskadę dopełniacza. Fragment PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa zwiększa rozpuszczalność i wydłuża czas obecności produktu leczniczego w organizmie po jego podaniu. Pegcetakoplan wiąże się z dużym powinowactwem z białkiem dopełniacza C3 i jego fragmentem aktywacyjnym C3b, regulując w ten sposób rozkład C3 i tworzenie efektorów na dalszym etapie kaskady aktywacji dopełniacza. U pacjentów z PNH do hemolizy pozanaczyniowej (ang. *extravascular haemolysis*, EVH) przyczynia się opsonizacja przez C3b, podczas gdy do hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. *intravascular haemolysis*, IVH) dochodzi z udziałem kompleksu atakującego błonę (MAC) znajdującego się na dalszym etapie kaskady aktywacji. Pegcetakoplan wywiera rozległe działanie regulujące kaskadę dopełniacza poprzez działanie na wcześniejszych etapach kaskady

aktywacji w stosunku do C3b i formowania MAC, w ten sposób kontrolując mechanizmy, które prowadzą do EVH i IVH [47].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Aspaveli® [47] oraz proponowanym programem lekowym [96], leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami hematologicznymi. U pacjentów, którzy dobrze tolerowali leczenie podawane w doświadczonych ośrodkach medycznych, można rozważyć samodzielne podawanie i wykonywanie infuzji w warunkach domowych. Decyzję o możliwości samodzielnego podawania i wykonywania infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego.

Dawkowanie produktu leczniczego Aspaveli®

Pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej 1 080 mg za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej, która może dostarczać dawki do 20 mL. Dawkę dwa razy na tydzień należy podać w dniu 1 i dniu 4 każdego tygodnia leczenia.

PNH jest chorobą przewlekłą i zaleca się, aby leczenie produktem leczniczym Aspaveli® kontynuować przez całe życie pacjenta, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerwania stosowania tego produktu leczniczego.

Pacjenci zmieniający leczenie na produkt leczniczy Aspaveli® z inhibitora C5

Przez pierwsze 4 tygodnie pegcetakoplan należy podawać dwa razy na tydzień podskórnie w dawce 1 080 mg dodatkowo do aktualnie przyjmowanej przez pacjenta dawki inhibitora C5 w celu zminimalizowania ryzyka hemolizy po nagłym przerwaniu leczenia. Po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie inhibitora C5, a następnie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Aspaveli® w monoterapii.

Dostosowywanie dawki produktu leczniczego Aspaveli®

Schemat dawkowania można zmienić na 1 080 mg co trzy dni (np. dzień 1, dzień 4, dzień 7, dzień 10, dzień 13 itd.), jeśli u pacjenta występuje stężenie dehydrogenazy mleczanowej 2 x powyżej górnej granicy normy. W przypadku zwiększenia dawki należy monitorować stężenie LDH dwa razy na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.

Pominięcie dawki produktu leczniczego Aspaveli®

W przypadku pominięcia dawki pegcetakoplanu należy ją podać możliwie jak najszybciej, a następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi ekulizumab.

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Aspaveli®) w analizowanym wskazaniu, brano pod uwagę: zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu [83], [86], [101], [102], [103], [104].

Opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują następujące opcje terapeutyczne w leczeniu przewlekłej napadowej hemoglobinurii:

- inhibitory C5 (w tym ekulizumab i rawulizumab), niezależnie od statusu niedokrwistości u pacjentów [101], [102], [103], [104]; w przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego możliwa jest modyfikacja dawki ekulizumabu lub skrócenie czasu między podaniem produktu leczniczego [101], [102];
- allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych [101], [102], [103], [104];
- leczenie wspomagające, obejmujące przetaczanie koncentratu czerwonych krwinek; suplementację kwasem foliowym, żelazem, witaminą B12 oraz leczenie przeciwzakrzepowe [101], [102], [103], [104].

W leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące rekomendowane jest zastosowanie inhibitora składnika dopełniacza C3 – pegcetakoplanu [104]. W przypadku braku dostępności powyższego produktu leczniczego zalecane jest leczenie objawowe, w tym przetoczenie koncentratu czerwonych krwinek; suplementacja kwasem foliowym, żelazem, witaminą B12 oraz leczenie przeciwzakrzepowe – najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC). Inhibitory C5 (w tym ekulizumab i rawulizumab) są rekomendowane niezależnie od statusu niedokrwistości u pacjentów [101], [102], [103], [104].

Aktualnie w Polsce (maj 2022) jedyną opcją refundowaną w ramach programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” jest ekulizumab [97]. 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. Eculizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych [117].

Badania kliniczne PEGASUS, na podstawie wyników którego zarejestrowano wnioskowaną technologię, uwzględniało jako kontrolę kontynuację stosowania eculizumabu. W badaniu możliwe było przerwanie leczenia eculizumabem, intensyfikacja schematu podawania eculizumabu oraz w pewnym zakresie dostosowanie BSC do potrzeb pacjenta (w tym również intensyfikacja liczby przetoczeń) [1].

Uwzględnienie kontynuacji leczenia eculizumabem w grupie kontrolnej badania PEGASUS oznacza, że interwencja ta stanowi standardową opiekę wśród pacjentów z analizowanej populacji. W przeciwnym razie badanie kliniczne PEGASUS nie zostałyby dopuszczone do realizacji z przyczyn etycznych. Co więcej raporty HTA (np. NICE) z innych krajów również wskazują na uwzględnienie jedynie kontynuacji leczenia inhibitorem C5 jako komparatora dla wnioskowanej technologii [51].

Stan kliniczny wskazany we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli® (dorośli z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące) nie stanowi kryterium dyskontynuacji leczenia eculizumabem w warunkach polskich [97]. Również wytyczne kliniczne [101], [102] oraz opinie ekspertów klinicznych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [100] wskazują w analizowanym stanie klinicznym kontynuację stosowania inhibitora C5 z ewentualną modyfikacją częstotliwości podawania tego inhibitora.

Informacje przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [100] świadczą o bardzo niskiej częstotliwości dyskontynuacji leczenia eculizumabem w warunkach polskich. W okresie od kwietnia 2018 roku do czerwca 2020 roku odnotowano tylko 4 dyskontynuacje leczenia eculizumabem spośród 56 pacjentów stosujących ten lek (wskaźnik dyskontynuacji równy około 3,2% na rok), przy czym za część dyskontynuacji odpowiadał zgon oraz możliwość przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych (1 dyskontynuacja) [100]. Z pominięciem zgonów i przeszczepu roczny wskaźnik dyskontynuacji można oszacować na niższy od 2,4% (brak szczegółowych informacji na temat przyczyn dyskontynuacji leczenia).

Przy tak niskim wskaźniku dyskontynuacji leczenia eculizumabem w warunkach polskich, kontynuacja leczenia eculizumabem z ewentualną modyfikacją częstotliwości jego podawania lub intensyfikacją BSC stanowi podstawowy komparator dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Brak kontynuacji stosowania inhibitora C5 pośrednio również został uwzględniony w obrębie ww. interwencji, ale z opóźnieniem względem początku stosowania wnioskowanej technologii (tj. po

dyskontynuacji ekulizumabu z przyczyn klinicznych w grupie kontrolnej porównaniu podlega kontynuacja terapii pegcetakoplanem vs sama BSC).

W ramach konsensusu ekspertów klinicznych jako postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia ekulizumabem wskazano kontynuację terapii ekulizumabem podkreślając, że takie leczenie kontynuuje się tak długo jak obserwowane są korzyści kliniczne oraz brak działań niepożądanych wymagających przerwania leczenia. Transfuzje, które stanowią leczenie doraźne w przypadku wystąpienia niedokrwistości, prowadzi się razem z terapią ekulizumabem, a około 70% pacjentów z PNH leczonych tym produktem wymaga przynajmniej 1 przetoczenia krwi rocznie[105].

Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla pegcetakoplanu przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowe omówienie wytycznych znajduje się w APD [88]).

Tabela 1. Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [83], [86], [101], [102], [103], [104], [105], [100], [105].

Leki/interwencja wykluczone z grona komparatorów dla asciminibu	Leki uwzględnione jako komparatory dla asciminibu
<p>Rawulizumab: - brak refundacji w nocnej napadowej hemoglobinurii w Polsce.</p>	<p>Ekulizumab: - rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej; - refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu; - badania kliniczne PEGASUS, na podstawie wyników którego zarejestrowano wnioskowaną technologię, uwzględniało jako kontrolę kontynuację stosowania ekulizumabu - wykazany jako komparator w konsensusie ekspertów klinicznych.</p>
<p>Przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT): - stosowany w specyficznych przypadkach, w tym u chorych z ciężką postacią anemii aplastycznej; z niektórymi zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka; z powikłaniami PNH nieodpowiadającymi na terapię ekulizumabem lub jeśli ekulizumab jest niedostępny.</p>	
<p>Najlepsza opieka podtrzymująca (BSC): - jest stosowana niezależnie od terapii inhibitorami dopełniacza; tj. może być stosowana wraz z wnioskowaną interwencją</p>	

Podsumowując, pegcetakoplan stanowi przełomowe leczenie dla populacji o niezaspokojonych potrzebach czyli dla pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Komparatorem w analizowanym wskazaniu będzie kontynuacja leczenia ekulizumabem.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- a) w zakresie skuteczności klinicznej:
- unikanie przetoczeń;

- normalizacja aktywności LDH;
 - zmiana aktywności LDH;
 - częstość występowania normalizacji aktywności LDH;
 - czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH;
 - jakość życia;
 - częstość występowania przełomów hemolitycznych;
 - normalizacja stężenia hemoglobiny;
 - przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;
 - duże zdarzenia naczyniowe;
 - kliniczna manifestacja nocnej napadowej hemoglobinurii;
 - preferencje chorych co do rodzaju terapii;
 - ocena liczby retikulocytów;
 - ocena jakości życia;
- b) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
 - wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*);
 - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych,
 - zmiany dawkowania z powodu zdarzeń/działań niepożądanych;
 - wystąpienia zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3). Wyniki zidentyfikowanych:

- badań randomizowanych: PEGASUS [1]-[37] przedstawiono w rozdziale 5.1;
- badań o niższej wiarygodności: PRINCE [34], [35], [38]-[42]; Tamura i wsp. 2022 [38] przedstawiono w rozdziale 6;
- referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 7.

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania pegcetakoplanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią i poziomem hemoglobiny niższym niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące	Pegcetakoplan 1080 mg, 2 x tydzień vs ekulizumab	bezpośrednie	Badanie RCT PEGASUS [1]-[37]
Badania o niższej wiarygodności			
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią nieleczeni wcześniej inhibitorem dopełniacza w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.	Pegcetakoplan 1080 mg, 2 x tydzień vs standardowa terapia Pomimo, że badanie PRINCE było randomizowane, to opisano w sekcji z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ było przeprowadzone w populacji pacjentów jedynie częściowo zgodnej z wnioskowaną, tj. chorych z PNH, ale nieleczonych przez 3 miesiące przed badaniem inhibitorem dopełniacza.	bezpośrednie	Badanie RCT PRINCE [34], [35], [38]-[42]
Dorośla pacjentka z nocną napadową hemoglobinurią (z wariantem genetycznym C5), która otrzymywała pegcetakoplan, po wstępnym leczeniu ekulizumabem.	Pegcetakoplan; ekulizumab	-	Tamura i wsp. 2022 [43]

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Populacja	Źródło	Interwencja		Rodzaj badania/publikacji
Badania wtórne				
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Pegcetakoplan		Ocena pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii przeprowadzona przez NICE [51]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	Pegcetakoplan		ChPL Aspaveli® [47]
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią				Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Aspaveli® [48]
Pacjenci leczeni pegcetakoplan, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami				Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i>) dla pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) [49]
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	Pegcetakoplan		Ulotka dla pacjentów dołączona do produktu leczniczego Aspaveli® [50]
Badania nieopublikowane/w toku				
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią	<i>www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu/</i>	Pegcetakoplan		NCT03531255 [44], [45] NCT04729062 [46]

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA - Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*); EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*); FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*); NICE - *The National Institute for Health and Clinical Excellence*

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) względem kontynuacji terapii ekulizumabem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z badań o najwyższej wiarygodności:

- 1 randomizowanego badania klinicznego o akronimie PEGASUS [1]-[37], uwzględniającego porównanie pegcetakoplanu względem ekulizumabu.

Szczegółową charakterystykę:

- powyższego badania pierwotnego (ang. *critical appraisal*) wraz charakterystyką wyjściową pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4;
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.7;
- opis wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.8.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W PORÓWNANIU DO EKULIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, KTÓRZY MIELI POZIOM HEMOGLOBINY NIŻSZY NIŻ 10,5 g/dl POMIMO LECZENIA EKULIZUMABEM

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne o akronimie PEGASUS [1]-[37], przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem u dorosłych pacjentów z PNH i poziomem hemoglobiny niższym niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. Po 4-tygodniowej fazie wstępnej, w której wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan razem z ekulizumabem, losowo przydzielono pacjentów do podskórnej monoterapii pegcetakoplanem (41 pacjentów) lub dożylnego ekulizumabu (39 pacjentów). Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana poziomu hemoglobiny od wartości wyjściowej do 16 tygodnia badania. Oceniano dodatkowe kliniczne i hematologiczne markery hemolizy i bezpieczeństwo [1].

Do badania PEGASUS [1]-[37] kwalifikowano dorosłych pacjentów (≥ 18 lat), u których PNH rozpoznano za pomocą cytometrii przepływowej o wysokiej czułości i którzy mieli stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl podczas otrzymywania stałych dawek ekulizumabu przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym. Spośród 102 przebadanych pacjentów 80 (49 kobiet i 31 mężczyzn) spełniło kryteria włączenia i losowo przydzielono ich do dwóch grup:

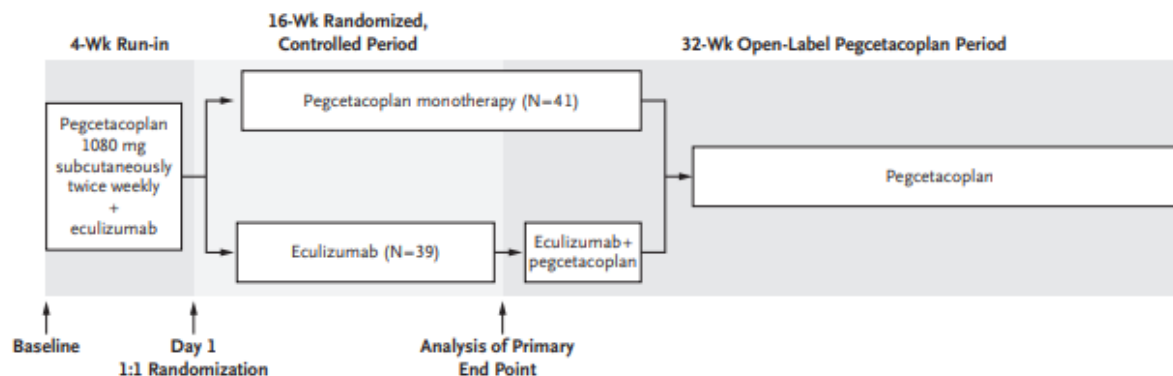
- 41 pacjentów do grupy otrzymującej pegcetakoplan,

- 39 do grupy otrzymującej ekulizumab, podczas 16-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego okresu [1].

Randomizacja była stratyfikowana w zależności od liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, które pacjenci otrzymali w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (<4 lub ≥4) oraz liczby płytek krwi podczas badania przesiewowego (<100 000 lub ≥100 000 komórek × 10⁹/L) [1].

Badanie składało się z 3 okresów:

- 1) Okres wstępny: wszyscy pacjenci nadal otrzymywali aktualną dawkę ekulizumabu z dodatkiem dwa razy w tygodniu pegcetakoplanu (1 080 mg), który pacjenci sami podawali podskórnie; czas trwania: 4 tygodnie (faza run-in)
- 2) Randomizowany okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora: pacjentów przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do monoterapii pegcetakoplanem (1 080 mg) (N=41) lub ekulizumabem (N=39); czas trwania: 16 tygodni (faza RCT).
- 3) Okres otwartej próby: wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan; pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora, nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby; czas trwania: 32 tygodnie [1].



Rysunek 1. Schemat badania PEGASUS porównującego pegcetakoplan z ekulizumabu u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, którzy mieli poziom hemoglobiny niższy niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem [1].

Populację *PEG-to-PEG* stanowili pacjenci leczeni jedynie pegcetakoplanem w okresie otwartej próby, a grupa *ECU-to-PEG* to pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora i nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby [2], [10].

Wszystkich 39 pacjentów przydzielonych do otrzymywania ekulizumabu ukończyło 16 tygodni terapii; 3 z 41 pacjentów w grupie pegcetakoplanu przerwało terapię przed 16 tygodniem z powodu przełomu hemolitycznego [1]. Do 48 tygodnia 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń hemolitycznych: 5 sklasyfikowanych przez lekarza prowadzącego jako „hemoliza” i 1 jako „niedokrwistość hemolityczna”. Ogółem 12 pacjentów (15%) przerwało leczenie pegcetakoplanem: 3 w randomizowanym okresie kontrolowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora, 8 w okresie otwartej próby z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia (6 w grupie *ECU-to-PEG*, 2 w *PEG-to-PEG*) i jeden podczas obserwacji; jeden pacjent wycofał się z powodu decyzji lekarza [10].

Charakterystyka demograficzna i wyjściowa były generalnie zrównoważone w obu badanych grupach. Średni czas od rozpoznania PNH do pierwszego dnia 4-tygodniowej fazy wstępnej wynosił łącznie 10,18 lat i był dłuższy w grupie leczonej ekulizumabu niż w grupie pegcetakoplanu (11,68 lat vs 8,74 lat), różnica ta nie była istotna statystycznie. Czas trwania poprzedniego leczenia ekulizumabem był podobny w obu grupach. W całej badanej populacji 25 pacjentów (31%) miało w wywiadzie zakrzepicę, a 20 (25%) anemię aplastyczną. Dwudziestu czterech pacjentów (30%) otrzymywało dawki ekulizumabu większe niż 900 mg co 2 tygodnie [1]. Szczegóły dotyczące badanej populacji przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.4.

Tabela 3. Podsumowanie metodyki badania o akronimie PEGASUS [1]-[37].

Opis metodyki badania	PEGASUS [1]-[37]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, otwarte, wielośrodkowe
Populacja	Dorośli pacjenci (≥18 lat), u których nocną napadową hemoglobinurię rozpoznano za pomocą cytometrii przepływowej o wysokiej czułości i którzy mieli stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl podczas otrzymywania stałych dawek ekulizumabu przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym, N=80.
Grupa badana (okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora)	pegcetakoplan, 1080 mg przezskórnie, 2x tydzień, N=41
Grupa kontrolna (okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora)	ekulizumab, zgodnie z dawkowaniem przed włączeniem do badania, N=39
Okres leczenia/obserwacji	1) Faza wstępna: 4 tygodnie. 2) Randomizowany okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora: 16 tygodni. 3) Faza otwartej próby: 32 tygodnie [1].
Oceniane punkty końcowe	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu hemoglobiny od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia). Pole pod krzywą (AUC) dla zmian od wartości początkowej zostanie obliczone od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia), a następnie średnia zmiana od wartości początkowej zostanie wyprowadzona, dzieląc AUC przez czas trwania oceny (nominalnie 12 tygodni).
	Drugorzędowe punkty końcowe: - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej liczby retikulocytów (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia); - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia); - zmiana w 16 tygodniu od wartości początkowej w skali FACIT-F. - liczba jednostek koncentratu krwinek czerwonych przetoczonych od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia); - zmiana od wartości początkowej do 16 tygodnia w skali LASA.

Opis metodyki badania	PEGASUS [1]-[37]
	<p style="text-align: center;">Trzeciorzędowe punkty końcowe:</p> <p><u>Randomizowany okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora (wyjściowy, dzień 1 do 16 tygodnia)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - normalizacja hemoglobiny od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia) (Tak/Nie), normalizacja hemoglobiny jest definiowana jako średni poziom hemoglobiny (AUC/czas trwania) powyżej dolnej granicy normalnego zakresu; - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu bilirubiny pośredniej (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia); - średnia zmiana od wartości początkowej poziomu haptoglobiny (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia); - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali FACIT-F (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia); - średnia zmiana wyniku w skali LASA w stosunku do wartości początkowej (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (28 do 112 dnia). <p style="text-align: center;"><u>Okres otwartej próby (od 16 do 48 tygodnia)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu hemoglobiny (AUC/czas trwania) od 24 do 48 tygodnia (od 168 do 336 dnia); - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w liczbie retikulocytów (AUC/czas trwania) od 24 do 48 tygodnia (od 168 do 336 dnia); - średnia zmiana od wartości wyjściowej w poziomie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (AUC/czas trwania) od 24 do 48 tygodnia (od 168 do 336 dnia); - zmiana w 48 tygodniu od wartości wyjściowej w skali FACIT-F; - zmiana w 48 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w skali LASA; - koncentratu czerw koncentratu krwinek czerwonych przetoczonych od 24 do 48 tygodnia (od 168 do 336 dnia). <p style="text-align: center;">Farmakodynamiczne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w odsetku krwinek czerwonych PNH typu II + III opsonizowanych C3 (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia) i od 24 do 48 tygodnia (od 168 do 336 dnia); - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w odsetku krwinek czerwonych typu II+III PNH (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia) i od 24 do 48 tygodnia (od 168 do 336 dnia); - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w poziomach dopełniacza (np. CH50, AH50 i C3) (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia) i od 24 do 48 tygodnia (od 168 do 336 dnia). <p style="text-align: center;">Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; - częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych; - zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach laboratoryjnych; - zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w parametrach EKG.
<p style="text-align: center;">Zastosowane w referencji metody statystyczne</p>	<p>Porównanie między grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono przy użyciu modelu mieszanych efektów dla pomiarów powtarzanych (MMRM), z wyjściowym stężeniem hemoglobiny jako zmienną ciągłą, punktem czasowym jako zmienną kategoriową i grupą leczoną, zmiennymi stratyfikacji, oraz interakcją czas po leczeniu jako efekty stałe.</p> <p>Transfuzje uważano za zdarzenia współbieżne, które mogły zafałszować wyniki, a dane po pierwszej transfuzji zostały ocenzone. Aby kontrolować błąd typu 1, kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowano pod kątem równoważności w następujący sposób hierarchiczny, jeśli stwierdzono wyższość dla pierwszorzędowego punktu końcowego: odsetek pacjentów, którzy nie wymagali transfuzji w randomizowanym, kontrolowanym okresie, obserwowany przez zmianę od wartości początkowej do 16 tygodnia bezwzględnej liczby retikulocytów, poziomu LDH i wyniku FACIT-F. Analizę przeprowadzono również z uwzględnieniem wszystkich zaobserwowanych danych (bez oznaczania danych po przetoczeniu).</p>
<p style="text-align: center;">Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych</p>	<p style="text-align: center;">Populacja badana</p> <p>Przeszukiwana populacja będzie obejmować wszystkich uczestników, którzy podpisali formularz świadomej zgody. Ten zestaw będzie używany tylko w celu opisanego dyspozycji podmiotu.</p> <p style="text-align: center;">Populacja docierająca (Run-in Population)</p> <p>Populacja wstępna będzie obejmować wszystkich osobników, którzy otrzymają co najmniej jedną dawkę pegcetakoplanu.</p> <p style="text-align: center;">Populacja bezpieczeństwa/populacja ITT (Intent-to-Treat)</p> <p>Populacje bezpieczeństwa i ITT będą obejmować wszystkich zrandomizowanych pacjentów.</p> <p style="text-align: center;">Zmodyfikowana populacja z zamiarem leczenia - mITT (Modified Intent-To-Treat)</p>

Opis metodyki badania	PEGASUS [1]-[37]
	<p>mITT obejmie wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy kontynuują badane leczenie w okresie randomizowanym, kontrolowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora (tj. poza wizytą w 4 tygodniu).</p> <p>Populacja PP (<i>Per Protocol</i>) Populacja PP będzie obejmować wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy nie naruszyli żadnych kryteriów włączenia lub wykluczenia i/lub nie odeszli od protokołu w sposób, który mógłby wpłynąć na ich ocenę skuteczności. Decyzje dotyczące wykluczenia podmiotów ze zbioru analiz według protokołu zostaną podjęte i udokumentowane przed zablokowaniem bazy danych.</p> <p>Populacja farmakokinetyczna (PK) Populacja PK będzie obejmować wszystkich osobników w populacji ITT, którzy otrzymują APL-2 i mają co najmniej 1 możliwy do oceny pomiar farmakokinetyki po podaniu dawki.</p> <p>Populacja farmakodynamiczna (PD) Populacja PD będzie obejmować wszystkich pacjentów w populacji ITT, którzy mają co najmniej 1 możliwy do oceny pomiar farmakodynamiczny po podaniu dawki.</p>

AUC – pole pod krzywą; MMRM - model mieszanych efektów dla pomiarów powtarzanych; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia; TEAE – Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; ITT – populacja *Intent-to-Treat*; mITT – populacja *Modified Intent-To-Treat*; PP – populacja *Per Protocol*; PK – populacja farmakokinetyczna; PD – populacja farmakodynamiczna; LASA - Ocena liniowej skali analogowej

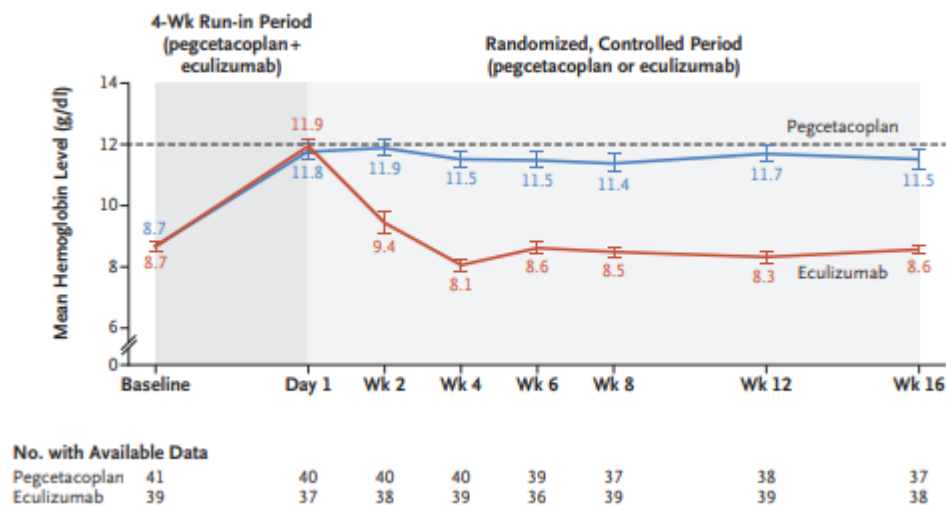
Wyniki badania PEGASUS opisano przede wszystkim na podstawie dostępnej publikacji [1] i [2] i uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [2]-[29] oraz rejestru badań klinicznych [31], [32].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W PORÓWNANIU DO EKULIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, KTÓRZY MIELI POZIOM HEMOGLOBINY NIŻSZY NIŻ 10,5 g/dl POMIMO LECZENIA EKULIZUMABEM

Pierwszorzędowy punkt końcowy - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu hemoglobiny

Pegcetakoplan był lepszy od ekulizumabu pod względem zmiany stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do 16 tygodnia. Skorygowana (metoda najmniejszych kwadratów) średnia zmiana od wartości początkowej wyniosła 2,37 g/dl w grupie leczonej pegcetakoplanem i -1,47 g/dl w grupie leczonej ekulizumabem, dla średniej różnicy między terapiami wynoszącej 3,84 g/dl [95% CI: 2,33; 5,34; p<0,001] w 16 tygodniu [1], [16].

A



Wykres 1. Poziomy hemoglobiny od wartości wyjściowych do 16 tygodnia w badaniu PEGASUS [1].

Na Wykresie numer 1 przedstawiono skorygowane średnie poziomy hemoglobiny obserwowane od wartości wyjściowych do 16 tygodnia badania, i zawierające wszystkie dostępne dane dla wszystkich pacjentów, niezależnie od zdarzeń związanych z transfuzją. Dane z 8 tygodnia obejmują trzech pacjentów z grupy pegcetacoplanu, którzy przerwali badanie i jednego pacjenta z brakującymi danymi. Linia przerywana wskazuje dolną granicę normalnego zakresu dla chorych. Słupki wskazują błędy standardowe [1].

Zwiększone stężenia hemoglobiny u pacjentów otrzymujących pegcetakoplan w monoterapii w porównaniu z pacjentami otrzymującymi ekulizumab w monoterapii obserwowano już w 2 tygodniu 16-tygodniowego okresu randomizowanego i kontrolowanego i utrzymywały się przez cały 16-tygodniowy okres. W analizie podgrup na podstawie zapotrzebowania na transfuzję przed próbą stwierdzono poprawę w stosunku do wartości początkowej stężenia hemoglobiny w grupie pegcetakoplanu (2,97 g/dl wśród pacjentów z <4 transfuzjami w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym i 2,11 g/dl wśród pacjentów z ≥ 4 transfuzjami) zgodne z poprawą w całej kohorcie; jednak w grupie ekulizumabu u pacjentów, którzy mieli mniej niż 4 transfuzje w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, stężenie hemoglobiny spadło o 0,01 g/dl, a u pacjentów, u których wykonano 4 lub więcej transfuzji w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, stężenie hemoglobiny spadło o 4,02 g/dl. [REDACTED]

Tabela 5. Zmiana stężenia hemoglobiny w podgrupach w zależności od wieku, płci i rasy od początku do 16 tygodnia badania PEGASUS [21].

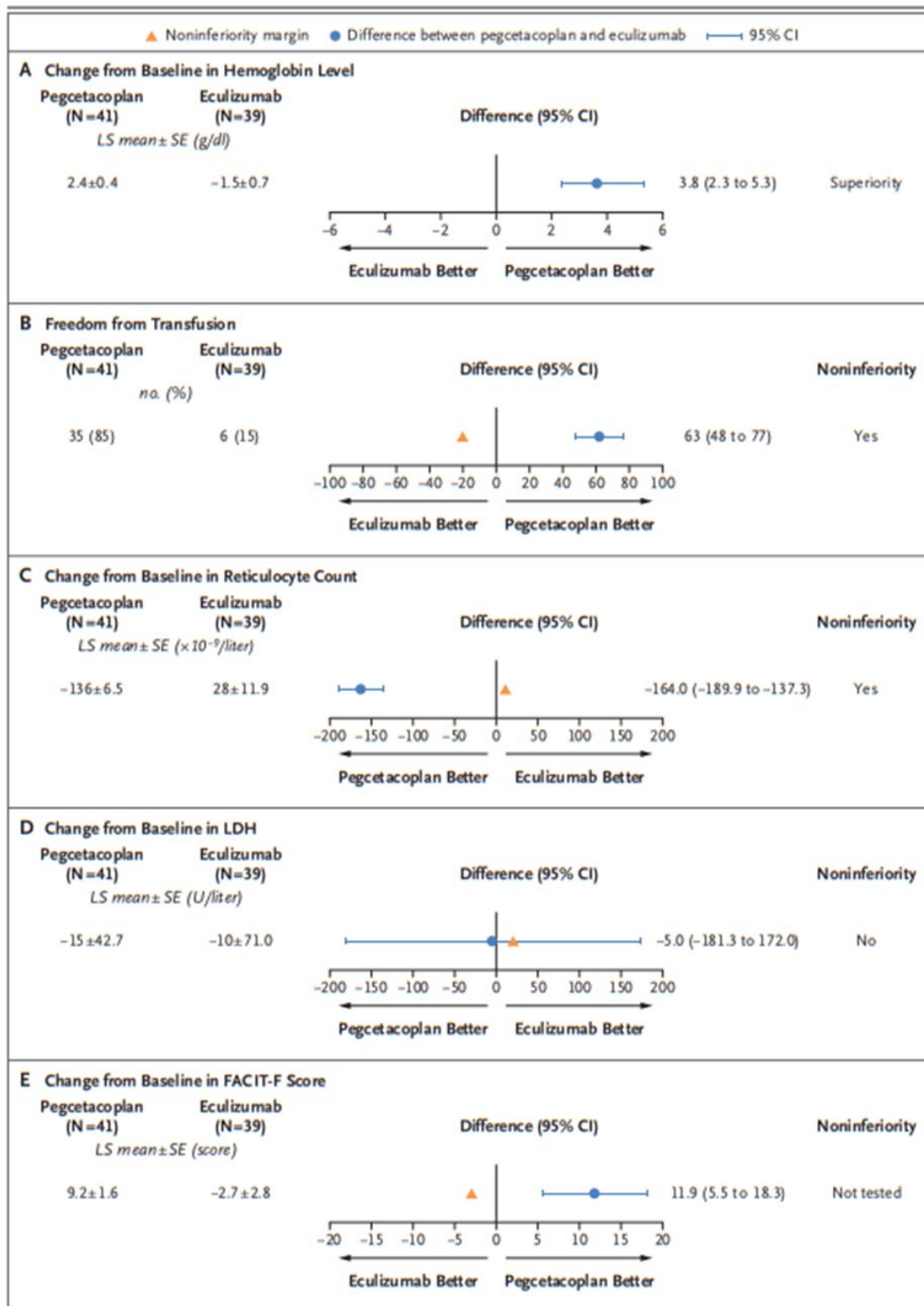
Podgrupa	Pegcetakoplan Średnia (SD) [g/dL]	Ekulizumab Średnia (SD) [g/dL]	WMD [95% CI]*	Wartość p*
≤65 lat	2,90 (2,11) n = 28	0,03 (0,44) n = 6	WMD = 2,87 [1,15; 4,59]	p<0,05
>65 lat ¹	2,71 (1,76) n = 8	0,53 (0) n = 1	-	-
Kobiety	2,44 (2,04) n = 23	-0,03 (0,50) n = 4	WMD = 2,47 [0,43; 4,51]	p<0,05
Mężczyźni	3,42 (1,93) n = 13	0,15 (0,40) n = 2	WMD = 3,27 [0,50; 6,04]	p<0,05
Azjaci	2,39 (1,05) n = 5	-0,23 (0,52) n = 2	WMD = 2,62 [1,03; 4,21]	p<0,05
Osoby czarnoskóre lub Afroamerykanie	2,20 (0,09) n = 2	0 (0) n = 8	-	-
Biali	3,34 (2,46) n = 19	0,16 (0,40) n = 4	WMD = 3,18 [0,72; 5,64]	p<0,05
Nieznana rasa ¹	2,35 (1,31) n = 10	-2,80 (0) n = 1	-	-

WMD – średnia ważona różnic ¹Zmiany od początku badania do 12 tygodnia. *Parametry obliczone przez autorów Analizy.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością pomimo stosowania ekulizumabu, wiązało się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą zmianą w stężeniu hemoglobiny u pacjentów ≤65 roku życia; kobiet; mężczyzn, Azjatów; Białych.

Trend na korzyść pegcetakoplanu w zakresie zmiany stężenia hemoglobiny wykazano w przypadku pacjentów >65 roku życia; osób czarnoskórych lub Afroamerykaninów; nieznaney rasy. W przypadku powyższych podgrup nie było możliwe obliczenie istotności statystycznej, z uwagi na podanie w analizie informacji odnośnie 1 pacjenta lub 0 chorych w grupie kontrolnej.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe



Rysunek 2. Zmiany w pierwszorzędnym i kluczowych drugorzędowych punktach końcowych odnośnie skuteczności od wartości początkowej do 16 tygodnia badania PEGASUS [1].

Na Rycinie 2 przedstawiono dane dotyczące pierwszorzędowych (panel A) i kluczowych drugorzędowych (panele od B do E) punktów końcowych skuteczności. Skorygowane średnie najmniejszych kwadratów (LS) (\pm SE) obliczono za pomocą analizy z zastosowaniem modelu mieszanego powtórzonych pomiarów. Różnice są korygowane o zmienne stratyfikacyjne. Analizy kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oparto na wcześniej określonych marginesach równoważności. Równoważność została osiągnięta, jeśli dolna lub górna granica 95% przedziału ufności różnicy leczenia spełniała wcześniej określony margines. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowano w sposób hierarchiczny pod kątem równoważności, jeśli zadeklarowano wyższość dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Wyniki Kwestionariusza Oceny Funkcjonalnej Przewlekle Chorych w zakresie zmęczenia (FACIT-F; wyniki w zakresie od 0 do 52, z wyższymi wynikami wskazującymi na mniejsze zmęczenie) nie były testowane pod kątem równoważności, ponieważ różnica między grupami w poziomie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) nie spełniała kryterium równoważności. Nie testowano dalszych punktów końcowych [1].

Tabela 6. Brak transfuzji krwi od rozpoczęcia badania do 16 tygodnia fazy randomizowanej badania PEGASUS [1].

	Pegcetakoplan, N=41	Ekulizumab, N=39	MD [95% CI]	Wartość p	RB [95% CI]*	NNT/NNH [95% CI]*
Brak transfuzji, n (%)	35 (85)	6 (15)	63 [48; 77] [testowana hipoteza <i>non-interiority</i>]	p<0,001	RB = 5,55 [2,82; 11,88]	NNT = 2 [2; 2]

*wartości obliczone przez autorów Analizy.

Tabela 7. Zmiany w kluczowych drugorzędowych punktach końcowych odnośnie skuteczności od wartości początkowej do 16 tygodnia fazy randomizowanej badania PEGASUS [1].

	Skorygowana średnia zmiana liczona metodą najmniejszych kwadratów (\pm SE)		MD [95% CI]	Wartość p
	Pegcetakoplan, N=41	Ekulizumab, N=39		
Skorygowana zmiana liczby retikulocytów względem wartości początkowej, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów ($\times 10^{-9}/I \pm SE$)	-136 \pm 6,5	28 \pm 11,9	MD=-164,0 [-189,9; -137,3] [testowana hipoteza <i>non-interiority</i>]	p<0,05*
Skorygowana zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej względem wartości początkowej, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (U/I\pmSE)	-15 \pm 42,7	-10 \pm 71,0	MD=-5,0 [-181,3; 172,0] [testowana hipoteza <i>non-interiority</i>]	p>0,05
Skorygowana zmiana wyniku w skali FACIT-F od wartości początkowej, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (wynik\pmSE)	9,2 \pm 1,6	-2,7 \pm 2,8	MD=11,9 [5,5; 18,3]	p<0,05

MD – średnia różnica; FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia *wartości obliczone przez autorów Analizy.

Brak transfuzji krwi

W 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora, 35 pacjentów (85%) w grupie pegcetakoplanu nie miało transfuzji krwi, podczas gdy w grupie leczonej ekulizumabem było ich tylko jedynie 6 (15%) ($p < 0,001$). Spójne efekty dotyczące braku przetoczeń obserwowano niezależnie od warstwy pacjentów, względem przetoczeń w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania [Tabela 8], [1].

Tabela 8. Unikanie transfuzji w 16-tygodniowym randomizowanym okresie leczenia stratyfikowane na podstawie historii odnośnie liczby transfuzji [1].

Historia transfuzji	Pacjenci wolni od transfuzji, n (%)		Różnica ryzyka [95% CI]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	Pegcetakoplan	Ekulizumab				
<4 transfuzje	17 (85,0; n=20)	5 (31,3; n=16)	54,75 [26,17; 81,33]	RB = 2,72 [1,44; 6,10]	$p < 0,05$	NNT = 2 [2; 5]
≥4 transfuzji	18 (85,7; n=21)	1 (4,3; n=23)	81,37 [64,24; 98,50]	RB 19,71 [4,03; 111,67]	$p < 0,05$	NNT= 2 [2; 2]

*wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z publikacji

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością pomimo stosowania ekulizumabu, wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uniknięcia transfuzji zarówno u pacjentów z mniej niż 4 transfuzjami (NNT = 2 [2; 5]), jak i u tych z co najmniej 4 transfuzjami (NNT= 2 [2; 2]).

W abstrakcie [16] również podano dane dla unikania transfuzji w 16-tygodniowym randomizowanym okresie leczenia stratyfikowane na podstawie historii transfuzji, są dla nich rozbieżności w stosunku do publikacji [1]. W abstrakcie podano, że liczba pacjentów z <4 transfuzjami wyniosła 18/21 pacjentów w grupie pegcetakoplanu i 1/23 w grupie ekulizumabu, a pacjentów z ≥4 transfuzjami 17/20 pacjentów w grupie pegcetakoplanu i 5/16 w grupie ekulizumabu. Z uwagi na to w Analizie w Tabeli 5 podano wyniki z publikacji pełnotekstowej.

Zmiana w stosunku do wartości początkowej w liczbie retikulocytów

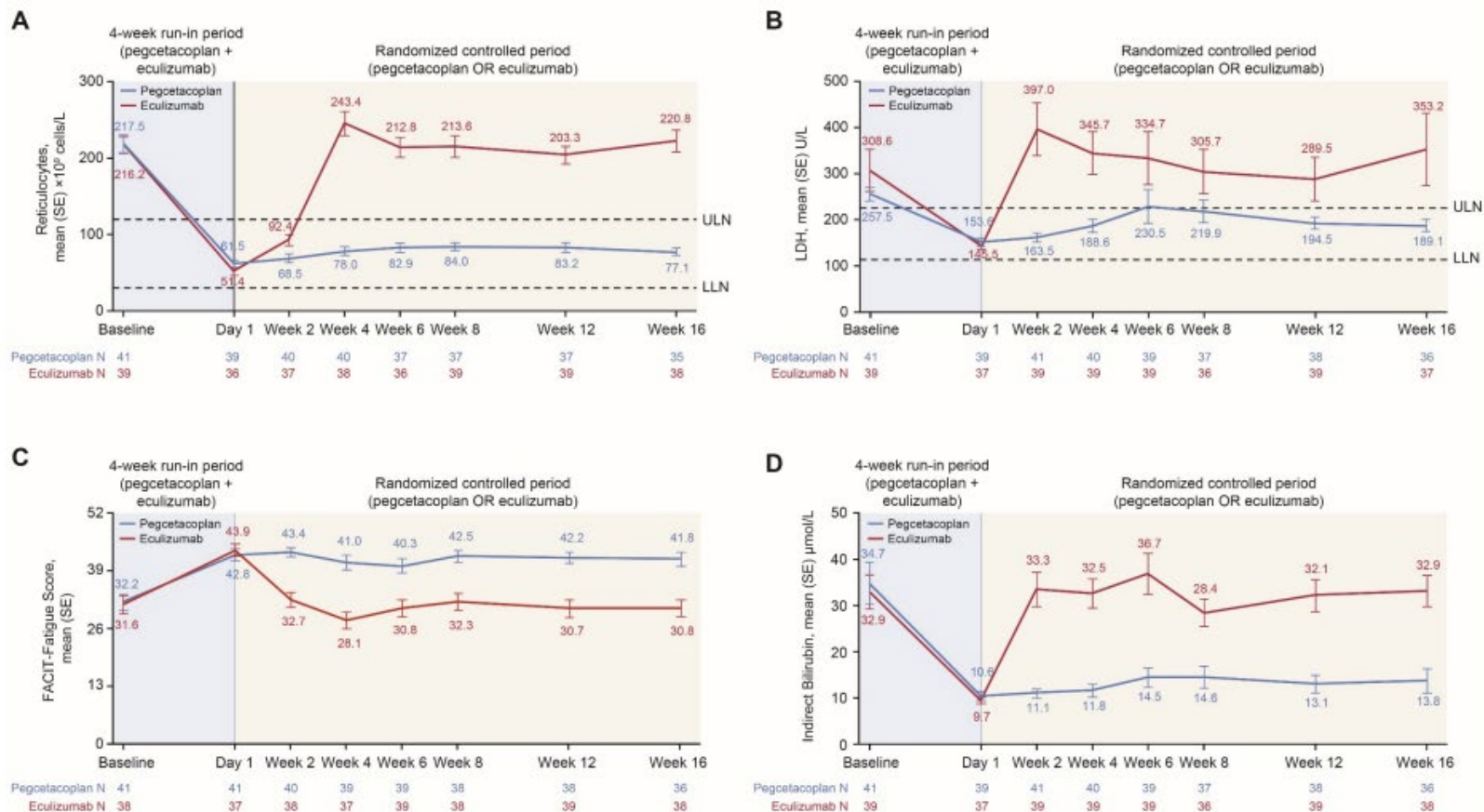
Bezwzględna liczba retikulocytów zmniejszyła się po zastosowaniu pegcetakoplanu i nieznacznie wzrosła po zastosowaniu ekulizumabu (dostosowana średnia [\pm SE] zmian, $-136\pm 7\times 10^9/l$ i odpowiednio $28\pm 12\times 10^9/l$), co wykazało równoważność pegcetakoplanu z ekulizumabem [1].

Zmiana w stosunku do wartości początkowej w poziomie dehydrogenazy mleczanowej

Normalizację LDH osiągnięto u 71% pacjentów leczonych pegcetakoplanem i jedynie u 15% u leczonych ekulizumabem. *Noninferiority* nie została wykazana dla zmiany w stosunku do wartości wyjściowej poziomu LDH; skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -15 ± 43 U/l w grupie pegcetakoplanu oraz -10 ± 71 U/l w grupie ekulizumabu [1].

Wyniki w kwestionariuszu FACIT-F

Wyniki FACIT-F wzrosły w przypadku pegcetakoplanu o 9,2 punktu i spadły w przypadku ekulizumabu o 2,7 punktu, co dało skorygowaną średnią różnicę 11,9 punktów [95% CI: 5,49; 18,25] w 16 tygodniu badania. Ta różnica została uznana za klinicznie istotną, ale *noninferiority* nie zostało ocenione ze względu na wcześniej określone statystyczne hierarchiczne reguły testowania. Ponadto 73% pacjentów w grupie pegcetakoplanu miało co najmniej 3-punktowy wzrost wyników FACIT-F w 16 tygodniu w porównaniu z 0% w grupie ekulizumabu; zmiana 3-punktowa jest uważana za klinicznie istotną [1].



Rysunek 3. Rysunek przedstawia skorygowane średnie wartości (SE) niezależnie od zdarzeń związanych z transfuzją (w tym danych po transfuzji). Panel A pokazuje zmiany w liczbie retikulocytów, panel B pokazuje zmiany w poziomie dehydrogenazy mleczanowej (LDH), panel C pokazuje wyniki w Kwestionariuszu Ocenę Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (FACIT-F), a panel D pokazuje zmiany w poziomie bilirubiny pośredniej [1].

Zmienne hematologiczne

Większy odsetek pacjentów w grupie pegcetakoplanu niż w grupie ekulizumabu wykazywał normalizację kluczowych zmiennych hematologicznych — poziomu hemoglobiny (34% vs 0%), liczby retikulocytów (78% vs 3%), poziomu dehydrogenazy mleczanowej (71% vs 15%) oraz stężenia bilirubiny całkowitej (63% vs 8%) w 16 tygodniu badania PEGASUS [1].

Tabela 9. Normalizacja parametrów hematologicznych w przypadku braku transfuzji w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS i poprawa wyniku w kwestionariuszu FACIT-F w 16 tygodniu badania PEGASUS [1].

	Pacjenci, n (%)		Skorygowana różnica, %	[95% CI]	RB/Prto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	Pegcetakoplan, N=41	Ekulizumab, N=39					
Normalizacja stężenia hemoglobiny¹	14 (34,1)	0 (0)	30,4	[14,9; 45,9]	Peto OR = 10,34 [3,28; 32,53]	<0,05	NNT = 3 [3; 5]
Normalizacja liczby retikulocytów²	32 (78,0)	1 (2,6)	66,4	[53,1; 79,7]	RB = 30,44 [5,87; 172,70]	<0,05	NNT = 2 [2; 2]
Normalizacja poziomu LDH³	29 (70,7)	6 (15,4)	48,8	[32,2; 65,3]	RB = 4,60 [2,29; 9,97]	<0,05	NNT = 2 [2; 3]
Normalizacja bilirubiny całkowitej⁴	26 (63,4)	3 (7,7)	50,5	[34,7; 66,3]	RB = 8,24 [3,02; 24,4]	<0,05	NNT = 2 [2; 3]
Poprawa w kwestionariuszu FACIT-F ≥ 3 punktów	30 (73,2)	0 (0)	-	-	Peto OR = 21,82 [8,87; 53,67]	<0,05	NNT = 2 [2; 2]

LDH – dehydrogenaza mleczanowa; FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z publikacji ¹Prawidłowy zakres hemoglobiny: kobiety ≥ 12 –16 g/dl, mężczyźni $\geq 13,6$ –18 g/dl; ²Prawidłowy zakres retikulocytów: 30 – 120×10^9 komórek/l; ³Prawidłowy zakres LDH: 113–226 U/l; ⁴Prawidłowy zakres bilirubiny całkowitej: 1,7–18,8 μ mol/l.

Tabela 10. Normalizacja parametrów hematologicznych niezależnie od transfuzji w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [1].

	Pacjenci, n (%)		Skorygowana różnica, %	[95% CI]	RB/Prto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	Pegcetakoplan, N=41	Ekulizumab, N=39					
Normalizacja stężenia hemoglobiny¹	14 (34,1)	0 (0)	30,4	[14,9; 45,9]	Peto OR = 10,34 [3,28; 32,53]	<0,05	NNT = 3 [3; 5]
Normalizacja liczby retikulocytów²	33 (80,5)	7 (17,9)	54,8	[38,8; 70,7]	RB = 4,48 [2,40; 9,09]	<0,05	NNT = 2 [2; 3]

	Pacjenci, n (%)		Skorygowana różnica, %	[95% CI]	RB/Prto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	Pegcetakoplan, N=41	Ekulizumab, N=39					
Normalizacja poziomu LDH³	30 (73,2)	23 (59,0)	12,3	[-7,0; 31,6]	RB =1,24 [0,90; 1,75]	>0,05	-

LDH – dehydrogenaza mleczanowa *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z publikacji ¹Prawidłowy zakres hemoglobiny: kobiety $\geq 12-16$ g/dl, mężczyźni $\geq 13,6-18$ g/dl; ²Prawidłowy zakres retikulocytów: $30-120 \times 10^9$ komórek/l; ³Prawidłowy zakres LDH: 113–226 U/l.

Porównanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych na początku i w 16 tygodniu badania

Pegcetakoplan wykazał przewagę nad ekulizumabem pod względem zmiany poziomu hemoglobiny między wartością początkową, a 16 tygodniem badania, skorygowaną różnicą leczenia (ang. *adjusted treatment difference*) wynoszącą 3,8 g/dl ($p < 0,0001$). Średnia najmniejszych kwadratów (LSM [błąd standardowy {SE}]) zmian wyniosła 2,4 (0,4) g/dl dla pegcetakoplanu i 1,5 (0,7) g/dl dla pacjentów leczonych ekulizumabem. W 16 tygodniu badania większy odsetek pacjentów leczonych pegcetakoplanem osiągnął poprawę poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl w porównaniu z pacjentami leczonymi ekulizumabem (61% vs 0%), normalizację poziomu hemoglobiny (34% vs 0%) i stabilizację hemoglobiny przy braku transfuzji (85% vs 15%). Pegcetakoplan wykazał równoważność w porównaniu z ekulizumabem pod względem unikania transfuzji (85% vs 15%) i bezwzględnej liczby retikulocytów, ze zmianami LSM $136,0 (6,5) \times 10^9$ komórek/l dla pegcetakoplanu i $28,0 (11,9) \times 10^9$ komórek/l dla ekulizumabu. Zmiany LSM w poziomie dehydrogenazy mleczanowej wyniosły 15,0 (42,7) U/l dla leczenia pegcetakoplanem i 10,0 (71,0) U/l dla leczenia ekulizumabem. Zmiany LSM w punktacji kwestionariusza FACIT-F wzrosły w przypadku pegcetakoplanu (9,2 [1,6]) i zmniejszyły się w przypadku ekulizumabu (2,7 [2,8]) [14], [19].

Tabela 11. Porównanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych na początku i w 16 tygodniu badania PEGASUS [14], [19], [24].

	Pegcetakoplan		Ekulizumab	
	Stan początkowy	16 tydzień	Stan początkowy	16 tydzień
Poziom hemoglobiny (zakres referencyjny: 12,0 -18,0 g/ml)	n = 41	n = 37	n = 39	n = 38
Średnia (SD)¹	8,7 (1,1)	11,5 (2,0)	8,7 (0,9)	8,6 (1,0)
Zakres	6,0 – 10,8	6,7 – 15,6	6,9 – 10,1	6,6 – 10,2
Pacjenci z normalizacją hemoglobiny, n (%)²	Nie dotyczy	14 (34)	Nie dotyczy	0 (0)
Transfuzje	Nie dotyczy	n = 41	Nie dotyczy	n = 39

	Pegcetakoplan		Ekulizumab	
	Stan początkowy	16 tydzień	Stan początkowy	16 tydzień
Ilość przetoczonych jednostek krwi, jednostki/pacjenta, średnia (SD)	-	0,6 (2,0)	-	5,1 (5,6)
Bezwzględna liczba retikulocytów, x10⁹ komórek/l (zakres referencyjny 30 – 120 x 10⁹ komórek/l)	n = 41	n = 35	n = 39	n = 38
Średnia (SD)²	218,0 (75,0)	77,0 (26,6)	216,0 (69,1)	221,0 (88,7)
Zakres	100-420	30-150	83-400	70-390
Pacjenci z normalizacją w bezwzględnej liczbie retikulocytów, n (%)²	Nie dotyczy	32 (78)	Nie dotyczy	1 (3)
Poziom LDH, U/l (zakres referencyjny 113-226 U/l)	n = 41	n = 36	n = 39	n = 37
Średnia (SD)¹	257,0 (97,6)	189,0 (78,1)	309,0 (284,8)	353,0 (477,5)
Zakres	119-584	86-550	122-1598	116-2716
Pacjenci z normalizacją poziomu LDH, n (%)²	Nie dotyczy	29 (71)	Nie dotyczy	6 (15)
Wyniki w skali FACIT-F (norma w populacji: 43,6)	n = 41	n = 36	n = 38	n = 37
Średnia (SD)¹	32,2 (11,4)	41,8 (9,6)	31,6 (12,5)	30,6 (11,8)
Pacjenci z poprawą w skali FACIT-F ≥ 3 punktów, n (%)²	Nie dotyczy	30 (73)	Nie dotyczy	0 (0)
Rozmiar klonu: % komórki PNH typu II+III	n = 41	n = 32	n = 39	n = 37
Średnia (SD)	66,8 (26,5)	93,9 (6,4)	72,9 (25,8)	62,6 (26,0)
Obciążenie C3: % C3d-pozytywne komórki PNH typu II+III	n = 41	n = 32	n = 39	n = 37
Średnia (SD)	17,7 (13,5)	0,2 (0,3)	19,8 (15,0)	16,9 (15,5)

LDH - dehydrogenaza mleczanowa; PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; SD - odchylenie standardowe.

¹Obserwowane wartości różnią się od średnich najmniejszych kwadratów opisanych w tekście powyżej;

²W przypadku braku transfuzji, na podstawie danych pacjentów z dostępnymi w 16 tygodniu.

Analiza skuteczności pegcetakoplanu w 48 tygodniu badania PEGASUS

Poziom hemoglobiny do 48 tygodnia badania PEGASUS analizowano w podgrupach w zależności od ilości transfuzji (<4 vs ≥4 przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 12 miesięcy przed punktem początkowym) oraz od liczby płytek krwi w badaniu przesiewowym (<100 000 x 10⁹ komórek /l w porównaniu z ≥100 000 x 10⁹ komórek/l). Leczenie pegcetakoplanem wiązało się ze znacznie większym wzrostem poziomów hemoglobiny od wartości wyjściowej w 16 tygodniu w porównaniu do ekulizumabu, które utrzymywały się w ramieniu *PEG-to-PEG* do 48 tygodnia, niezależnie od podgrupy wyjściowej. W

ramieniu *ECU-to-PEG* wystąpiły podwyższone poziomy hemoglobiny niezależnie od wcześniejszych transfuzji lub wyjściowej liczby płytek krwi [10].

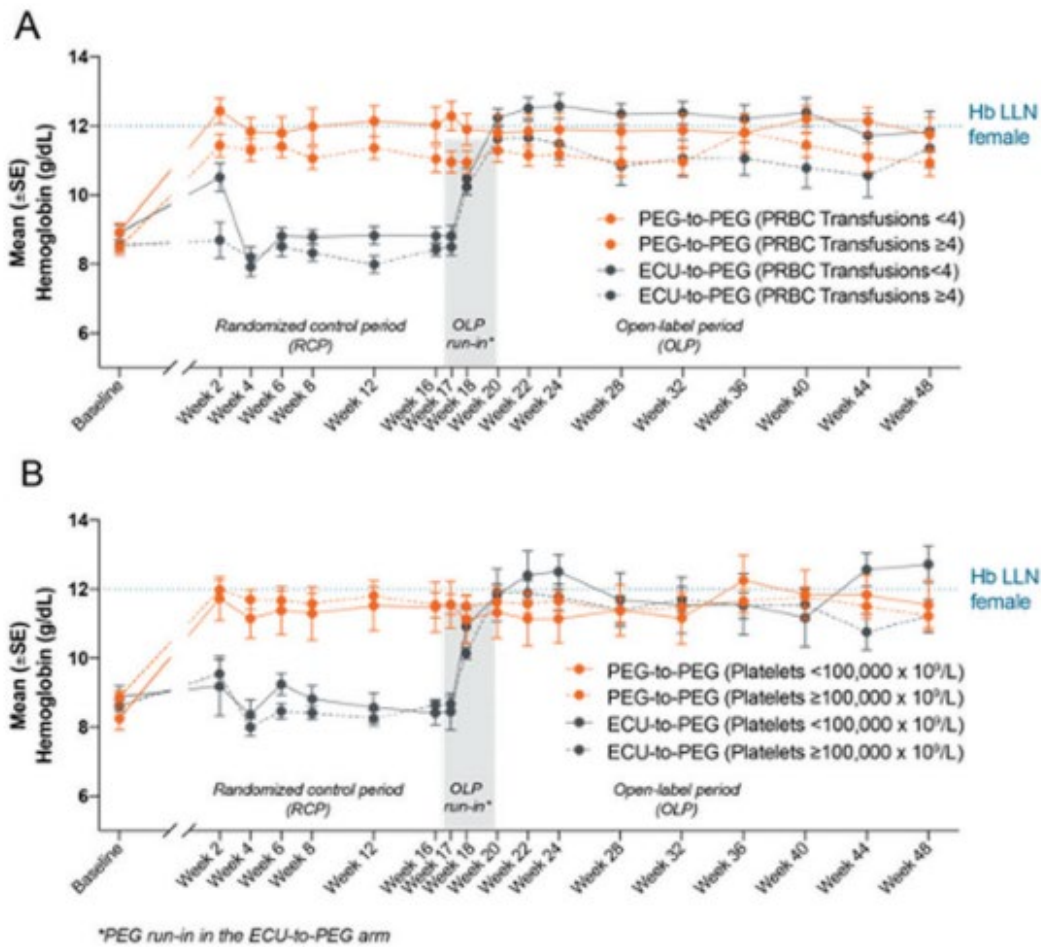
W 48 tygodniu badania poziomy hemoglobiny były podobne:

- w przypadku podgrupy z <4 transfuzjami krwi (średnia [SD]; *PEG-to-PEG*: 11,8 [1,9] g/dl; *ECU-to-PEG*: 11,8 [2,2] g/dl);
- dla podgrupy z ≥ 4 transfuzjami krwi (*PEG-to-PEG*: 10,9 [1,6] g/dl; *ECU-to-PEG*: 11,4 [2,2] g/dl) [10].

Podobne poziomy hemoglobiny zaobserwowano również:

- dla podgrupy z poziomem płytek krwi $< 100\ 000 \times 10^9$ komórek/l (*PEG-to-PEG*: 11,5 [2,2] g/dl; *ECU-to-PEG*: 12,7 [1,4] g/dl);
- dla podgrupy z poziomem płytek krwi $\geq 100\ 000 \times 10^9$ /l (*PEG-to-PEG*: 11,2 [1,6] g/dl; *ECU-to-PEG*: 11,2 [2,3] g/dl) [10].

W 48 tygodniu terapii, podczas monoterapii pegcetakoplanem, oba ramiona miały podobny odsetek pacjentów bez transfuzji podczas okresu otwartej próby w podgrupie z <4 transfuzjami krwi (*PEG-to-PEG*: 80%; *ECU-to-PEG*: 88%) i w podgrupie z ≥ 4 transfuzjami krwi (*PEG-to-PEG*: 67%; *ECU-to-PEG*: 61%). Podobne trendy zaobserwowano w podgrupie z poziomem płytek krwi $< 100\ 000 \times 10^9$ komórek/l (*PEG-to-PEG*: 75%; *ECU-to-PEG*: 78%) i w podgrupie z poziomem płytek krwi $\geq 100\ 000 \times 10^9$ komórek/l (*PEG-to-PEG*: 72%; *ECU-to-PEG*: 70%) [10].



Wykres 2 Średnia poziomy hemoglobiny w podgrupach w zależności od ilości transfuzji (Wykres A) oraz w zależności od poziomu płytek krwi (Wykres B) w badaniu PEGASUS [10].

Tabela 12. Średnia z poziomu hemoglobiny na początku, w 16 i 48 tygodniu badania PEGASUS [25], [27], [15].

	Pegcetakoplan			Ekulizumab		
	Stan początkowy	16 tydzień	48 tydzień	Stan początkowy	16 tydzień	48 tydzień
Poziom hemoglobiny [g/dl], zakres referencyjny : 12,0 – 18,0 g/dl, średnia (SD)	8,7 (1,1)	11,5 (2,0)	11,3 (1,8)	8,7 (0,9)	8,6 (1,0)	11,6 (2,2)
Unikanie transfuzji, n (%)	Nie dotyczy	35 (85)	30 (73)	Nie dotyczy	6 (15)	28 (78)
Bezwzględna liczba retikulocytó w x 10⁹ komórek/l (zakres referencyjny : 30-120 x	217,5 (75,0)	77,1 (26,6)	80,0 (26,8)	216,2 (69,1)	221,8 (88,7)	94,0 (50,1)

	Pegcetakoplan			Ekulizumab		
	Stan początkowy	16 tydzień	48 tydzień	Stan początkowy	16 tydzień	48 tydzień
10⁹ komórek/l) Średnia (SD)						
Poziom LDH, U/l (zakres referencyjny : 113-226 U/l) Średnia (SD)	257,5 (97,7)	189,1 (78,1)	222,7 (141,1)	308,6 (284,8)	353,2 (477,5)	224,1 (133,5)
Wynik w skali FACIT-F (norma w populacji: 43,6) Średnia (SD)	32,2 (11,4)	41,8 (9,6)	40,6 (10,1)	31,6 (12,5)	30,6 (11,8)	42,5 (8,7)

LDH – dehydrogenaza mleczanowa; FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia

W 48 tygodniu terapii 73% pacjentów w grupie pegcetakoplanu było wolnych od transfuzji krwi, a w grupie ekulizumabu - 78%; średnia bezwzględnej liczby retikulocytów wyniosła 80,0 x 10⁹ komórek/l w grupie pegcetakoplanu i 94,0 x 10⁹ komórek/l w grupie ekulizumabu; średni poziom LDH wyniósł 222,7 U/l w grupie pegcetakoplanu i 224,1 U/l w grupie ekulizumabu; średnia wyniku w skali FACIT-F wyniosła 40,6 w grupie pegcetakoplanu i 42,5 w grupie ekulizumabu [27].

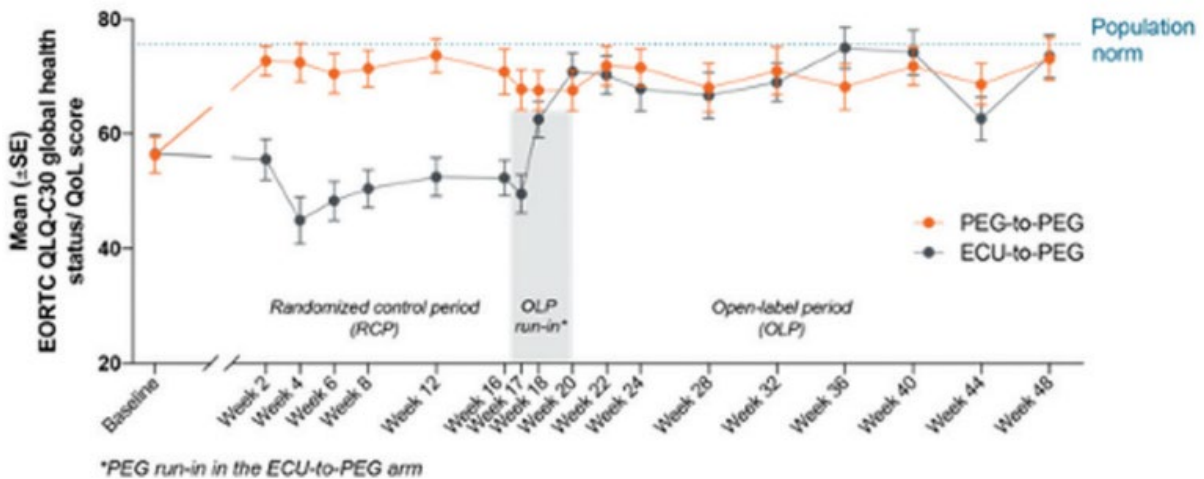
Jakość życia pacjentów

Średnie wyjściowe wyniki w skalach czynnościowych i objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 były podobne między grupami *PEG-to-PEG* i *ECU-to-PEG*. W 16 tygodniu badania PEGASUS pacjenci w grupie pegcetakoplanu zazwyczaj uzyskiwali lepsze wyniki niż pacjenci z grupie ekulizumabu w różnych podskalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Po otrzymaniu monoterapii pegcetakoplanem przez 28 tygodni, obie grupy wykazały poprawę we wszystkich skalach funkcjonalnych i ogólnym stanie zdrowia/jakości życia w 48 tygodniu badania, na co wskazuje wzrost wyniku w stosunku do wartości wyjściowej. Poprawę w skalach zmęczenia i duszności zaobserwowano również w obu grupach w 48 tygodniu badania, na co wskazywało zmniejszenie punktacji objawów zbliżone do norm populacyjnych (norma zmęczenia w populacji ogólnej wynosi 24,1 [22,7], a norma dla duszności w populacji ogólnej - 10,9 [20,6]). Średnie całkowite wyniki w skali LASA wzrosły w grupie *PEG-to-PEG* w porównaniu z grupą *ECU-to-PEG* do 16 tygodnia, a po 28 tygodniach otwartej monoterapii pegcetakoplanem średni wynik był porównywalny między obiema grupami w 48 tygodniu badania [11], [18].

Tabela 13. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i skali LASA w badaniu PEGASUS [2], [11], [18].

Średnia (SD)	PEG-to-PEG (n=41)			ECU-to-PEG (n=39)		
	Początkowy poziom	16 tydzień	48 tydzień	Początkowy poziom	16 tydzień	48 tydzień
EORTC QLQ-C30						
Globalny stan zdrowia/ jakość życia	56,30 (20,39)	70,83 (23,70)	73,06 (20,38)	56,53 (20,24)	52,31 (18,6)	73,51 (19,78)
Skale funkcjonalności						
Funkcjonowanie fizyczne	71,38 (20,23)	87,96 (14,93)	85,11 (16,02)	72,11 (20,14)	72,79 (21,34)	86,44 (16,95)
Funkcjonowanie ról	63,82 (29,56)	78,70 (26,01)	78,33 (25,58)	59,65 (33,92)	54,95 (33,07)	82,76 (21,59)
Funkcjonowanie emocjonalne	72,36 (25,38)	79,63 (25,62)	77,78 (22,03)	69,59 (22,67)	69,44 (24,23)	79,76 (17,04)
Funkcjonowanie kognitywne	76,02 (24,45)	83,33 (22,89)	80,00 (27,12)	75,23 (25,95)	69,44 (28,59)	80,95 (17,40)
Funkcjonowanie socjalne	69,51 (28,84)	82,41 (24,54)	81,67 (26,02)	64,86 (32,82)	66,20 (32,49)	84,52 (22,19)
Skale objawów						
Zmęczenie	49,59 (29,09)	28,40 (22,61)	31,48 (26,28)	50,29 (24,74)	49,25 (25,60)	24,52 (24,56)
Mdłości i wymioty	3,66 (8,75)	3,24 (7,79)	2,22 (7,24)	5,26 (11,69)	10,81 (21,23)	1,72 (5,17)
Ból	19,51 (26,85)	19,91 (26,67)	20,56 (31,77)	15,79 (25,10)	26,58 (27,35)	16,67 (19,42)
Duszność	33,33 (27,90)	15,74 (24,54)	18,89 (20,87)	43,86 (32,05)	36,94 (26,97)	17,24 (21,12)
Bezsenna noc	32,52 (34,55)	23,15 (35,47)	33,33 (36,09)	29,82 (29,80)	25,23 (28,77)	25,29 (34,10)
Utrata apetytu	12,20 (17,88)	5,56 (14,91)	5,56 (12,64)	13,16 (23,94)	12,61 (24,03)	6,90 (18,64)
Zaparcia	11,38 (20,56)	15,74 (24,54)	14,44 (25,80)	10,81 (22,30)	5,56 (18,69)	4,76 (11,88)
Biegunka	11,38 (23,11)	12,96 (21,50)	13,33 (20,72)	11,71 (21,11)	20,37 (21,50)	17,86 (27,94)
Problemy finansowe	18,70 (26,93)	8,33 (16,67)	7,78 (16,80)	24,32 (37,39)	22,22 (33,81)	11,90 (22,62)
Skala LASA						
Całkowity wynik w skali LASA	213,37 (69,36)	215,97 (67,14)	156,66 (61,27)	148,14 (65,26)	148,14 (65,26)	218,41 (60,11)

SD – odchylenie standardowe; EORTC QLQ-C30 - Kwestionariusz *Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30*; LASA - Ocena liniowej skali analogowej



Wykres 3. Średnia zmiana globalnego stanu zdrowia/ jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w badaniu PEGASUS [11], [18].

Średnia (SD) sumy z 3 wyników w skali LASA dla każdej grupy leczenia były porównywalne na początku badania (dla grupy leczonej pegcetakoplanem wyniosły 161,0 [67,99]; dla grupy leczonej ekulizumabem - 156,7 [61,27]).

[Redacted text]

Znaczącą poprawę w skalach zmęczenia i duszności zaobserwowano dla pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabu (zmęczenie -20,7 [-35,3; -6,2]; duszność -14,6 [-29,9; 0,8]). W porównaniu z grupą ekulizumabu większość parametrów uległa poprawie (wartości ujemne wskazujące na poprawę) w grupie pegcetakoplanu [12], [13].

Tabela 14. Wyniki skali LASA i kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz model mieszany dla analiz z powtarzanymi pomiarami (MMRM) w 16 tygodniu badania PEGASUS [12], [13].

Zmiana MMRM od początku badania do 16 tygodnia	Pegcetakoplan N=41 najmniejsza średnia kwadratów (SE)	Ekulizumab N=39 najmniejsza średnia kwadratów (SE)	Różnica [95% CI] najmniejsza średnia kwadratów
EORTC QLQ-C30			
Skale funkcjonalności			
Funkcjonowanie fizyczne	16,9 (2,1)	4,1 (3,6)	12,9 [4,9; 20,9]
Funkcjonowanie ról	15,4 (3,9)	-9,0 (7,0)	24,4 [8,8; 40,0]

Zmiana MMRM od początku badania do 16 tygodnia	Pegcetakoplan N=41 najmniejsza średnia kwadratów (SE)	Ekulizumab N=39 najmniejsza średnia kwadratów (SE)	Różnica [95% CI] najmniejsza średnia kwadratów
Funkcjonowanie emocjonalne	8,0 (3,4)	3,9 (7,2)	4,1 [-11,6; 19,8]
Funkcjonowanie kognitywne	5,8 (3,3)	-3,8 (6,4)	9,6 [-4,5; 23,6]
Funkcjonowanie socjalne	15,1 (3,0)	3,8 (6,4)	11,3 [-2,4; 24,9]
Skale objawów			
Zmęczenie	-22,9 (3,3)	-2,2 (6,6)	-20,7 [-35,3; -6,2]
Mdłości i wymioty	-0,3 (1,6)	-0,3 (3,9)	0,0 [-8,4; 8,4]
Ból	-0,7 (4,3)	2,0 (7,8)	-2,8 [-20,4; 14,9]
Duszność	-20,1 (3,5)	-5,6 (7,0)	-14,6 [-29,9; 0,8]
Bezsenna	-9,2 (4,0)	-9,5 (7,1)	0,3 [-15,7; 16,3]
Utrata apetytu	-3,8 (3,4)	4,2 (7,0)	-8,0 [-23,2; 7,3]
Zaparcia	3,0 (3,3)	1,2 (8,1)	1,8 [-15,7; 16,3]
Biegunka	0,3 (3,7)	1,7 (8,2)	-1,4 [-19,3; 16,5]
Problemy finansowe	-6,8 (3,9)	0,6 (6,3)	-7,4 [-21,8; 7,0]

SE – błąd standardowy; CI – przedział ufności; EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz *Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30*; LASA - Ocena liniowej skali analogowej (ang. *Linear Analog Scale Assessment*)

Analizy post-hoc

Cella i wsp. 2021 [2], [2a], [20]; Blandino i wsp. 2021 [17]

W analizie post-hoc [2] opisano zależność wyników raportowanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcome*; PRO) i parametrów klinicznych oraz hematologicznych. Oceny PRO dokonywano cotygodniowo za pomocą kwestionariuszy FACIT-F oraz EORTC QLQ-C30. Klinicznie istotna odpowiedź w zakresie FACIT-F definiowana była jako wzrost o co najmniej 5 punktów w 16. tygodniu badania względem wartości wyjściowej. Z kolei, w abstrakcie [2a] przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* oceniającej zmiany zmęczenia za pomocą kwestionariusza FACIT-F do 48 tygodnia opisano średnie zmiany w zależności od leczenia, w tym pacjentów ze współistniejącymi zdarzeniami (ang. *intercurrent events*, ICE), od wartości początkowej do 16 tygodnia oraz od 16 do 48 tygodnia. Trafność została oceniona przez korelację Spearmana [2].

Po 16 tygodniach klinicznie istotną poprawę w zakresie zmęczenia ocenianego w skali FACIT-F raportowano u 72,2% chorych otrzymujących pegcetakoplan oraz u tylko 22,9% chorych leczonych ekulizumabem. Średnia zmiana całkowitej punktacji FACIT-F względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (9,65 [SE=1,64] vs -1,7 [1,5]; $p < 0,0001$).

W przypadku parametrów PRO ocenianych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, w grupie pacjentów leczonych pegcetakoplanem raportowano istotną statystycznie poprawę w zakresie: globalnego stanu zdrowia/ jakości życia (średnia zmiana względem wartości wyjściowych: 15,44 [SD=3,05] vs -3,83 [3,13], funkcjonowania fizycznego (16,20 [2,34] vs 0,53 [2,44], funkcjonowania w rolach (16,15 [4,11] vs -6,93 [4,25], funkcjonowania społecznego (13,18 [3,40] vs -0,16 [3,54], a także odnośnie objawów, takich jak zmęczenie (-22,34 [3,31] vs -0,47 [3,41] ora duszność -21,26 [3,61] vs -3,86 [3,70]).

Całkowity wynik FACIT-F był istotnie skorelowany ze stężeniem hemoglobiny ($r = 0,47$, $p < 0,0001$), bezwzględną liczbą retikulocytów ($r = -0,37$, $p < 0,01$) oraz pośrednim poziomem bilirubiny ($r = -0,25$, $p < 0,05$) w 16 tygodniu badania. W 48 tygodniu zarówno grupy *PEG-to-PEG* (pacjenci leczeni jedynie pegcetakoplanem w okresie otwartej próby), jak i *ECU-to-PEG* (pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora i nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby) uzyskały prawie równe wyniki w kwestionariuszu FACIT-F (*PEG-to-PEG*: 40,6 i *ECU-to-PEG*: 42,5), utrzymując statystycznie istotną korelację ($r = 0,32$, $p < 0,05$), wskazującą na silny efekt leczenia pegcetakoplanem. Grupa *PEG-to-PEG* wykazała wysoki odsetek odpowiedzi na początku leczenia, do 16 tygodnia i pozostała wysoka (co oznaczało mniejsze zmęczenie) od 16 do 48 tygodnia badania. Natomiast grupa *ECU-to-PEG* wykazała pogorszenie zmęczenia między punktem początkowym, a 16 tygodniem, który następnie poprawił się do poziomu grupy *PEG-to-PEG* [2], [17], [20].

Tabela 15. Średnie zmiany i odsetek osób odpowiadających na leczenie według grup terapeutycznych dla wyniku w kwestionariuszu FACIT-F [2], [2a].

Próg odpowiedzi ¹					
Grupa eksperymentalna		Δ Średnia punktacji (SD)	≥3 MCID % respondentów	≥4 MCID % respondentów	≥5 MCID % respondentów
Początek badania do 16 tygodnia (w tym RIP) ²	Pegcetakoplan (n=36)	10,3 (11,03)	30 (83,3%)	29 (80,6%)	26 (72,2%)
	Ekulizumab (n=35)	-1,2 (8,75)	10 (28,6%)	9 (25,7%)	8 (22,9%)
Od 16 do 48 tygodnia badania	<i>PEG-to-PEG</i> (n=28)	-0,5 (7,38)	8 (28,6%)	6 (21,4%)	4 (14,3%)
	<i>ECU-to-PEG</i> (n=28)	10,9 (10,86)	23 (82,1%)	22 (78,6%)	21 (75,0%)

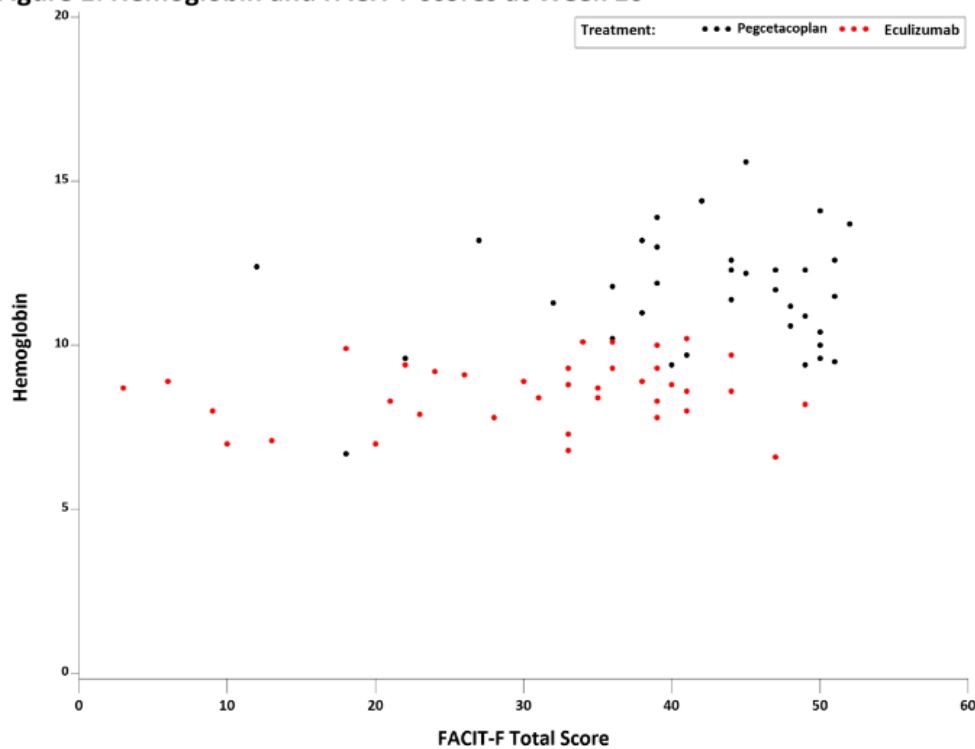
SD – odchylenie standardowe; MCID – minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *Minimal Clinically Important Difference*); RIP - okres wstępny badania (ang. *run in period*); *PEG-to-PEG* – populacja pacjentów leczonych jedynie pegcetakoplanem w okresie otwartej próby; *ECU-to-PEG* – populacja pacjentów, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora i nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby; FACIT-F – Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia. ¹Wzrost o 3 punkty w skali FACIT-F jest uważany za klinicznie istotny;

²Analiza wykonywana na wszystkich dostępnych danych, niezależnie od zdarzeń współistniejących.

Gdy wszystkich pacjentów, niezależnie od leczenia, pogrupowano według poprawy stężenia hemoglobiny, bilirubiny pośredniej i bezwzględnej liczby retikulocytów, u tych z większą poprawą stężenia hemoglobiny w ciągu 16 tygodni wystąpiła największa poprawa zmęczenia ($p < 0,0001$).

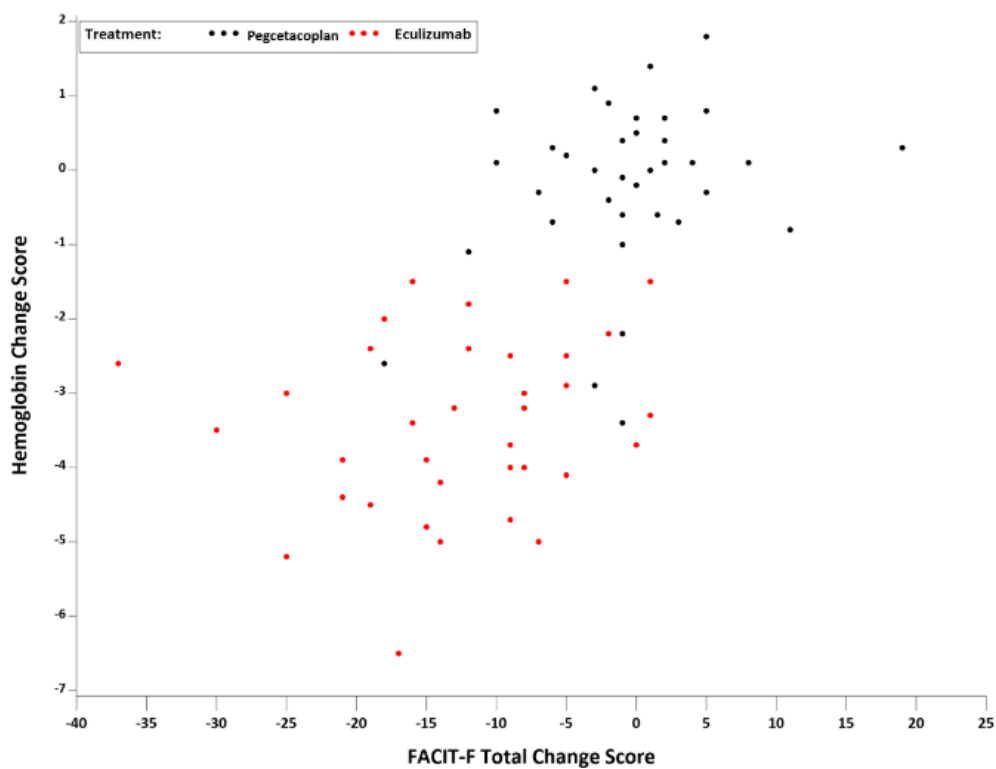
Największe redukcja odczucia zmęczenia (poprawa o 11,3 punktu w wyniku całkowitym FACIT-F) została zaobserwowana w grupie chorych ze wzrostem stężenia hemoglobiny o $\geq 2\text{g/dl}$ [Rysunek 4]. Pacjenci z większym spadkiem bezwzględnej liczby retikulocytów [\geq mediana (70×10^9 komórek/L)] i bilirubiny pośredniej [\geq mediana ($7,6 \mu\text{mol/L}$)] wykazali najmniejsze zmniejszenie odczucia zmęczenia (poprawa o 9,3 punktu w całkowitym wyniku FACIT-F [$p = 0,0002$] w grupie w której zanotowano największy spadek bezwzględnej liczby retikulocytów i poprawa o 9,22 punktu w zakresie poziomów bilirubiny pośredniej [$p = 0,0002$]) [Rysunek 4]. Podobne wyniki zaobserwowano dla EORTC QLQ-C30 w grupach ze wzrostem poziomu hemoglobiny, spadkiem bezwzględnej liczby retikulocytów i spadkiem poziomu bilirubiny pośredniej [Rysunek 5].

Figure 1: Hemoglobin and FACIT-F scores at Week 16

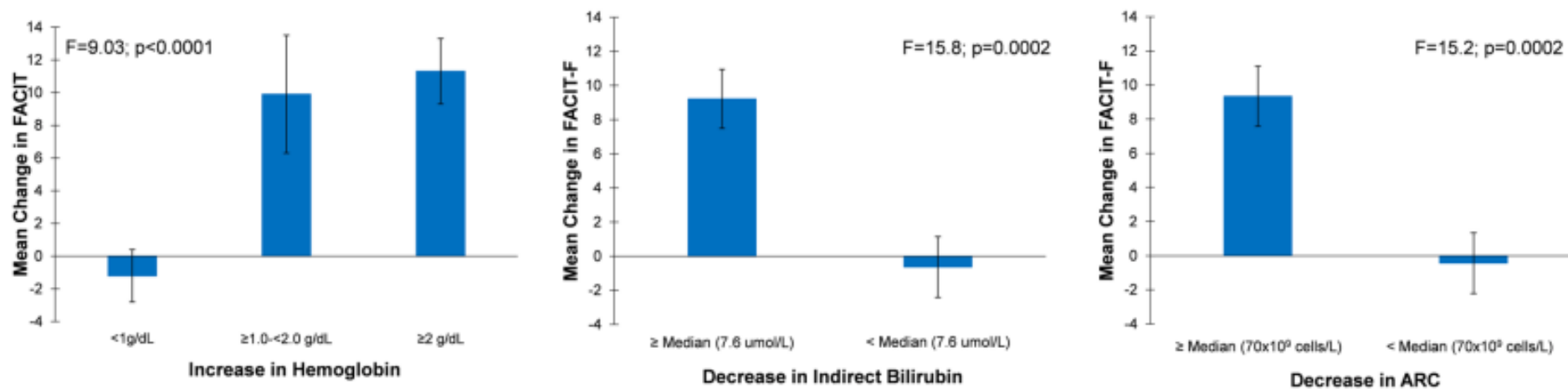


Wykres 4. Wyniki kwestionariusza FACIT-F i poziomu hemoglobiny w 16 tygodniu badania PEGASUS [2], [20].

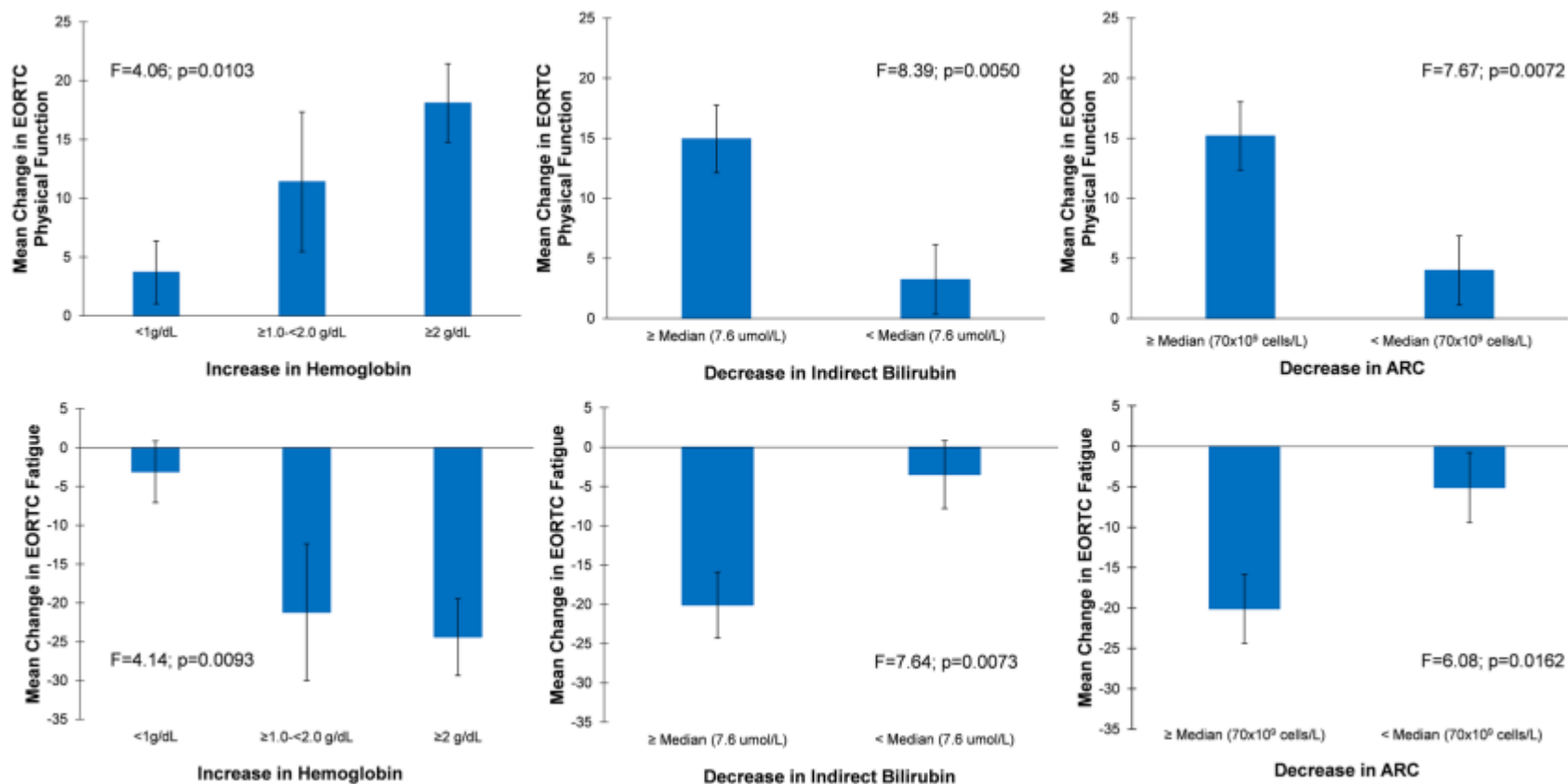
Figure 2: Change in Hemoglobin and FACIT-F total score (Day 1 to Week 16)



Wykres 5. Korelacja wyników kwestionariusza FACIT-F i poziomu hemoglobiny od 1 dnia do 16 tygodnia badania PEGASUS [20].



Rysunek 4. Wykresy dotyczą pacjentów z badania PEGASUS, którzy mieli kolejno poprawę stężenia hemoglobiny, bilirubiny pośredniej i bezwzględnej liczby retikulocytów (ARC) i wykazali poprawę wyników w kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Terapii Chorób Przewlekłych w zakresie zmęczenia (FACIT-F) [2].



Rysunek 5. Wykresy dotyczą pacjentów z badania PEGASUS z poprawą poziomu hemoglobiny, bilirubiny pośredniej i bezwzględnej liczby retikulocytów, którzy wykazali poprawę w funkcjonowaniu fizycznym i ocenie zmęczenia w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 [2].

Cella i wsp. 2021 [3]

Analiza post-hoc porównuje zgłaszane przez pacjentów miary zmęczenia z klinicznymi markerami nocnej napadowej hemoglobinurii - poziomami hemoglobiny, bezwzględną liczbą retikulocytów i pośrednimi poziomami bilirubiny od 17 do 48 tygodnia badania PEGASUS u pacjentów z PNH leczonych pegcetakoplanem. Zmęczenie oceniano za pomocą Kwestionariusza Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (FACIT-F). Korelacje Spearmana oceniały trafność zbieżną. Aby ocenić reakcję na zmianę, pacjentów pogrupowano według wzrostu stężenia hemoglobiny (<1 g/dl, 1 do <2 g/dl i ≥ 2 g/dl), zmniejszenia bezwzględnej liczby retikulocytów ($\geq 37,5 \times 10^9$ komórek/l i $< 37,5 \times 10^9$ komórek/l) i bilirubiny pośredniej ($\sim 2,4$ mmol/l i $< 2,4$ mmol/l). Punkty odcięcia dotyczące bezwzględnej liczby retikulocytów i bilirubiny pośredniej oparto na podziale mediany dla każdej zmiennej. Opisano średnie zmiany po leczeniu, w tym pacjentów po przetoczeniu krwi, od 17 do 48 tygodnia badania [3].

W 48 tygodniu wyniki FACIT-F były istotnie skorelowane z hemoglobina ($r=0,32$, $p<0,05$). Pacjenci z większą poprawą stężenia hemoglobiny od 17 do 48 tygodnia wykazali największą poprawę wyników FACIT-F ($F=9,49$, $p<0,0001$). Uczestnicy badania, którzy osiągnęli wzrost stężenia hemoglobiny o około 2 g/dl, wykazali klinicznie istotną poprawę (wzrost o około 3 punkty) w wynikach kwestionariusza FACIT-F (wzrost o 13,2 punktów). Pacjenci z większym spadkiem bezwzględnej liczby retikulocytów ($F=5,20$, $p=0,03$) i bilirubiny pośredniej ($F=7,10$, $p=0,01$) wykazali również klinicznie istotną poprawę wyników FACIT-F; średni wzrost wyniku w przypadku bezwzględnej liczby retikulocytów wyniósł - 8,32, a w przypadku bilirubiny pośredniej - 8,70 [3].

Roth i wsp. 2021 [8], [9]

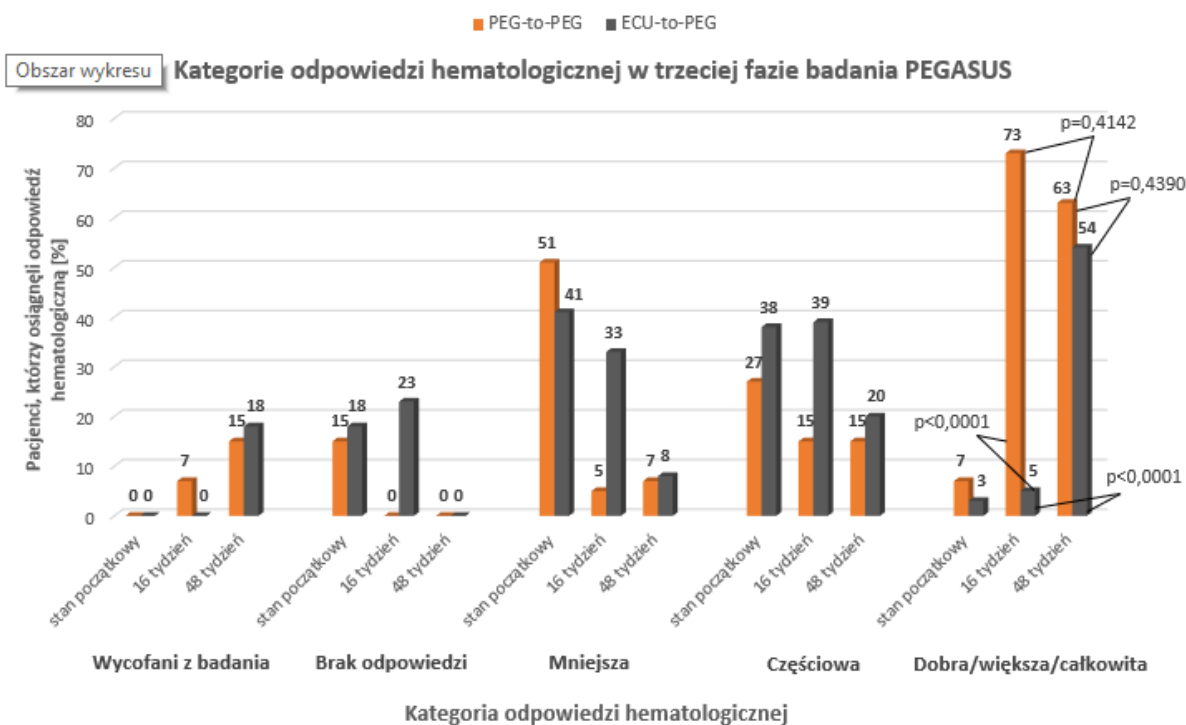
Zmęczenie oceniano za pomocą kwestionariusza FACIT-F oraz kwestionariusza European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC-QLQ-C30), który ocenia również sprawność fizyczną. Trafność zbieżna została oceniona za pomocą korelacji Spearmana. Aby ocenić reakcję na zmianę, pacjentów pogrupowano według wzrostu stężenia hemoglobiny (<1 g/dl, ≥ 1 do <2 g/dl i ≥ 2 g/dl), zmniejszenia ARC ($\geq 70 \times 10^9$ komórek/l i $< 70 \times 10^9$ komórek/l) i zmniejsza stężenie bilirubiny pośredniej ($\geq 7,6$ $\mu\text{mol/l}$ i $< 7,6$ $\mu\text{mol/l}$). Punkty odcięcia wyznaczono na podstawie podziałów mediany dla każdej zmiennej [8], [9].

W 16 tygodniu badania ($n = 80$; *Intent-to-treat*) wyniki FACIT-F były istotnie skorelowane z bezwzględną liczbą retikulocytów ($r = -0,37$; $p < 0,01$) i bilirubina pośrednią ($r = -0,25$; $p < 0,05$). Ocena zmęczenia EORTC-QLQ-C30 była skorelowana z bezwzględną liczbą retikulocytów ($r = 0,28$; $p < 0,05$) i poziomem hemoglobiny ($r = -0,39$; $p < 0,001$), ale nie z bilirubina pośrednią. Wyniki sprawności fizycznej EORTC-QLQ-C30 były skorelowane z poziomem hemoglobiny ($r = 0,45$; $p < 0,0001$), bezwzględną liczbą retikulocytów ($r = -0,28$; $p < 0,05$) i bilirubina pośrednią ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Pacjenci z większym spadkiem bezwzględnej liczby retikulocytów ($F = 15,2$, $p = 0,0002$) i bilirubiny pośredniej ($F = 15,8$; p

= 0,0002) wykazali poprawę wyników FACIT-F (9,3 dla bezwzględnej liczby retikulocytów; 9,2 dla bilirubiny pośredniej). Grupy z większą poprawą stężenia hemoglobiny w ciągu 16 tygodni również wykazały największą poprawę wyników FACIT-F ($F = 9,0$; $p < 0,0001$), z największą redukcją zmęczenia obserwowaną w grupie hemoglobiny ze wzrostem $\geq 2\text{g/dl}$ (11,3-punktowa poprawę w skali FACIT-F). Zmęczenie i funkcjonowanie fizyczne, zgodnie z definicją EORTC-QLQ-C30, również wykazały poprawę w zakresie trzech mierzonych wyników. Pacjenci z większymi spadkami w liczbie retikulocytów ($F = 6,1$, $p = 0,02$) i poziomie pośredniej bilirubiny ($F = 7,6$; $p = 0,007$) i lepszą poprawę w poziomie hemoglobiny ($F = 4,1$; $p = 0,0093$) wykazały większe poprawy w zakresie zmęczenia. Podobnie, pacjenci w obu grupach wykazali większą poprawę sprawności fizycznej ($F = 7,7$; $p = 0,007$ dla bezwzględnej liczby retikulocytów; $F = 8,4$; $p = 0,005$ dla bilirubiny pośredniej; $F = 4,1$, $p = 0,0103$ dla poziomu hemoglobiny) [8], [9].

Risitano i wsp. 2021 [15], [25], [26], [37]

Na początku badania, 7% i 3% pacjentów odpowiednio w grupie *PEG-to-PEG* i *ECU-to-PEG* wykazywało dobrą/główną/całkowitą odpowiedź hematologiczną. W 16 tygodniu badania 73% (z grupy *PEG-to-PEG*) i 5% (z grupy *ECU-to-PEG*) pacjentów wykazało tę odpowiedź ($p < 0,0001$), podczas gdy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli tę odpowiedź, był podobny w obu grupach w 48 tygodniu ($p = 0,4390$). Łącznie w 48 tygodniu 63% pacjentów w ramieniu *PEG-to-PEG* ($p = 0,4142$ vs w 16 tygodniu) i 54% pacjentów w ramieniu *ECU-to-PEG* ($p < 0,0001$ vs 16 tydzień) osiągnęło dobrą/główną/całkowitą odpowiedź hematologiczną, wykazując znaczny wzrost odsetka pacjentów z grupy *ECU-to-PEG*, którzy uzyskali co najmniej dobrą odpowiedź po przejściu na pegcetakoplan [25].



Wykres 6. Kategorie odpowiedzi hematologicznej z analizy post-hoc z badania PEGASUS [25].

Tabela 16. Kategorie odpowiedzi hematologicznej wśród pacjentów leczonych pegcetakoplanem i ekulizumabem w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [15].

Kategoria odpowiedzi hematologicznej	Pegcetakoplan % (n/N)	Ekulizumab % (n/N)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Całkowita	36,6 (15/41)	0,0 (0/39)	Peto OR = 10,71 [3,51; 32,71]	<0,05	NNT = 3 [2; 5]
Dobra	24,4 (10/41)	5,1 (2/39)	RB = 4,75 [1,28; 18,64]	<0,05	NNT = 6 [3; 26]
Częściowa	12,2 (5/41)	33,3 (13/39)	RB = 0,37 [0,15; 0,88]	<0,05	NNH = 4 [2; 35]
Mniejsza	2,4 (1/41)	23,1 (9/39)	RB = 0,10 [0,02; 0,60]	<0,05	NNH = 4 [2; 14]
Brak odpowiedzi	0,0 (0/41)	28,2 (11/39)	Peto OR = 0,10 [0,03; 0,34]	<0,05	NNH = 3 [2; 6]
Nieskategoryzowana	14,6 (6/41)	7,8 (3/39)	RB = 1,90 [0,56; 6,62]	>0,05	-

*wartości obliczone przez autorów Analizy.

Pacjenci leczeni pegcetakoplanem w porównaniu do grupy leczonej ekulizumabem uzyskiwali istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek odpowiedzi hematologicznych:

- całkowitej odpowiedzi hematologicznej;
- dobrej odpowiedzi hematologicznej.

Pacjenci leczeni ekulizumabem w porównaniu do grupy leczonej pegcetakoplanem uzyskiwali istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek odpowiedzi hematologicznych:

- częściowej odpowiedzi hematologicznej;
- mniejszej odpowiedzi hematologicznej.

Brak odpowiedzi hematologicznej był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy w grupie leczonej ekulizumabem w porównaniu do grupy leczonej pegcetakoplanem.

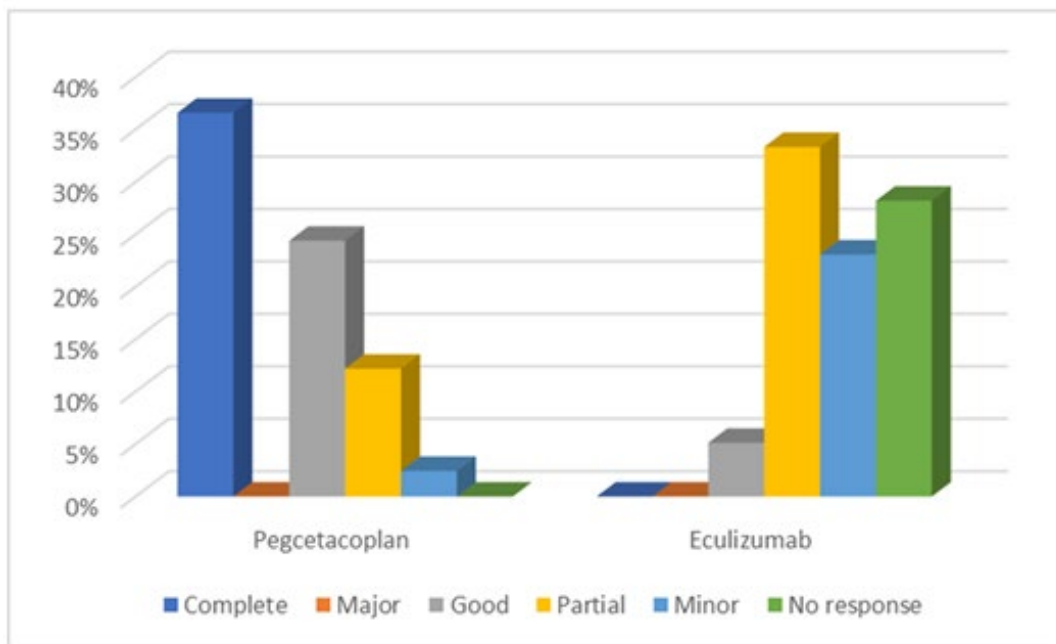
W abstrakcie [37] podano odmienne dane dotyczące częściowej, mniejszej odpowiedzi hematologicznej oraz braku odpowiedzi w porównaniu z referencją [15].

Tabela 17. Odpowiedzi hematologiczne w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [37].

Kategoria odpowiedzi hematologicznej	pegcetakoplan N=41 n (%)	ekulizumab N=39 n (%)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Dobra/ większa/ całkowita	30 (73)	2 (5)	RB = 14,27 [4,26; 52,12]	<0,05	NNT = 2 [2; 2]
Częściowa	6 (15)	15 (38)	RB = 0,38 [0,16; 0,84]	<0,05	NNH = 2 [2; 5]
Mniejsza	2 (5)	13 (33)	RB = 0,15 [0,04; 0,53]	<0,05	NNH = 4 [3; 9]
Brak odpowiedzi	0 (0)	9 (23)	Peto OR = 0,10 [0,03; 0,41]	<0,05	NNT = 5 [3; 9]

Zgodnie z abstraktem 16 tygodniu badania PEGASUS pegcetakoplan wykazywał istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą korzyść w porównaniu do ekulizumabu w zakresie dobrej/ większej/ całkowitej odpowiedzi hematologicznej oraz braku odpowiedzi.

Pegcetakoplan wykazywał mniejszą istotną statystycznie ($p < 0,05$) korzyść w porównaniu do ekulizumabu w 16 tygodniu badania PEGASUS w zakresie częściowej i mniejszej odpowiedzi hematologicznej.



Wykres 7. Odpowiedź hematologiczna w 16 tygodniu badania PEGASUS [26].

W [Tabela 18] przedstawiono wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania PEGASUS w zakresie dobrej/ większej/ całkowitej, częściowej, mniejszej odpowiedzi hematologicznej oraz braku jakiegokolwiek odpowiedzi hematologicznej.

Tabela 18. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w zakresie odpowiedzi hematologicznych w badaniu PEGASUS [37].

Kategoria odpowiedzi hematologicznej	Pegcetakoplan n=41 n (%)	Ekulizumab n=39 n (%)
Dobra/ większa/ całkowita	3 (7)	1 (3)
Częściowa	11 (27)	15 (38)
Mniejsza	21 (51)	16 (41)
Brak odpowiedzi	6 (15)	7 (18)

Tabela 19. Odpowiedzi hematologiczne w 48 tygodniu badania PEGASUS [37].

Kategoria odpowiedzi hematologicznej	PEG-to-PEG n=41 n (%)	ECU-to-PEG n=39 n (%)
Dobra/ większa/ całkowita	26 (63)	21 (54)
Częściowa	6 (15)	8 (20)
Mniejsza	3 (7)	3 (8)
Brak odpowiedzi	0 (0)	0 (0)

W 48 tygodniu badania PEGASUS pegcetakoplan wykazywał istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą korzyść w porównaniu do ekulizumabu w zakresie dobrej/ większej/ całkowitej odpowiedzi hematologicznej.

W badaniu PEGASUS pacjenci z lepszymi kategoriami odpowiedzi mieli wyższe wyniki w skali FACIT-F (tydzień 16: $p < 0,001$, tydzień 48: $p = 0,028$) [37].

Tabela 20. Korelacja odpowiedzi hematologicznych z wynikami kwestionariusza FACIT-F w badaniu PEGASUS [37].

Kategoria odpowiedzi hematologicznej	16 tydzień badania (N=77)		48 tydzień badania (N=65)	
	Średnia wyniku kwestionariusza FACIT-F (SD)	Zmiana ≥ 3 punktów w kwestionariuszu FACIT-F n/N (%) ^a	Średnia wyniku kwestionariusza FACIT-F (SD)	Zmiana ≥ 3 punktów w kwestionariuszu FACIT-F n/N (%) ^a
Dobra/ większa/ całkowita	42,5 (8,3) ^b	27/32 (84) ^c	42,4 (10,8) ^d	40/46 (87) ^e
Częściowa/ mniejsza/ brak odpowiedzi	31,1 (12,1) ^b	15/45 (33)	38,2 (8,7) ^d	11/19 (58)

^azmiana w porównaniu do wartości wyjściowej ^b16 tydzień: $p < 0,001$ ^c16 tydzień: $p < 0,001$ ^d48 tydzień: $p = 0,028$ ^e48 tydzień: $p = 0,001$

Panse i wsp. 2022 [33]

Do analizy post-hoc włączono 6 pacjentów z badania PEGASUS z początkowym poziomem hemoglobiny $\geq 10,0$ g/dl i bez transfuzji krwi w ciągu 14 dni od pomiaru początkowego; wyjściowa wartość hemoglobiny była w zakresie 10,0 - 10,8 g/dl. W tej podgrupie pacjentów leczonych pegcetakoplanem zaobserwowano poprawę od wartości wyjściowych do 16 tygodnia w zakresie średnich poziomów hemoglobiny, bezwzględnej liczby retikulocytów, LDH i wyników kwestionariusza FACIT-F; podobne wyniki zaobserwowano również w 48 tygodniu, wykazując trwałe działanie pegcetakoplanu [33].

Tabela 21. Wyniki analizy post-hoc Panse i wsp. 2022 dotyczące badania PEGASUS [33].

	Początek badania	16 tydzień	48 tydzień
Średnia poziomu hemoglobiny, g/dl (Zakres referencyjny: 12,0 – 18,0 g/ml)	10,3	12,4	12,6
Odpowiedź na leczenie w poprawie hemoglobiny, n (%)	-	5 (83,3%)	4 (66,7%)
Średnia bezwzględna liczba retikulocytów, x 10⁹ komórek/l (Zakres referencyjny: 30-120 x 10⁹ komórek/l)	252,5	70,0	99,8
Średni poziom dehydrogenazy mleczanowej, U/l (Zakres referencyjny: 113-226 U/l)	211,6	149,0	220,5
Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F (Norma w populacji: 43,6)	24,3	38,8	34,0

FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekle Chorych w zakresie zmęczenia

Panse i wsp. 2021 [34]

Do analizy post hoc włączono 9 pacjentów z badania PEGASUS; analizę przeprowadzono w 16 tygodniu badania dla pacjentów leczonych pegcetakoplanem podczas randomizowanego okresu badania (n=6) oraz w 36 tygodniu dla pacjentów, którzy zmienili ekulizumab na pegcetakoplan podczas okresu otwartej próby (16 tygodni monoterapii pegcetakoplanem, n = 3) [34].

Tabela 22. Wyniki analizy post-hoc Panse i wsp. 2021 dotyczące badania PEGASUS [34].

	Badanie PEGASUS, n = 9
Hemoglobina	
Początkowa poziom hemoglobiny, g/dl (Zakres referencyjny: 12,0 – 18,0 g/ml) Średnia Zakres	10,2 10,0 – 10,8*
Poziom hemoglobiny po 16 tygodniach monoterapii pegcetakoplanu, g/dl Średnia poziomu hemoglobiny Średnia zmiany od początku badania	13,4 3,2
Odpowiedź na leczenie jako poprawa hemoglobiny, n (%)	7 (77,8%)
Poziom hemoglobiny ≥ 12 g/dl, n (%)	6 (66,7%)
Bezwzględna liczba retikulocytów	
Początkowa bezwzględna liczba retikulocytów, x 10 ⁹ komórek/l (Zakres referencyjny: 30-120 x 10 ⁹ komórek/l) Średnia	230,7
Bezwzględna liczba retikulocytów po 16 tygodniach monoterapii pegcetakoplanem, x 10 ⁹ komórek/l Średnia bezwzględnej liczby retikulocytów Średnia zmiany od początku badania	55,0 -174,3
Dehydrogenaza mleczanowa	
Początkowy poziom dehydrogenazy mleczanowej, U/l (Zakres referencyjny: 113-226 U/l) Średnia	268,1
Początkowy poziom dehydrogenazy mleczanowej po 16 tygodniach monoterapii pegcetakoplanem, U/l Średnia poziomu dehydrogenazy mleczanowej Średnia zmiany od początku badania	198,9 -74,3
FACIT-F	
Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F (Norma w populacji: 43,6) Średnia	27,6
Wynik w kwestionariuszu FACIT-F po 16 tygodniach monoterapii pegcetakoplanu Średni wynik w FACIT-F Średnia zmiany od początku badania	40,9 13,3

*przy kwalifikacji do badania jeden pacjent miał poziom hemoglobiny 10,5 g/dl, ale początkowy poziom hemoglobiny 10,8 g/dl 4 tygodnie później
FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia

Dingli i wsp. 2022 [35]

W analizie post-hoc [35] wzięto pod uwagę pacjentów z badania PEGASUS i analizowano ich wyniki w zakresie niedokrwistości.

Tabela 23. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania PEGASUS w zakresie wyjściowego poziomu hemoglobiny i liczby transfuzji [35].

	PEG (n = 41)	ECU (n = 39)
Wyjściowy poziom hemoglobiny, g/dl, średnia (SD)	8,69 (1,076)	8,68 (0,887)
Liczba transfuzji w ostatnich 12 miesiącach, średnia (SD)	6,1 (7,26) ^a	6,9 (7,72) ^a

PEG – pegcetakoplan; ECU – ekulizumab; SD – odchylenie standardowe

^aPrzed dniem -28

Tabela 24. Wyniki dotyczące niedokrwistości z okresu otwartej próby badania PEGASUS [35].

	PEG-to-PEG (n=38)	ECU-to-ECU (n=39)
Normalizacja hemoglobiny, n (%)	10 (24,4)	12 (30,8)
Unikanie transfuzji, n (%)	30 (73,2)	28 (71,8)

PEG-to-PEG - pacjenci leczeni jedynie pegcetakoplanem w okresie otwartej próby;

ECU-to-PEG - pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora i nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby.

Stopień przestrzegania zaleceń

Zidentyfikowano abstrakt [36], w którym omówiono stopień przestrzegania zaleceń przez pacjentów w badaniu PEGASUS z danymi literaturowymi zidentyfikowanymi w czasie przeglądu baz dla innych interwencji podawanych w posobny sposób. Zgodność leczenia pegcetakoplanem w badaniu PEGASUS i PRINCE wynosiła średnio >99% zgodności dla schematu dawkowania 2x tygodniowo. Z uwagi na fakt, że powyższe dane pochodzą z abstraktu, w którym zostały przedstawione szcążkowe informacje z zakresu metodyki opisanego w nim przeglądu literatury odstąpiono od oceny go w skali AMSTAR.

5.1.2. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU W PORÓWNANIU DO EKULIZUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, KTÓRZY MIELI POZIOM HEMOGLOBINY NIŻSZY NIŻ 10,5 g/dl POMIMO LECZENIA EKULIZUMABEM

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa pegcetakoplanu w badaniu PEGASUS raportowano na poszczególnych etapach badania tj.:

- okresie wstępnym badania (zwanym fazą run-in) podczas którego przez 4 tygodnie wszyscy pacjenci nadal otrzymywali aktualną dawkę ekulizumabu z dodatkiem dwa razy w tygodniu pegcetakoplanu (1080 mg);
- w trwającym 16 tygodni randomizowanym okresie kontrolowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora (fazą RCT), w którym pacjentów przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do monoterapii pegcetakoplanem (1080 mg) (N=41) lub ekulizumabem (N=39);
- 32 tygodniowym okresie otwartej próby, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan, a pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym

okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora, nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie tej fazy.

Okres wstępny badania (faza run-in)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) zgłoszono u 69 z 80 pacjentów w okresie wstępnym badania (86%) [1], [4]-[6]. W referencji [7] są pewne rozbieżności dotyczące tych zdarzeń, mianowicie podano w niej, że wystąpiły one u 71 pacjentów w tym okresie (89%).

Randomizowany okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora (faza RCT)

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia, odnotowano u 36 pacjentów (88%) otrzymujących pegcetakoplan oraz u 34 (87%) otrzymujących ekulizumab. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach pegcetakoplanu i ekulizumabu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (37% vs 3%), biegunka (22% vs 3%), przełom hemolityczny (10% vs 23%), ból głowy (7% vs. 23%) i zmęczenie (5% vs 15%). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i występowała we wczesnym okresie badania; żaden nie skutkowało przerwaniem leczenia. Przypadki biegunki były w większości łagodnymi pojedynczymi epizodami [1].

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była również podobna w obu grupach, przy czym zgłoszono takie zdarzenia u 7 pacjentów (17%) otrzymujących pegcetakoplan i u 6 (15%) otrzymujących ekulizumab. Zakażenia zgłoszono u 12 pacjentów (29%) w grupie pegcetakoplanu i 10 (26%) w grupie ekulizumabu. Zapalenia opon mózgowych nie zgłoszono w żadnej z leczonych grup. W okresie wstępnym badania zgłoszono jeden przypadek sepsy i został uznany przez głównego badacza za niezwiązany z rozpoczęciem leczenia pegcetakoplanem. Żaden pacjent nie miał incydentu zakrzepowego, a podczas badania nie doszło do zgonu. Przełom hemolityczny zgłoszono u 4 pacjentów (10%) otrzymujących pegcetakoplan i u 9 (23%) otrzymujących ekulizumab. U wszystkich czterech pacjentów leczonych pegcetakoplanem, u których doszło do przełomu hemolitycznego, poziom LDH wzrósł ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy normy. Przełom hemolityczny był związany z szybkim wzrostem poziomu LDH wskazującym na hemolizę wewnątrznacyniową, która wystąpiła bez identyfikowalnych czynników wyzwalających lub wykrywalnego przeciwciała przeciwko pegcetakoplanowi i spowodowała, że trzech pacjentów przerwało leczenie pegcetakoplanem i ponownie przeszło na leczenie ekulizumabem. U jednego pacjenta incydent hemolizy o maksymalnym nasileniu (ciężki) wystąpił od 47 do 53 dnia badania, u jednego pacjenta epizod hemolizy o umiarkowanym nasileniu wystąpił od 49 do 56 dnia badania, a u jednego pacjenta epizod hemolizy o nasileniu umiarkowanym od 36 do 39 dnia badania. Wszystkich 39 pacjentów z grupy otrzymującej ekulizumab przeszło do otwartej grupy monoterapii pegcetakoplanem na 4-tygodniowy okres wstępny, podczas którego otrzymywali ekulizumab i pegcetakoplan, a następnie przez 28 tygodni monoterapię pegcetakoplanem [1].

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas 16-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego okresu z zastosowaniem pegcetakoplanu i aktywnego komparatora w badaniu PEGASUS [1], [4], [5], [6], [7].

	Pegcetakoplan (N=41), n (%)	Ekulizumab (N=39), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas terapii¹	36 (88)	34 (87)	RR = 1,01 [0,84; 1,22]	p>0,05	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem	15* (37)	1 (3)	RR = 14,27 [2,64; 82,91]	p<0,05	NNH = 2 [2; 5]
Infekcje	12 (29)	10 (26)	RR = 1,14 [0,57; 2,32]	p>0,05	-
Przerwanie terapii z powodu przełomu hemolitycznego	3 (7*)	0 (0)	Peto OR = 7,40 [0,75; 73,33]	p>0,05	-
Zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów w każdej badanej grupie					
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	7 (17)	0 (0)	Peto OR = 8,26 [1,77; 38,60]	p<0,05	NNH = 5 [3; 13]
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (12)	0 (0)	Peto OR = 7,81 [1,29; 47,23]	p<0,05	NNH = 8 [3; 38]
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	4 (10)	0 (0)	Peto OR = 7,60 [1,03; 56,10]	p<0,05	NNH = 10 [4; 391]
Astenia	3 (7)	3 (8)	RR = 0,95 [0,23; 3,93]	p>0,05	-
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	3 (7)	0 (0)	Peto OR = 7,40 [0,75; 73,33]	p>0,05	-
Zmęczenie	2 (5)	6 (15)	RR = 0,32 [0,08; 1,28]	p>0,05	-
Gorączka	2 (5)	2 (5)	RR = 0,95 [0,17; 5,21]	p>0,05	-
Ból w miejscu szczepienia wywołany jakąkolwiek szczepionką²	0 (0)	2 (5)	RR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05	-
Ból pleców	3 (7)	4 (10)	RR = 0,71 [0,19; 2,69]	p>0,05	-
Ból rąk lub nóg	3 (7)	1 (3)	RR = 2,85 [0,43; 19,52]	p>0,05	-
Biegunka	9 (22)	1 (3)	RR = 8,56 [1,52; 51,22]	p<0,05	NNH = 5 [2; 17]
Ból brzucha	5 (12)	4 (10)	RR = 1,19 [0,37; 3,86]	p>0,05	-
Nudności	2 (5)	2 (5)	RR = 0,95 [0,17; 5,21]	p>0,05	-
Wymioty	0 (0)	3 (8)	Peto OR = 0,12 [0,01; 1,21]	p>0,05	-

	Pegcetakoplan (N=41), n (%)	Ekulizumab (N=39), n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (5)	2 (5)	RR = 0,95 [0,17; 5,21]	p>0,05	-
Hemoliza	4 (10)	9 (23)	RR = 0,42 [0,15; 1,18]	p>0,05	-
Niedokrwistość	0 (0)	5 (13)	Peto OR = 0,12 [0,02; 0,70]	p<0,05	NNT = 8 [4; 28]
Ból głowy	3 (7)	9 (23)	RR = 0,32 [0,10; 0,99]	p<0,05	NNT=7 [4; 12856]
Zawroty głowy	1 (2)	4 (10)	RR = 0,24 [0,04; 1,50]	p>0,05	-
Nadciśnienie	3 (7)	1 (3)	RR = 2,85 [0,43; 19,52]	p>0,05	-
Duszność	1 (2)	2 (5)	RR = 0,48 [0,06; 3,51]	p>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05	-
Hiperbilirubinemia	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05	-
Niepokój [lęk]	1 (2)	2 (5)	RR = 0,48 [0,06; 3,51]	p>0,05	-
Bezsenna	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05	-
Kołatanie serca	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05	-
Chromaturia	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia					
Jakikolwiek	7 (17)	6 (15)	RR = 1,11 [0,42; 2,92]	p>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u >1 pacjenta w grupie pegcetakoplanu					
Hemoliza	2 (5)	1 (3)	RR = 1,90 [0,26; 14,23]	p>0,05	-

¹ W referencjach [4] i [7] podano odmienne wyniki dla jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii, w przypadku ramienia ekulizumabu podano, że zdarzenia te wystąpiły u 36 chorych (96%);² Pacjenci musieli otrzymać szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B w ciągu 2 lat przed otrzymaniem pierwszej dawki pegcetakoplanu lub w ciągu 14 dni po pierwszej dawce; *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z publikacji.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością pomimo stosowania ekulizumabu, wiązało się z istotnie statystycznie (p<0,05):

- niższym ryzykiem wystąpienia:

- niedokrwistości (NNT = 8);
- bólu głowy (NNH=7);
- wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - reakcji w miejscu wstrzyknięcia ogółem (NNH = 2 [2; 5]);
 - rumienia w miejscu wstrzyknięcia (NNH = 5 [3; 13]);
 - reakcji w miejscu wstrzyknięcia (NNH = 8 [3; 38]);
 - obrzęku w miejscu wstrzyknięcia (NNH = 10 [4; 391]);
 - biegunki (NNH = 5 [2; 17])

w czasie 16-tygodniowej fazy RCT badania.

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy pomiędzy pegcetakoplanem a ekulizumabem w ryzyku wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii; infekcji; przerwania terapii z powodu przełomu hemolitycznego; astenii, stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenia, gorączki, bólu w miejscu szczepienia wywołanego jakąkolwiek szczepionką; bólu pleców; bólu rąk lub nóg; bólu brzucha; nudności; wymiotów; wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych; hemolizy; zawrotów głowy; nadciśnienia; duszności; bólu jamy ustnej i gardła; hiperbilirubinemii; niepokoju [lęku]; bezsenności; kołatania serca; chromatarii; jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia, w tym ciężkiej hemolizy w czasie 16-tygodniowej fazy RCT badania.

W analizie post-hoc [35] analizowano zdarzenia niepożądane związane z niedokrwistością. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane dotyczące niedokrwistości z randomizowanego okresu kontrolowanego dla porównania pegcetakoplanu z zastosowaniem aktywnego komparatora w badaniu PEGASUS [35].

	pegcetakoplan (N = 41)	ekulizumab (N = 39)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anemia, n (%)	0 (0,0)	6 (15,4)	Peto OR = 0,11 [0,02; 0,59]	<0,05	NNT = 7 [4; 17]
Nadmiar żelaza, n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)	Peto OR = 0,13 [0,003; 6,49]	>0,05	-
Niedobór żelaza, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Infekcje i zakażenia pasożytnicze, n (%)	12 (29,3)	11 (28,2)	RR = 1,04 [0,53; 2,06]	>0,05	-
Tachykardia, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)	Peto OR = 7,04 [0,14; 355,09]	>0,05	-
Zmęczenie, n (%)	2 (4,9)	6 (15,4)	RR = 0,32 [0,08; 1,28]	>0,05	-

	pegcetakoplan (N = 41)	ekulizumab (N = 39)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [CI 95%]*
Hipotensja, n (%)	1 (2,4) ^a	0 (0,0)	Peto OR = 7,04 [0,14; 355,09]	>0,05	-
Astenia, n (%)	3 (7,3)	5 (12,3)	RR = 0,57 [0,16; 2,03]	>0,05	-
Omdlenia, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)	Peto OR = 7,04 [0,14; 355,09]	>0,05	-

^ahipotonia ortostatyczna; *wartości obliczone przez Autorów analizy.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością pomimo stosowania ekulizumabu, wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia anemii (NNT = 7 [4; 17]).

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy pomiędzy pegcetakoplanem a ekulizumabem w ryzyku wystąpienia: nadmiaru żelaza; niedoboru żelaza; infekcji i zakażeń pasożytniczych; tachykardii; zmęczenia; hipotensji; astenii; omdleń.

Okres otwartej próby

W okresie otwartej próby TEAE zgłoszono u 38 pacjentów (87%) leczonych pegcetakoplanem w fazie RCT i u 39 leczonych ekulizumabem w fazie RCT [4]. W referencji [7] podano, że zdarzenia te wystąpiły u 71 pacjentów (92%) w obu badanych grupach.

W analizie post-hoc [35] analizowano zdarzenia niepożądane związane z niedokrwistością. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane dotyczące niedokrwistości z okresu otwartej próby badania PEGASUS [35].

	PEG-to-PEG (N=38)	ECU-to-PEG (N=39)	RR/Peto OR [CI 95%]*
Anemia, n (%)	1 (2,6)	1 (2,6)	RR = 0,86 [0,42; 1,72]
Nadmiar żelaza, n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)	Peto OR = 0,139 [0,003; 7,000]
Niedobór żelaza, n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)	Peto OR = 0,139 [0,003; 7,000]
Infekcje i zakażenia pasożytnicze, n (%)	21 (55,3)	21 (53,8)	RR = 1,03 [0,68; 1,55]
Tachykardia, n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)	Peto OR = 7,59 [0,15; 382,44]
Zmęczenie, n (%)	1 (2,6)	7 (17,9)	RR = 0,15 [0,02; 0,85]
Hipotensja, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

	<i>PEG-to-PEG</i> (N=38)	<i>ECU-to-PEG</i> (N=39)	RR/Peto OR [CI 95%]*
Astenia, n (%)	3 (7,9)	0 (0,0)	Peto OR = 8,01 [0,81; 79,43]
Omdlenia, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

PEG-to-PEG - pacjenci leczeni jedynie pegcetakoplanem w okresie otwartej próby; *ECU-to-PEG* - pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora i nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby. * wartości obliczone przez Autorów analizy.

Wyniki dla całego badania

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez lekarza jako preferowany termin w całym badaniu dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali pegcetakoplan do 48 tygodnia, były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (36%), hemoliza (24%) i biegunka (21%). Spośród wszystkich badanych pacjentów 30% doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, 6% prawdopodobnie związanych z terapią pegcetakoplanem [10], [27], [28], [29], [30]. Nie zgłoszono żadnych przypadków zapalenia opon mózgowych. Zgłoszono jeden zgon związany z COVID-19, niezwiązany z leczeniem w ramach badania [10].

Wyniki dla reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Pegcetakoplan podaje się samodzielnie dwa razy w tygodniu w postaci dwóch 10-ml podskórnych wstrzyknięć w dwa różne miejsca, co może prowadzić do reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reaction, ISR*). Porównanie wyników bezpieczeństwa ISR z badania PEGASUS z częstością występowania ISR w przypadku podobnie stosowanych terapii na podstawie opublikowanej literatury. Terapie porównywalne z pegcetakoplanem (podawany podskórnie, mający około 10 ml objętości wstrzyknięcia lub PEGylovany) zostały ocenione na podstawie opublikowanej literatury w celu ustalenia kontekstu dla ISR związanych z pegcetakoplanem [4].

Większość ISR była łagodna i wystąpiła na początku leczenia:

- d) w okresie wstępnym badania: u 58% pacjentów;
- e) w randomizowanym okresie kontrolowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora: w ramieniu pegcetakoplanu: 36,6%, w ramieniu ekulizumabu: 2,6%;
- f) w okresie otwartej próby: w ramieniu pegcetakoplanu: 18%; w ramieniu ekulizumabu: 28% [4].

Osoby z umiarkowanymi ISR:

- d) w okresie wstępnym badania: u 2,5%;
- e) w randomizowanym okresie kontrolowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora: w ramieniu pegcetakoplanu: 2,4%, w grupie ekulizumabu: 0%;
- f) w okresie otwartej próby: w ramieniu pegcetakoplanu: 2,6%; w ramieniu ekulizumabu: 2,6% [4].

Żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie była poważna, ani nie doprowadziła do przerwania leczenia badanym lekiem. Pięć terapii uznano za porównywalne z pegcetakoplanem; miały one częstość występowania ISR w granicach 5-67% i były na ogół łagodne. Strategie zarządzania ISR z literatury obejmowały rotację miejsca wstrzyknięcia i umożliwienie pacjentom zdobycia pewności siebie i doświadczenia w samodzielnym podawaniu poprzez szkolenie prowadzone przez świadczeniodawców [4], [5], [6], [7].

Większość przypadków ISR wystąpiła podczas rozpoczynania leczenia, ponieważ generalnie wyższe wskaźniki ISR obserwowano w początkowym okresie badania w porównaniu z randomizowanym okresem kontrolowanym [6].

Tabela 28. Analiza reakcji w miejscu wstrzyknięcia – porównanie danych dla pegcetakoplanu z badania PEGASUS i innych podobnie stosowanych terapii na podstawie danych literaturowych [5], [7].

Nazwa leku	Typ leku	Objętość (ml)	Dostarczanie leku	Częstość podania	Najczęstsze ISR ¹	Incydenty ISR ²
Pegcetakoplan	PEGylowany peptyd	~10	20-40 minut do dwóch miejsc	2xtydzień	Rumień, obrzęk, stwardnienie	37% ³
Immunoglobulina z hialuronidazą	Immunoglobulina	≤600	~1-2 ml/minutę do dwóch miejsc	Co miesiąc	Dyskomfort, ból, rumień, obrzęk, świąd	38-65%
Deferoksamina	Mała molekula	10-20	Ciągły wlew 8-24 godzin	Codziennie	Ból, obrzęk, zaczerwienienie, swędzenie, pęcherze, pieczenie	50%
Daratumumab i hialuronidaza	Przeciwciało monoklonalne	15	Wstrzyknięcie przez 3-5 minut	Co tydzień – co miesiąc	Rumień, swędzenie, obrzęk, zasinienie	10%
Certolizumab pegol	Fragment PEGylowanego przeciwciała	~1	Krótkie zastrzyki do dwóch miejsc	Co miesiąc	Rumień, zasinienie, przebarwienia, ból, obrzęk	5%
Pegfilgastrim	PEGylowany czynnik wzrostu	0,6	Pojedynczy zastrzyk do jednego miejsca	Raz na cykl chemioterapii	Ból, zaczerwienienie	8%

ISR - reakcja w miejscu wstrzyknięcia;¹Zgodnie z informacjami dotyczącymi przepisywania.²Z przeglądu literatury. ³Z randomizowanego okresu kontrolowanego PEGASUS.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 badanie dotyczące zastosowania pegcetakoplanu w terapii pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią – badanie PRINCE [34], [35], [38]-[42] - pomimo, że badanie to było randomizowane, to opisano w sekcji z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ było przeprowadzone w populacji pacjentów jedynie częściowo zgodnej z wnioskowaną, tj. chorych z PNH, ale nieleczonych przez 3 miesiące przed rozpoczęciem badania inhibitorem dopełniacza;
- 1 opis przypadku pacjentki z nocną napadową hemoglobinurią (z wariantem genetycznym C5), która otrzymywała pegcetakoplan, po wstępnym leczeniu ekulizumabem - Tamura i wsp. 2022 [38].

Badanie PRINCE [34], [35], [38]-[42]

Do badania włączono pięćdziesięciu trzech dorosłych (≥ 18 lat) pacjentów z PNH, nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza (ekulizumabem/rawulizumabem) w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i ze stężeniem hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy (u mężczyzn: $\leq 13,6$ g/dl; u kobiet: $\leq 12,0$ g/dl), a poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ -krotności górnej granicy normy (≥ 339 U/l). Wszyscy pacjenci włączeni do badania nie byli nigdy wcześniej leczeni inhibitorem dopełniacza [38].

Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej pegcetakoplan (1080 mg podskórnie dwa razy w tygodniu [n=35]) lub standardową terapię (ang. *Standard of Care, SOC*) (z wyłączeniem inhibitorów dopełniacza, ekulizumabu/rawulizumabu [n=18]) do 26 tygodnia. Pacjenci z grupy SOC mieli możliwość przejścia na leczenie ekulizumabem, jeśli ich poziom hemoglobiny zmniejszył się o ≥ 2 g/dl od wartości wyjściowej. Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi była stabilizacja poziomu hemoglobiny (unikanie spadku stężenia hemoglobiny o >1 g/dl przy braku transfuzji) i zmiana od wartości wyjściowej poziomu LDH do 26 tygodnia badania. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: unikanie transfuzji (zdefiniowane jako odsetek pacjentów, którzy nie wymagali transfuzji do 26 tygodnia badania) oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą testu *Cochrana-Mantela-Haenszela* i modelu *ANCOVA* [38].

Z uwagi na niezgodność populacji występującej w badaniu z populacją wnioskowaną oraz porównanie terapii pegcetakoplanem z leczeniem standardowym badanie nie spełnia kryteriów włączenia do części zasadniczej Analizy, dlatego postanowiono umieścić jego wyniki w niniejszym rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności.

Podczas przeszukiwania baz danych natknięto się na dwie referencje z tego samego rejestru badań klinicznych - [39] i [42]. Większość informacji w obu tych referencjach pokrywa się, jednak autorzy Analizy nie mają pewności, czy jest to to samo badanie.

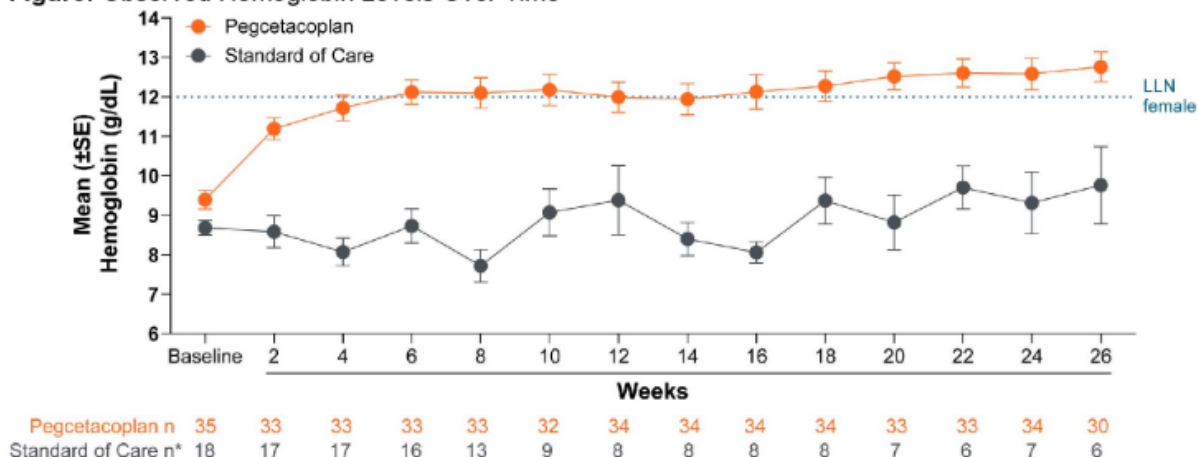
Wyniki

Pegcetakoplan wykazywał istotną statystycznie przewagę nad standardową terapią w obu równorzędnych pierwszorzędowych punktach końcowych. Stabilizację poziomu hemoglobiny osiągnięto u 85,7% (n=30) pacjentów leczonych PEG i 0,0% pacjentów z grupy SOC do 26 tygodnia badania ($p < 0,0001$). Pacjenci leczeni pegcetakoplanem wykazywali większe zmniejszenie średnich poziomów LDH od wartości początkowej do 26 tygodnia badania w porównaniu z pacjentami z grupy SOC (średnia najmniejszych kwadratów zmiany od wartości początkowej: pegcetakoplan, -1870,5 U/L; SOC, -400,1 U/L; $p < 0,0001$); średnie poziomy LDH u pacjentów leczonych pegcetakoplanem w 26 tygodniu (średni poziom: 204,6 U/L) były poniżej GGN dla LDH (226,0 U/L) [38].

Pegcetakoplan wykazywał przewagę nad standardową terapią również w przypadku drugorzędowych punktów końcowych: średnia zmiana od wartości początkowej w poziomach hemoglobiny (średnia najmniejszych kwadratów: pegcetakoplan - 2,9 g/dl; SOC - 0,3 g/dl ($p = 0,0019$); średni poziom hemoglobiny w 26 tygodniu w grupie pegcetakoplanu wyniósł 12,8 g /dl, a w grupie SOC - 9,8 g/dl; w grupie pegcetakoplanu 91,4% (n=32) pacjentów unikało transfuzji podczas badania, a w grupie SOC - 5,6% (n=1), wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$) [38].

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 8,7% (n=4) pacjentów leczonych pegcetakoplanem i 16,7% (n=3) pacjentów z grupy SOC do 26 tygodnia badania. Podczas badania wystąpił jeden zgon w grupie leczonej pegcetakoplanem (2,9%), który był wynikiem wstrząsu septycznego związanego z aplazją rdzenia, w grupie SOC również wystąpił jeden zgon (5,6%) będący wynikiem niewydolności oddechowej, oba uznano za niezwiązane z leczeniem. W żadnej z grup nie zgłoszono przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ani zakrzepicy. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badania były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w grupie leczonej pegcetakoplanem: 30,4%, n=14; w grupie SOC, 0,0%), hipokaliemia (w grupie leczonej pegcetakoplanem, 13,0%, n=6; w grupie SOC, 11,1%, n=2) oraz gorączka (w grupie leczonej pegcetakoplanem, 8,7%, n=4; w grupie SOC, 0,0%). Nie było żadnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii pegcetakoplanem [38].

Figure: Observed Hemoglobin Levels Over Time



Wykres 8. Obserwowane poziomy hemoglobiny w badaniu PRINCE [38].

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w badaniu PRINCE [38].

	PEG (n=35)	SOC (n = 18)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [CI 95%]*
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	4 (8,7)	3 (16,7)	RR = 0,69 [0,19; 2,56]	>0,05	-
Zgony, n (%)	1 (2,9)	1 (5,6)	RR = 0,51 [0,06; 4,80]	>0,05	-
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Zakrzepica, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	14 (30,4)	0 (0,0)	RR = 7,53 [2,10; 27,01]	<0,05	NNH = 3 [2; 5]
Hipokaliemia, n (%)	6 (13,0)	2 (11,1)	RR = 1,54 [0,41; 6,37]	>0,05	-
Gorączka, n (%)	4 (8,7)	0 (0,0)	Peto OR = 4,99 [0,59; 42,04]	>0,05	-

SOC – grupa leczona standardową terapią.

* Wartości obliczone przez autorów Analizy.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu ze standardową terapią, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (NNH = 3 [2; 5]).

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy pomiędzy pegcetakoplanem a standardową terapią w ryzyku wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych; zgonów; hipokaliemii; gorączki.

Do analizy post-hoc [34] włączono 9 pacjentów z badania PRINCE; analizę przeprowadzono w 16 tygodniu badania.

Tabela 30. Wyniki analizy post-hoc Panse i wsp. 2021 dotyczące badania PRINCE [34].

	Badanie PRINCE, n = 9
Hemoglobina	
Początkowa poziom hemoglobiny, g/dl (Zakres referencyjny: 12,0 – 18,0 g/ml) Średnia Zakres	11,3 10,0 – 13,1
Poziom hemoglobiny po 16 tygodniach monoterapii pegcetakoplanu, g/dl Średnia poziomu hemoglobiny Średnia zmiany od początku badania	13,9 2,7
Odpowiedź na leczenie jako poprawa hemoglobiny, n (%)	9 (100%)
Poziom hemoglobiny ≥ 12 g/dl, n (%)	8 (88,9%)
Bezwzględna liczba retikulocytów	
Początkowa bezwzględna liczba retikulocytów, $\times 10^9$ komórek/l (Zakres referencyjny: 30-120 $\times 10^9$ komórek/l) Średnia	240,4
Bezwzględna liczba retikulocytów po 16 tygodnia monoterapii pegcetakoplanem, $\times 10^9$ komórek/l Średnia bezwzględnej liczy retikulocytów Średnia zmiany od początku badania	90,0 -166,9
Dehydrogenaza mleczanowa	
Początkowy poziom dehydrogenazy mleczanowej, U/l (Zakres referencyjny: 113-226 U/l) Średnia	2217,5
Początkowy poziom dehydrogenazy mleczanowej po 16 tygodniach monoterapii pegcetakoplanem, U/l Średnia poziomu dehydrogenazy mleczanowej Średnia zmiany od początku badania	182,5 -2035,0
FACIT-F	
Średni wynik w kwestionariuszu FACIT-F (Norma w populacji: 43,6) Średnia	36,4
Wynik w kwestionariuszu FACIT-F po 16 tygodniach monoterapii pegcetakoplanu Średni wynik w FACIT-F Średnia zmiany od początku badania	46,4 9,9

FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia

W analizie post-hoc [35] wzięto pod uwagę pacjentów z badania PRINCE i analizowano ich wyniki w zakresie niedokrwistości.

Tabela 31. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania PRINCE w zakresie wyjściowego poziomu hemoglobiny i liczby transfuzji [35].

	PEG (n = 35)	SOC (n = 18)
Wyjściowy poziom hemoglobiny, g/dl, średnia (SD)	9,39 (1,402)	8,68 (0,774)
Liczba transfuzji w ostatnich 12 miesiącach, średnia (SD)	3,9 (4,37)	5,1 (4,98)

PEG – pegcetakoplan; SOC – grupa leczona standardową terapią; SD – odchylenie standardowe

Tabela 32. Wyniki dotyczące niedokrwistości z randomizowanego okresu kontrolowanego z zastosowaniem aktywnego komparatora w badaniu PRINCE [35].

	PEG (n=35)	SOC (n = 18)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*
Normalizacja hemoglobiny, n (%)	16 (45,7)	0 (0,0)	Peto OR = 8,40 [2,46; 28,64]	>0,05
Unikanie transfuzji, n (%)	32 (91,4)	1 (5,6)	RB =16,45 [3,53; 92,75]	<0,05

PEG – pegcetakoplan; SOC – grupa leczona standardową terapią. * wartości obliczone przez Autorów analizy.

W badaniu PRINCE pegcetakoplan wykazywał istotnie statystyczną ($p<0,05$) przewagę nad standardową terapią w zakresie unikania transfuzji.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane dotyczące niedokrwistości z okresu otwartej próby badania PRINCE [35].

	PEG (n=46) ^a	SOC (n=18)	RR/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anemia, n (%)	2 (4,3)	1 (5,6)	RR = 0,78 [0,11; 5,85]	>0,05	-
Nadmiar żelaza, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Niedobór żelaza, n (%)	1 (2,2)	0 (0,0)	Peto OR = 0,139 [0,003; 7,000]	>0,05	-
Infekcje i zakażenia pasożytnicze, n (%)	8 (17,4)	5 (27,8)	RR = 0,63 [0,25; 1,67]	>0,05	-
Tachykardia, n (%)	1 (2,2)	0 (0,0)	Peto OR = 4,55 [0,07; 285,11]	>0,05	-
Zmęczenie, n (%)	1 (2,2)	1 (5,6)	RR = 0,39 [0,04; 3,67]	<0,05	NNT = 7 [4; 51]
Hipotensja, n (%)	1 (2,2)	0 (0,0)	Peto OR = 4,55 [0,07; 285,11]	-	-
Astenia, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Omdleni, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-

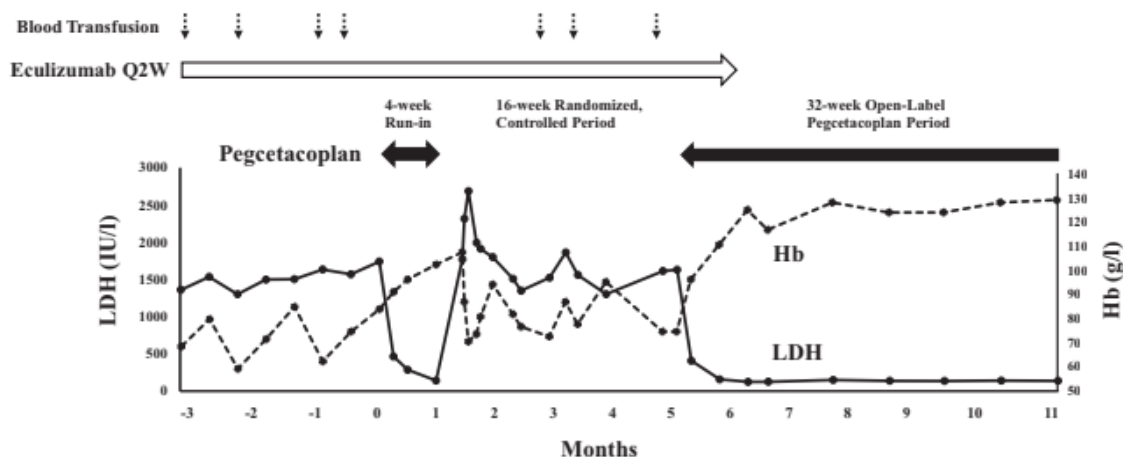
PEG – pegcetakoplan; SOC – grupa leczona standardową terapią. ^a Włączając pacjentów, którzy po terapii SOC przeszli na pegcetakoplan. * wartości obliczone przez Autorów analizy.

W badaniu PRINCE pegcetakoplan wykazywał istotnie statystyczne ($p<0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia w porównaniu do standardowej terapii (NNT = 7 [4; 51]).

Tamura i wsp. 2022 [38]

Opis przypadku dotyczy pacjentki z nocną napadową hemoglobinurią (z wariantem genetycznym C5), która osiem miesięcy po pierwszym podaniu ekulizumabu została przyjęta do badanie PEGASUS i zrandomizowana do ramienia z ekulizumabem na początku badania. Podanie pegcetakoplanu w

czterotygodniowym okresie wstępnym badania PEGASUS spowodowało u pacjentki poprawę stężenia hemoglobiny i normalizację poziomu LDH już po dwóch tygodniach leczenia. Po zakończeniu okresu wstępnego, pacjentka wróciła do monoterapii ekulizumabem. Zarówno poziom hemoglobiny, jak i LDH szybko się pogorszyły i wystąpił związany z tym atak hemolityczny z makroskopową hemoglobinurią. Pacjentka miała anemię wymagającą transfuzji krwi. Zgodnie z protokołem badania wznowiono terapię pegcetakoplanem po czterech miesiącach, w ciągu dwóch tygodni od okresu docierania (okres, w którym pacjenci w ramieniu ekulizumabu przyjmowali ekulizumab wraz z pegcetakoplanem po randomizowanym okresie badania) jej wyniki laboratoryjne poprawiły się. Podczas monoterapii pegcetakoplanem (okres otwartej próby badania PEGASUS) wyniki laboratoryjne pacjentki nadal się normalizowały, a jej objawy uległy poprawie. Pacjentka przez cały okres obserwacji otrzymywała również agonistę receptora trombopoetyny – eltrombopag [38].



Wykres 9. Przemiana poziomów hemoglobiny i dehydrogenazy mleczanowej pacjentki podczas leczenia pegcetakoplanem w ramach badania PEGASUS. Przedstawiono przebieg stosowania ekulizumabu i pegcetakoplanu u pacjenta z PNH z wariantem C5. Hb - hemoglobina; LDH - dehydrogenaza mleczanowa; PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; Q2W - co dwa tygodnie [38].

Podsumowując, pegcetakoplan wykazał poprawę w zakresie stabilizacji poziomu hemoglobiny, zmiany poziomu dehydrogenazy mleczanowej, unikania transfuzji w porównaniu do standardowej terapii u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza w badaniu PRINCE. Poprawę w zakresie poziomu hemoglobiny i LDH wykazała również pacjentka biorąca udział w badaniu PEGASUS.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu (Aspaveli®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA);
- *Health Canada* (HC);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 7 referencji:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego Aspaveli® [47];
- streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Aspaveli® [48];
- podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Aspaveli® [49];
- ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Empaveli® [50].

Na stronach internetowych *Health Canada* (HC), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB) nie zidentyfikowano danych odnoszących się do produktu leczniczego Aspaveli®.

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa pegcetakoplanu zaprezentowano w rozdziale 14.5, natomiast podsumowanie zamieszczono poniżej.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU

W publikacjach uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [47]-[50] odnoszono się do zastosowania pegcetakoplanu w nocnej napadowej hemoglobinurii.

Działania niepożądane najczęściej występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aspaveli® były związane z podskórnym podaniem leku i były to reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia. Z uwagi na to pacjentów należy odpowiednio przeszkolić w zakresie odpowiednich technik wstrzykiwania [47]-[50].

Mechanizm działania pegcetakoplanu polegający na hamowaniu składników układu dopełniacza, w tym C3, może zmniejszać odporność wrodzoną na bakterie otoczkowane, takie jak *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B oraz *Haemophilus influenzae*. Potencjalnie zwiększa to ryzyko poważnych zakażeń tymi bakteriami u pacjentów leczonych pegcetakoplanem. Z uwagi na to leczenia pegcetakoplanem nie wolno rozpoczynać u pacjentów z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez te bakterie oraz u osób aktualnie niezaszczepionych przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, dopóki nie otrzymują zapobiegawczego leczenia odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu. Szczepienie może być niewystarczające, aby zapobiec ciężkiemu zakażeniu, dlatego każdego pacjenta należy monitorować w kierunku wczesnych objawów zakażeń. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej [47]-[50].

W przypadku przerwania leczenia pegcetakoplanem u pacjentów z PNH może wystąpić ciężka hemoliza wewnątrznaczyniowa, którą rozpoznaje się na podstawie zwiększenia aktywności LDH w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia erekcji. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia tym produktem leczniczym, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia wyżej wymienionych objawów [47]-[50].

Podczas terapii pegcetakoplanem, podobnie jak w przypadku wszystkich peptydów terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. Dane dotyczące immunogenności są bardzo zależne od czułości i swoistości testu. Dostępna metodologia i dane dotyczące tworzenia przeciwciał przeciwko pegcetakoplanowi nie były wystarczające, aby w pełni ocenić częstość występowania tych przeciwciał lub ich wpływ na farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo lub skuteczność pegcetakoplanu. Przedstawiona w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibody*, ADA) była niewielka, a ich obecność nie miała żadnego widocznego wpływu na farmakokinetykę/farmakodynamikę, skuteczność lub profil bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu [47]-[50].

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Z uwagi na fakt, że Aspaveli® jest pegylovanym produktem leczniczym istnieje potencjalny długotrwały wpływ akumulacji PEG na nerki, spłot naczyńkowy mózgu i inne narządy. Z uwagi na to zaleca się regularne przeprowadzanie badań laboratoryjnych czynności nerek [47]-[50].

Innymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych u więcej niż 10% pacjentów obejmowały infekcję górnych dróg oddechowych, ból brzucha, biegunkę, ból głowy, zmęczenie i gorączkę. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hemoliza i małopłytkowość [47]-[50].

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii u pacjentów dorosłych wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Aspaveli®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych.

8. OPRACOWANIA WTÓRNE

Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne będące oceną pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii przeprowadzoną przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [51].

W ocenie wzięto pod uwagę badanie PEGASUS szczegółowo opisane w rozdziale 5 niniejszej Analizy. NICE wydało pozytywną opinię odnośnie finansowania pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, którzy mają niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5 [51].

Z uwagi na brak danych pochodzących z przeglądu wnioskodawcy nie przeprowadzono oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR z uwagi na brak niektórych danych pochodzących z przeglądu wnioskodawcy. Ocena metodyki złożonej dokumentacji została przeprowadzona przez NICE i wskazywała na wysoką wiarygodność przeglądu systematycznego [51].

Tabela 34. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowania wtórnego, uwzględniających zastosowanie pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Ocena pegcetakoplanu przeprowadzona przez <i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> dla dokumentacji HTA [51]</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena zasadności finansowanie pegcetakoplanu u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, którzy mają niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, którzy mają niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - w publikacji napisano, że wszystkie odpowiednie bazy zostały przeszukane.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, którzy mają niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak informacji.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> - pegcetakoplan.</p>	<p>NICE zaleca pegcetakoplan, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych z niedokrwistością po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5.</p> <p>Pozytywna rekomendacja została wydana biorąc pod uwagę wyniki badania bezpośrednio porównującego pegcetakoplan z ekulizumabem o akronimie PEGASUS, które dokładnie opisano w rozdziale 5 niniejszej Analizy. W szczególności powołano się na wyniki dotyczące efektywności klinicznej pegcetakoplanu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - zmiany od wartości wyjściowej poziomu hemoglobiny w 16 tygodniu; wykazano dla niego statystycznie istotnie przewagę w ramieniu pegcetakoplanu w porównaniu z ramieniem ekulizumabu (średnia różnica najmniejszych kwadratów 38,4 g/litr, 95% przedział ufności [CI] 23,3 do 53,4, $p < 0,0001$). Komitet stwierdził, że pegcetakoplan poprawia zmianę poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej w 16 tygodniu w porównaniu z ekulizumabem. Komitet stwierdził, że wyniki badania PEGASUS można uogólnić na praktykę kliniczną w Anglii.</p> <p>W dokumencie opisano również jedno porównanie pośrednie pegcetakoplanu z rawulizumabem, które nie było wystarczające do podjęcia decyzji o finansowaniu pegcetakoplanu. Rawulizumab nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji, dlatego nie opisano wspomnianego porównania pośredniego.</p>

9. DYSKUSJA

Nocna napadowa hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH) to bardzo rzadka nabyta choroba powstająca w wyniku somatycznych mutacji genu PIGA, czego wynikiem jest niedobór glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI) i białek zakotwiczanych przez GPI, w tym inhibitorów dopełniacza - czynnika przyspieszającego rozpad dopełniacza CD55 i glikoproteiny CD59 [98]. Niedobór lub całkowity brak CD59 i CD55 na erytrocytach skutkuje wystąpieniem epizodów hemoglobinurii, zakrzepicy oraz przewlekłą wewnątrznaczyniową hemolizą [110]. Objawy kliniczne choroby występują, jeśli wzrost zmutowanych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cells*, HSC) jest szybszy niż prawidłowych, niezmutowanych komórek, a populacja zmutowanych komórek PIGA osiąga pewną proporcję [98], [99]. Nie jest jeszcze jasne, w jaki sposób zmutowane klony uzyskują przewagę wzrostu nad prawidłowymi komórkami [98].

W zależności od manifestacji klinicznej choroby wyróżnia się trzy kategorie nocnej napadowej hemoglobinurii: klasyczną, ze współistniejącą chorobą szpiku kostnego oraz subkliniczną [99].

Jako jeden z najistotniejszych objawów choroby wymienia się hemolizę, która w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii ma postać hemolizy zewnątrznaczyniowej – liza komórek zachodzi w krążeniu oraz wewnątrznaczyniowej – niszczenie czerwonych krwinek ma miejsce poza krążeniem, najczęściej w śledzionie lub wątrobie. Objaw ten jest wynikiem aktywacji układu dopełniacza, który aktywowany jest m.in. podczas infekcji, ale również jego alternatywny szlak jest stale pobudzany na niskich poziomach, dlatego pacjenci z PNH doświadczają również przewlekłej hemolizy podstawowej [98], [111]. Skutkiem hemolizy jest niedokrwistość, na którą wskazuje poziom hemoglobiny <11 g/dl [111], [1], [105]. Istotnym źródłem zachorowalności i śmiertelności u chorych na PNH jest zakrzepica, której rozwój skorelowany jest z odsetkiem klonów PNH i nasileniem hemolizy wewnątrznaczyniowej powodującej uwalnianie hemoglobiny i niedobór tlenu azotu, co z kolei wpływa na aktywację płytek krwi. W przypadku pacjentów nieleczonych zakrzepica jest powodem do 50% zgonów [98], [112], [112]. Zmęczenie jest kolejnym istotnym objawem występującym u pacjentów cierpiących na nocną napadową hemoglobinurię. Może ono występować zależnie i niezależnie od stężenia hemoglobiny, jednak wiadomo, że spadek poziomu hemoglobiny ma związek z odczuwaniem zmęczenia, które w znaczący sposób wpływa na jakość życia pacjentów [115]. **Podsumowując, najważniejsze objawami choroby są hemoliza, niedokrwistość, zakrzepica i zmęczenie.**

Obecnie jedyną metodą wyleczenia nocnej napadowej hemoglobinurii jest przeszczep allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych [114]. Niesie on za sobą znaczne wyzwania i zagrożenia,

nie jest odpowiednią opcją terapeutyczną dla większości pacjentów, wskazany jest zwykle dla ograniczonej grupy chorych z ciężką niewydolnością szpiku kostnego, nawracającymi zagrażającymi życiu przypadkami zakrzepicy zatorowej oraz oporną na leczenie niedokrwistością hemolityczną zależną od transfuzji [116], [113]. Terapia nocnej napadowej hemoglobinurii koncentruje się głównie na radzeniu sobie z różnymi objawami choroby. W tym celu stosuje się: leki hamujące składową C5 układu dopełniacza (ekulizumab i rawulizumab) oraz leczenie wspomagające: transfuzję krwi, steroidy, antykoagulanty, suplementację (kwasem foliowym, witaminą B12) [113], [117], [118], [119], [120], [121]. **W przypadku pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące kontynuuje się leczenie inhibitorem dopełniacza.**

Aktualnie w Polsce finansowane są ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” jeden lek z grupy inhibitorów dopełniacza – ekulizumab [97], [117]. Lek ten 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 [117]. Ekulizumab jest wskazany u pacjentów z klasyczną postacią choroby, może on również przynieść korzyści u chorych z PNH ze współistniejącą chorobą szpiku kostnego [115].

Zastosowanie inhibitorów C5 u chorych z napadową nocną hemoglobinurią często wiąże się z problemami utrzymującej się niedokrwistość, przełomu hemolitycznego oraz zmęczenia. Pomimo leczenia ekulizumabem przez średni okres 5 lat, pacjenci pozostawali w stanie ciężkiej anemii (ze średnim początkowym poziomem hemoglobiny 8,7 g/dl), nadal byli zależni od transfuzji krwi (75 % wymagało co najmniej jednej transfuzji w ciągu poprzedniego roku) i zgłosili znaczne zmęczenie, ze średnim wyjściowym wynikiem w kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (FACIT-F) równym 32 (wynik 43,6 punktów uznawany jest za normalny dla zdrowej osoby dorosłej), przy czym 30% otrzymywało wyższe dawki ekulizumabu niż te zatwierdzone dla PNH [1]. W retrospektywnym badaniu Mc Kinley i wsp. 2017 [122] przeprowadzonym w grupie 141 chorych leczonych ekulizumabem przez okres co najmniej 13 miesięcy wykazano, że niedokrwistość występuje u 72% chorych, konieczność przetoczenia co najmniej 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych na rok u 36%, a przełom hemolityczny w przypadku 27% pacjentów [122].

Inhibitory dopełniacza są jedynymi metodami leczenia hemolizy w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii, która jest konsekwencją cytolizy za pośrednictwem dopełniacza. Z uwagi na to hamowanie dopełniacza jest logicznym podejściem do leczenia podstawowej hemolizy w przebiegu tej choroby [121]. Ekulizumab hamuje tworzenie kompleksu atakującego błonę (powstającego w

końcowym etapie aktywacji układu dopełniacza), a tym samym kompensuje niedobór CD59 u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Nie kompensuje jednak niedoboru CD55, co prowadzi do wystąpienia pozanacyniowej hemolizy z powodu odkładania się składowej C3d dopełniacza na czerwonych krwinkach u pacjentów leczonych ekulizumabem [111]. **Inhibitory C5 są wysoce skuteczne odnośnie wpływu na hemolizę wewnątrznaczyniową w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii, ale większość pacjentów leczonych ekulizumabem będzie nadal doświadczać łagodnej do umiarkowanej hemolizy pozanacyniowej (zewnątrznaczyniowej)** [111], [123]. W leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii najistotniejsze jest zapobieganie hemolizie wewnątrznaczyniowej, która daje główne objawy PNH. Jednak istnieje część pacjentów, która ma hemolizę wewnątrznaczyniową, której dodatkowo towarzyszą objawy hemolizy zewnątrznaczyniowej. Przełom hemolityczny występujący w czasie leczenia inhibitorami C5 charakteryzuje się nawrotem hemolizy wewnątrznaczyniowej oraz klasycznych objawów PNH. Może być spowodowany suboptymalnym zahamowaniem C5 i/lub stanami powodującymi aktywację układu dopełniacza, tj. infekcja, operacja lub ciąża. Szacuje się, że przełom hemolityczny może dotyczyć 27% pacjentów leczonych inhibitorami C5 [115]. **Zatem istnieje niezaspokojona potrzeba na wdrożenie skutecznej i bezpiecznej terapii, która redukowałaby zarówno hemolizę wewnątrznaczyniową, jak i zewnątrznaczyniową.**

U części pacjentów leczonych ekulizumabem obserwuje się polimorfizm składowej C5 dopełniacza, co skutkuje brakiem osadzania się cząsteczki ekulizumabu we właściwy sposób. U tej grupy pacjentów hemoliza wewnątrznaczyniowa jest stale aktywna i leczenie nie jest skuteczne. **Dostępność terapii, która umożliwiłaby zahamowanie aktywacji układu dopełniacza poprzez inny mechanizm niż inhibicja składowej C5 znacznie poprawiłaby skuteczność leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii u tej grupy pacjentów.**

Niedokrwistość jest problemem, który dotyka około 30 do 35% pacjentów leczonych ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące [105]. Wiąże się ona z koniecznością przetoczeń krwi, które generują ryzyko alergicznej lub anafilaktycznej reakcji poprzetoczeniowej, zakażeń, powstawania przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym lub innym składnikom krwi oraz wysypkami skórnymi oraz mogą powodować przeładowanie żelazem, co może prowadzić do postępującego uszkodzenia wątroby, serca i układu hormonalnego [124], [125], [126]. **Dostęp do terapii, która umożliwiłaby redukcję konieczności stosowania leczenia wspomagającego pod postacią transfuzji wydaje się być istotne, szczególnie w populacji pacjentów z niedokrwistością w wyniku leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem).**

Niezaspokojoną potrzebą zdrowotną pozostaje również zmniejszenie nasilenia zmęczenia u chorych leczonych inhibitorami dopełniacza C5, część pacjentów leczonych ekulizumabem ma ograniczone korzyści kliniczne dotyczące tego punktu końcowego [1], [115].

Ekulizumab jest lekiem podawanym dwa razy w miesiącu we wlewie dożylnym przez 3-4 godziny, co stanowi poważną niedogodność dla pacjentów otrzymujących terapię przez całe życie, jest to zabieg inwazyjny skutkujący wysokim wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej [128], [127]. **Istotne jest więc wdrażanie terapii o dogodnej formie podania, która byłaby komfortowa dla pacjenta i możliwa do podania w warunkach domowych, przez chorego lub opiekuna; dzięki czemu możliwa byłaby eliminacja potrzeby dojazdu do placówki medycznej i redukcja obciążenia pracowników służby zdrowia.**

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Aspaveli® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Mechanizm działania pegcetakoplanu polega na wiązaniu się części białkowej cząsteczki ze składową C3 dopełniacza i wywieraniu silnego działania hamujące na kaskadę dopełniacza. Fragment polietylenu glikolowego (ang. *polyethylene glycol*, PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa zwiększa rozpuszczalność i wydłuża czas obecności produktu leczniczego w organizmie po jego podaniu. Pegcetakoplan wiąże się z dużym powinowactwem z białkiem dopełniacza C3 i jego fragmentem aktywacyjnym C3b, regulując w ten sposób rozkład C3 i tworzenie efektorów na dalszym etapie kaskady aktywacji dopełniacza. U pacjentów z PNH do hemolizy pozanaczyniowej przyczynia się opsonizacja przez C3b, podczas gdy do hemolizy wewnątrznaczyniowej dochodzi z udziałem kompleksu atakującego błonę (MAC) znajdującego się na dalszym etapie kaskady aktywacji. **Pegcetakoplan wywiera rozległe działanie regulujące kaskadę dopełniacza poprzez działanie na wcześniejszych etapach kaskady aktywacji w stosunku do C3b i formowania MAC, w ten sposób kontrolując mechanizmy, które prowadzą do hemolizy zewnątrznaczyniowej i wewnątrznaczyniowej [47].**

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce za najbardziej aktywny komparator dla produktu leczniczego Aspaveli® stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące uznano kontynuację leczenia ekulizumabem refundowanym w ramach programu lekowego B.96.

W niniejszej analizie zidentyfikowano i uwzględniono 1 randomizowane badania kliniczne III fazy o akronimie PEGASUS [1]-[37], dotyczące porównania pegcetakoplanu z ekulizumabem u dorosłych pacjentów z PNH i poziomem hemoglobiny niższym niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. Zidentyfikowano ponadto 2 badania o niższej wiarygodności: badanie o akronimie PRINCE [38]-[42] porównujące pegcetakoplan i standardową terapię u pacjentów i jeden opis przypadku Tamura i wsp. 2022 [43] dotyczący pacjentki, która brała udział w badaniu PEGASUS.

Eksperymentalne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy III PEGASUS stanowi podstawę niniejszej Analizy klinicznej [1]-[37]. Ocena z zastosowaniem narzędzia Cochrane wykazała wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, głównie z uwagi na fakt braku zamaskowania. Wiarygodność badania o niższej wiarygodności PRINCE [38]-[42] również oceniono z zastosowaniem narzędzia Cochrane, które wykazało wysokie ryzyko błędu statystycznego spowodowane faktem, że badanie było otwarte, a jego wyniki nie zostały opublikowane w publikacji pełnotekstowej.

W proponowanym przez Podmiot odpowiedzialny zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” [96] populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Zgodnie z kryteriami włączenia, w badaniu PEGASUS [1]-[37] brano pod uwagę dorosłych pacjentów z PNH i poziomem hemoglobiny niższym niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. W opisie przypadku Tamura i wsp. 2022 [43] wzięto pod uwagę pacjentkę, która brała udział w badaniu PEGASUS. W badaniu PRINCE [38]-[42] brali udział pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza.

Zatem włączone do analizy badanie PEGASUS [1]-[37] i opis przypadku Tamura i wsp. 2022 [43] przeprowadzono w populacji pacjentów bardzo zbliżonej do wnioskowanej. Postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [83] z 2016 roku. W badaniu PRINCE [38]-[42] analizowana populacja odbiegała od wnioskowanej, jednak postanowiono włączyć powyższe badanie do Analizy jako badanie o niższej wiarygodności.

Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uczestnicząca w badaniu PEGASUS [1]-[37] i opisie przypadku Tamura i wsp. 2022 [43] w bardzo wysokim stopniu odpowiada populacji wskazanej we wniosku, pod względem czasu leczenia inhibitorem C5 i niedokrwistości. Populacja pacjentów w badaniu PRINCE [38]-[42] w niskim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Aspaveli® [47] oraz proponowanym programem lekowym [97], pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej w dawce 1080 mg. Schemat dawkowania można zmienić na 1 080 mg co trzy dni, jeśli u pacjenta występuje stężenie dehydrogenazy mleczanowej dwa razy przekraczające górną granicę normy.

W zidentyfikowany i uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badaniach dawkowanie pegcetakoplanu było zgodne z zalecanym w ChPL Aspaveli® [47] i proponowanym programem lekowym [97].

Zatem reprezentatywność ocenianej interwencji pod względem dawkowania w badaniach RCT PEGASUS [1]-[37] i PRINCE [38]-[42] oraz w opisie przypadku Tamura i wsp. 2022 [43] oceniono jako bardzo wysoką, ze względu na testowanie w schemacie dawkowania zgodnym z zalecanym w ChPL Aspaveli® [47] i proponowanym programem lekowym [97].

Zidentyfikowano pewne ograniczenia dotyczące badania klinicznego PEGASUS [1]-[37]. Badanie obejmowało stosunkowo małą populację, ale należy podkreślić że nocna napadowa hemoglobinuria jest schorzeniem hematologicznym, spełniającym kryteria choroby rzadkiej. Dodatkowo, ogólny projekt badania obejmował brak zamaskowania (otwarta próba) przez co pacjenci oraz lekarze prowadzący badanie kliniczne byli świadomi przydziału poszczególnych chorych do jednej z dwóch porównywanych farmakoterapii. Wpływ braku zamaskowania na wyniki kliniczne był jednak ograniczony ze względu na oparcie się do odniesienia do podstawowych punktów końcowych badania na parametrach obiektywnych, niezwiązanych z nastawieniem pacjenta do podawanego leczenia. Wykorzystywane kwestionariusze oceny EORTC QLQ-C30 i FACIT-F zostały pierwotnie opracowane do stosowania w ocenie jakości życia wśród osób z nowotworami, nie zostały zwalidowane odnośnie populacji z nocną napadową hemoglobinurią. W badaniu uzyskano jednak wysokie wskaźniki zwrotności tych ankiet EORTC QLQ-C30 i FACIT-F i niewiele osób, które przerwało leczenie w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej; wpływa to istotnie na podwyższenie wiarygodności uzyskanych wyników .

W badaniu PEGASUS [1]-[37] po 4-tygodniowej fazie wstępnej, w której wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan razem z ekulizumabem, kolejno losowo przydzielono pacjentów do podskórnej monoterapii pegcetakoplanem (41 pacjentów) lub dożylnego ekulizumabu (39 pacjentów) przez 16 tygodni. Następnym etapem badania był okres otwartej próby trwający 32 tygodnie, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan; pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora,

nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby.

Względem ekulizumabu stosowanie pegcetakoplanu wykazało większą poprawę we wzroście stężenia hemoglobiny o 3,84 g/ml, był to pierwszorzędowy punkt badania, dla którego testowano hipotezę *superiority* [1]. Zastosowanie pegcetakoplanu wiązało się również ze statystycznie większym prawdopodobieństwem normalizacji poziomu hemoglobiny. Stężenie hemoglobiny poniżej 11 g/dl odzwierciedla wystąpienie niedokrwistości. U pacjentów leczonych pegcetakoplanem udało się znacznie poprawić ten objaw PNH [105].

Zmniejszenie konieczności transfuzji krwi było nie gorsze niż w przypadku ekulizumabu (dla tego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority*). Większość pacjentów (85%) nie potrzebowało transfuzji krwi podczas 16-tygodniowego okresu randomizowanego badania, podczas gdy w grupie leczonej ekulizumabem było ich tylko 15%. Transfuzje krwi wiążą się z niedogodnościami i ryzykiem powikłań. Ponadto, przeprowadzenie przetoczenia krwi nie zawsze jest możliwe, w szczególności u pacjentów z rzadkimi grupami krwi. Istnieją też sytuacje, w których z powodu mniejszej liczby dawców występują niedobory krwi i produktów krwiopochodnych w bankach krwi skutkujące wymuszeniem wprowadzenia racjonalnej gospodarki jej ograniczonymi zasobami. Przykładem na to jest pandemia koronawirusa (COVID-19), w czasie której ze względu na zalecenia związane z pozostaniem w domach i wysokie ryzyko zakażeń wystąpiły znaczne braki krwi w stacjach krwiodawstwa. Trudności z zaopatrzeniem w krew występują także cyklicznie, w mniej ekstremalnych niż pandemia sytuacjach - co roku w okresie wakacyjnym zmniejsza się liczba krwiodawców, a jednocześnie jest to okres, w którym zapotrzebowanie na krew jest zwiększone z powodu wzrostu liczby różnego rodzaju wypadków [129]-[132]. Z tego powodu istotne jest wdrożenie terapii, która zmniejszałaby konieczność przeprowadzania transfuzji krwi, takiej jak pegcetakoplan u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

Markery hemolizy wewnątrznaczyniowej, w szczególności poziom dehydrogenazy mleczanowej, były stosunkowo dobrze kontrolowane na początku badania, jak oczekiwano przy leczeniu inhibitorem C5 dopełniacza, i pozostawały dobrze kontrolowane w 16 tygodniu w obu leczonych grupach. Normalizacja dehydrogenazy mleczanowej wykazała nieistotny statystycznie trend na korzyść pegcetakopalnu. Ocenę nie gorszą wykazano dla pegcetakoplanu względem ekulizumabu również dla zmiany od wartości wyjściowej w poziomie retikulocytów (testowano hipotezę *non-inferiority*). Wyniki te pokazują, że hamowanie dopełniacza C3 było wystarczające do utrzymania kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej, a także zapobiegania hemolizie pozanaczyniowej [1].

Zmęczenie jest najczęściej zgłaszanym objawem u pacjentów z PNH i może mieć ogromny niekorzystny wpływ na jakość życia. Pacjenci otrzymujący pegcetakoplan mieli poprawę o 11,9 pkt w skali FACIT-F, przy czym wzrost o >3 pkt jest ogólnie uważany za istotny klinicznie w innych stanach chorobowych. Zmniejszenie odczucia zmęczenia, wykazywało trend na korzyść pegcetakoplanu, jednak istotność kliniczna nie została oceniona [1].

Pegcetakoplan wykazywał niewielkie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Przy czym istotnie statystycznie większe ryzyko względem ekulizumabu wystąpiło w przypadku rumienia, reakcji i obrzęku w miejscu wstrzyknięcia oraz biegunki. Reakcje te były łagodne i nie były powodem przerwania terapii. Większość tych zdarzeń związana jest z podskórnym podaniem leku, które umożliwia pacjentom podawanie leku samodzielnie w warunkach domowych, co wiąże się z poprawą komfortu życia u pacjentów cierpiących na nocną napadową hemoglobinurię. Pegcetakoplan wykazał istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia niedokrwistości, co jest związane z poprawą w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego badania [1].

Potencjalnym problemem związanym z szerokim hamowaniem dopełniacza jest możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń bakteriami otoczkowymi. W badaniu PEGASUS nie odnotowano przypadków zakażenia meningokokami w obu analizowanych grupach i nie stwierdzono różnicy w częstości występowania zakażeń między tymi dwiema grupami [1]. Warto jednak wziąć pod uwagę fakt, że przed przystąpieniem do terapii pegcetakoplanem wymagany jest większy zakres szczepień niż w przypadku ekulizumabu. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Aspaveli® [47] konieczne jest wykonanie szczepień przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*, biorąc pod uwagę Charakterystykę Produktu Leczniczego Soliris® [117] należy wykonać jedynie szczepienie przeciwko *Neisseria meningitidis*.

Hemolizę przełomową zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących ekulizumab niż u pacjentów otrzymujących pegcetakoplan; jednak trzech pacjentów przerwało leczenie pegcetakoplanem z powodu nawrotu hemolizy wewnątrznaczyniowej. Czynniki farmakokinetyczne lub podstawowe nasilenie choroby mogły odgrywać rolę i sugerować, że niewielka podgrupa pacjentów może wymagać dostosowania dawki pegcetakoplanu po odstawieniu ekulizumabu [1].

Zarówno w badaniu PEGASUS [1]-[37], jak i w badaniach o niższej wiarygodności [38]-[43] oraz referencjach z dodatkowej oceny bezpieczeństwa [47]-[50] pegcetakoplan wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Podsumowując, pegcetakoplan jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej i o korzystnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Zastosowanie analizowanej interwencji prowadzi do istotnego zwiększenia poziomu hemoglobiny. Skuteczność kliniczna analizowanej interwencji jest nie gorsza w porównaniu ze standardową terapią jaką stanowi ekulizumabu w przypadku braku transfuzji i zmiany od wartości wyjściowej w poziomie retikulocytów. Dzięki dogodnej, podskórnej formie podania pegcetakoplan może być stosowany w domu. Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu jest korzystny - charakter i częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych są zgodne ze spodziewanymi podczas leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią za pomocą inhibitorów dopełniacza i leków podawanych podskórnie. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, pegcetakoplan może stanowić istotną opcję terapeutyczną, poszerzającą możliwości terapii pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak danych dotyczących efektywności praktycznej, co wynika z niedawnej rejestracji pegcetakoplanu;
- brak danych o długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa.

Ograniczenia badania PEGASUS [1]-[37]:

- brak zamaskowania w badaniu;
- badanie obejmowało stosunkowo małą populację, ale należy podkreślić, że nocna napadowa hemoglobinuria jest schorzeniem hematologicznym, spełniającym kryteria choroby rzadkiej;
- krótki okres obserwacji (52 tygodnie, w tym faza RCT trwająca 16 tygodni);
- brak opublikowania wyników dotyczących niektórych punktów końcowym (średnia zmiana od wartości początkowej poziomu haptoglobiny w 16 tygodnia badania, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach laboratoryjnych w analizie bezpieczeństwa, zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w parametrach EKG);
- wyniki z 48 tygodnia badania zostały opublikowane w formie abstraktu;
- wykorzystywane kwestionariusze oceny EORTC QLQ-C30 i FACIT-F zostały pierwotnie opracowane do stosowania w ocenie jakości życia wśród osób z nowotworami, nie zostały zwalidowane odnośnie populacji z nocną napadową hemoglobinurią.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

a) badanie PRINCE [34], [35], [38]-[42]:

- brak zamaskowania;
- populacja nie w pełni zgodna z wnioskowaną populacją (w badaniu wzięto pod uwagę pacjentów nie leczonych inhibitorami C5 3 miesiące przed rozpoczęciem badania z poziomem hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy (u mężczyzn: $\leq 13,6$ g/dl; u kobiet: $\leq 12,0$ g/dl));
- porównanie ze standardową terapią, która nie stanowi komparatora;

- badanie najprawdopodobniej jeszcze w toku, brak publikacji pełnotekstowej dotyczącej wyników badania;
 - badanie opisane na podstawie abstraktów.
- b) Tamura i wsp. 2022 [43]
- opis pojedynczego przypadku;
 - badanie opisane na podstawie abstraktu;
 - brak oceny bezpieczeństwa terapii;
 - nie podano dawkowania pegcetakoplanu, ale z uwagi na fakt, że pacjentka uczestniczyła w badaniu PEGASUS, można wyciągnąć wniosek, że dawkowanie było zgodne z wnioskowanym;

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Pegcetakoplan, będący inhibitorem składowej C3 dopełniacza jest skuteczny w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Lek stosowany jest podskórnie, dzięki czemu może być podawany samodzielnie przez pacjenta.
- II.** W badaniu III fazy, PEGASUS [1]-[37], wykazano istotną statystycznie przewagę analizowanej interwencji nad ekulizumabem, pod względem zmiany stężenia hemoglobiny od poziomu początkowego do 16 tygodnia badania. Poprawę w poziomie hemoglobiny zaobserwowano niezależnie od wyjściowej liczby transfuzji u poszczególnych pacjentów.
- III.** W powyższym badaniu wykazano że pegcetakoplan nie jest gorszy klinicznie względem ekulizumabu w zakresie zmiany liczby retikulocytów i w braku transfuzji krwi. Przy czym wyniki istotności statystycznej wskazują na przewagę pegcetakoplanu względem ekulizumabu w unikaniu transfuzji do 16 tygodnia badania PEGASUS [1]-[37].
- IV.** W powyższym badaniu pegcetakoplan wykazał istotną przewagę względem ekulizumabu w zakresie redukcji zmęczenia ocenianego za pomocą kwestionariusza FACIT-F, jak i poprawy globalnego stanu zdrowia/ jakości życia ocenianych za pomocą EORTC QLQ-C30, w tym: funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach, funkcjonowania społecznego, a także objawów raportowanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcome*), takich jak zmęczenie oraz duszność w 16. tygodniu trwania badania względem stanu początkowego [1]-[37].
- V.** Istotnie statystycznie wyniki na korzyść pegcetakoplanu względem ekulizumabu wykazano dla: prawdopodobieństwa poprawy w kluczowych zmiennych hematologicznych (poziomu hemoglobiny, liczby retikulocytów, poziomu dehydrogenazy mleczanowej, stężenia bilirubiny całkowitej i poprawy w kwestionariuszy FACIT-F ≥ 3 punktów w przypadku braku transfuzji krwi, a także niezależnie od transfuzji krwi dla normalizacji hemoglobiny i liczby retikulocytów) oraz całkowitej i dobrej odpowiedzi hematologicznej oraz dobrej/większej/całkowitej odpowiedzi hematologicznej w 16 tygodniu badania PEGASUS [1]-[37].
- VI.** Wyniki badania PEGASUS w zakresie bezpieczeństwa wykazały, że u pacjentów leczonych pegcetakoplanem było niższe ryzyko wystąpienia niedokrwistości; pegcetakoplan wykazywał zaś wyższe ryzyko wystąpienia rumienia, reakcji i obrzęku w miejscu wstrzyknięcia oraz biegunki, zdarzenia te nie wymagały przerwania terapii badanym lekiem, co wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa [1]-[37].

VII. Wyniki badań niższej wiarygodności wskazują na skuteczność pegcetakoplanu w zakresie stabilizacji poziomu hemoglobiny i dehydrogenazy mleczanowej oraz na jego akceptowalny profil bezpieczeństwa [38]-[43].

VIII. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące wskazuje na akceptowany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Ogólny charakter i częstość poszczególnych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych dotyczyły podania przezskórnego leku oraz były zgodne z przewidywanymi po leczeniu inhibitorami dopełniacza. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Aspaveli®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych [47]-[50].

IX. Wyniki zidentyfikowanego opracowania wtórnego [51] są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się głównie na badaniu PEGASUS dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

X. Podsumowując, pegcetakoplan, będący inhibitorem składowej C3 dopełniacza, jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Lek ten wpływając na kaskadę aktywacji dopełniacza powoduje zahamowanie procesów zarówno wewnątrznaczyniowej, jak i zewnątrznaczyniowej hemolizy. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu jest lepsza od komparatora (ekulizumabu) w zakresie poprawy poziomu hemoglobiny i nie gorsza od niego pod względem zmiany liczby retikulocytów i unikania transfuzji krwi. Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu jest akceptowalny, a charakter i częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były zgodne z przewidywanymi po leczeniu inhibitorami dopełniacza oraz produktami leczniczymi podawanymi podskórnymi. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, refundacja pegcetakoplanu pozwoli będzie istotnym poszerzeniem opcji terapeutycznych dla populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badania pierwotne

RCT pegcetakoplan vs ekulizumab

- [1] Hillmen P, Szer J, Weitz I i wsp. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. PMID: 33730455.
- [1a] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2029073/suppl_file/nejmoa2029073_protocol.pdf (lipiec 2022)
- [1b] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2029073/suppl_file/nejmoa2029073_appendix.pdf (lipiec 2022)
- [1c] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2029073/suppl_file/nejmoa2029073_disclosures.pdf (lipiec 2022)
- [1d] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2029073/suppl_file/nejmoa2029073_data-sharing.pdf
- [2] Cella D, Sarda SP, Hsieh R i wsp. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04887-8>
- [2a] Cella D, Sarda SP, Hsieh R i wsp. Clinically meaningful and long-term improvements in fatigue with the C3 inhibitor pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Post-hoc analyses from the pegasus study week 48. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2021 5:SUPPL 2.
- [3] Cella D, Sarda S, Hsieh R i wsp. MDS-124: Patients with Improved Clinical Disease Parameters Also Display Improved Fatigue Following Pegcetacoplan Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post Hoc Analyses from the PEGASUS Trial at Week 48. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021 21 (S339-S340) Supplement 1
- [4] Sharma V, Weitz I, Koprivnikar J i wsp. MDS-135: Injection Site Reactions at Week 48 in the Randomized Phase 3 PEGASUS Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021 21 (S342) Supplement 1.
- [5] Sharma V, Weitz I, Koprivnikar J i wsp. Injection-Site Reactions in the Randomized Phase 3 PEGASUS Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *British journal of haematology*, 2021, 193(SUPPL 1), 199-200.
- [6] Sharma V, Weitz I, Koprivnikar J i wsp. Injection-Site Reactions in the Randomized Phase 3 PEGASUS Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Bone Marrow Transplantation* 2021 56 (293-294).
- [7] Sharma V, Weitz I, Koprivnikar J. Injection-Site Reactions in the Randomized Phase 3 PEGASUS Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria i wsp. *HemaSphere* 2021 5:SUPPL 2 (703-704).
- [8] Roth A, Lenderking WR, Sarda SP i wsp. Improvements in Fatigue and Physical Function Evaluated Through Changes in Clinical Outcomes in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post-HOC Analyses from the Pegasus Study. *Bone Marrow Transplantation* 2021 56 (149-150).
- [9] Roth A, Lenderking WR, Sarda SP i wsp. Improvements in Fatigue and Physical Function Evaluated Through Changes in Clinical Outcomes in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: post-Hoc Analyses from the PEGASUS Study. *British journal of haematology*, 2021, 193(SUPPL 1), 195-.
- [10] De Latour RP, De Castro CMD, Szer J i wsp. Long-term effects in subgroups of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with pegcetacoplan versus eculizumab: 48-week analysis of pegasus phase 3 trial. *HemaSphere* 2021 5:SUPPL 2 (702)
- [11] Roth A, Hochsmann B, Griffin M i wsp. Effect of pegcetacoplan on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Week 48 of pegasus phase 3 trial comparing pegcetacoplan to eculizumab. *HemaSphere* 2021 5:SUPPL 2 (263-264).

- [12] Roth A, Hoehsmann B, Griffin M i wsp. Effect of pegcetacoplan on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from the pegasus phase 3 trial comparing pegcetacoplan to eculizumab. *Blood*, 2020, 136(SUPPL 1), 10-12. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134581.html> (lipiec 2022)
- [13] Roth A, H chsmann B, M Griffin i wsp. Effect of Pegcetacoplan on Quality of Life in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from the Pegasus Phase 3 Trial Comparing Pegcetacoplan to Eculizumab. *British journal of haematology*, 2021, 193(SUPPL 1), 198-199.
- [14] Griffin M, Hillmen P, Szer J i wsp. Results of the Pegasus Phase 3 Randomized Trial Demonstrating Superiority of the C3 Inhibitor, Pegcetacoplan, Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2021 193:SUPPL 1 (63-65).
- [15] Risitano A, Weitz IC, De Castro CM i wsp. Categorized hematologic response to pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Post hoc analysis of data from a phase 3 randomized trial (PEGASUS). *British Journal of Haematology* 2021 193:SUPPL 1 (24-25).
- [16] De Latour RP, De Castro CM, Szer J i wsp. Superiority of Pegcetacoplan Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Regardless of Prior Transfusion Requirement: Analysis at 16-weeks of PEGASUS Phase 3 Randomized Trial. *British Journal of Haematology* 2021 193:SUPPL 1 (189-190)
- [17] Blandino P, Cella D, Sarda S i wsp. Clinically meaningful and long-term improvements in fatigue with the c3 inhibitor pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A post hoc analysis from the PEGASUS trial at week 48. *Anesthesia and Analgesia* 2021 133:3 SUPPL 1 (2-3).
- [18] Panse J, Hochsmann B, Griffin M i wsp. Effect of pegcetacoplan on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Week 48 of PEGASUS phase 3 trial comparing pegcetacoplan to eculizumab. *Oncology Research and Treatment* 2021 44:SUPPL 2 (41-42)
- [19] Hillmen P, Szer J, Weitz IC i wsp. Results of the Pegasus Phase 3 Randomized Trial Demonstrating Superiority of the C3 Inhibitor, Pegcetacoplan, Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2020 136 (35-37) Supplement 1. <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/35/472289/Results-of-the-Pegasus-Phase-3-Randomized-Trial> (lipiec 2022)
- [20] Cella D, Lenderking WR, Sarda SP i wsp. Improvements in Fatigue Correlate with Changes in Clinical and Hematological Outcomes: Post Hoc Analyses from the Pegasus Study. *Blood* 2020 136 (4-5) Supplement 1 <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/4/473168/Improvements-in-Fatigue-Correlate-with-Changes-in> (lipiec 2022)
- [21] Peffault De Latour R, de Castro CM i wsp. Pegcetacoplan Is Superior to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Regardless of Prior Transfusion Requirement. *Blood* 2020 136 (32-33) Supplement 1 <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/32/471431/Pegcetacoplan-Is-Superior-to-Eculizumab-in> (lipiec 2022)
- [22] Weitz H, Hillmen P, Szer J i wsp. RESULTS OF THE PEGASUS PHASE 3 RANDOMIZED TRIAL DEMONSTRATING SUPERIORITY OF THE C3 INHIBITOR PEGCETACOPLAN COMPARED TO ECU Lizumab IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2020 42 (12-13) Supplement 2
- [23] Castro CD, Hillmen P, Szer J i wsp. CT-286: Results of the PEGASUS Phase 3 Randomized Trial Demonstrating Superiority of the C3 Inhibitor, Pegcetacoplan, Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2020 20 Supplement 1 (S216-S217)
- [24] Hillmen P, Szer J, Weitz I i wsp. Results of the pegasus phase III randomized trial demonstrating superiority of the C3 inhibitor, pegcetacoplan, compared to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hemasphere*, 2020, 4, 52-
- [25] Risitano A, Weitz I., Castro CMD i wsp. Categorized hematologic response to pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Post hoc analysis of pegasus phase 3 randomized trial data. *HemaSphere* 2021 5:SUPPL 2 (704-705) .

- [26] Risitano A, Weitz IC, de Castro CM i wsp. Categorized Hematologic Response to Pegcetacoplan Versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post Hoc Analysis of Data from a Phase 3 Randomized Trial (PEGASUS). Blood 2020 136 Supplement 1 (44-45) <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/44/472187/Categorized-Hematologic-Response-to-Pegcetacoplan> (lipiec 2022)
- [27] Peffault De Latour R, Szer J, Weitz I i wsp. Forty-eight week efficacy and safety of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to prior eculizumab treatment. HemaSphere 2021 5:SUPPL 2 (42-43).
- [28] Blandino P, De Latour RP, Szer J i wsp. Forty-eight week efficacy and safety of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to prior eculizumab treatment. Anesthesia and Analgesia 2021 133:3 SUPPL 1 (6-7).
- [29] Roth A, Peffault De Latour R, Szer J i wsp. Forty-eight week efficacy and safety of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to prior eculizumab treatment. Oncology Research and Treatment 2021 44:SUPPL 2 (169).
- [30] Weitz IC, de Latour RP, Szer J i wsp. MDS-134: Efficacy and Safety at 48 Weeks of Pegcetacoplan in Adult Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with Suboptimal Response to Prior Eculizumab Treatment. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021 21 (S341-S342) Supplement 1.
- [31] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004268-36/DE> (lipiec 2022)
- [32] NCT03500549 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500549> (lipiec 2022)

Analiza wyników z badań dla pegcetacoplanu

- [33] Panse J, Daguindau N, Okuyama S i wsp. Pegcetacoplan Treatment In Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria And Baseline Haemoglobin Levels At Or Above 10 g/dl. British Journal of Haematology 2022 197:SUPPL 1 (135-136).
- [34] Panse J, Daguindau N, Sasaki SO i wsp. Post hoc analysis of the effect of pegcetacoplan treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and baseline hemoglobin levels greater than 10 grams per deciliter. Blood 2021 138:SUPPL 1 (2194). <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/2194/478389/Post-Hoc-Analysis-of-the-Effect-of-Pegcetacoplan> (lipiec 2022)
- [35] Dingli D, Mahajerin A, Savage J i wsp. Analysis Of Anaemia Persistence And Related Adverse Events In Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Treated With Pegcetacoplan. British Journal of Haematology 2022 197:SUPPL 1 (9-10).
- [36] Mahajerin A, Al-Adhami M, Savage J i wsp. Pegcetacoplan Patient Compliance Rates In PEGASUS And PRINCE Phase 3 Trials Compared To Published Oral Medication Compliance Rates In Literature. British Journal of Haematology 2022 197:SUPPL 1 (205-206).
- [37] Risitano A, Wong RS, Al-Adhami M i wsp. Categorized Hematologic Response to Pegcetacoplan and Correlations with Quality of Life in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post Hoc Analysis of Data from Phase 1b, Phase 2a, and Phase 3 Trials. Blood 2021 138 (1104) Supplement 1. <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/1104/480480/Categorized-Hematologic-Response-to-Pegcetacoplan> (lipiec 2022)

B. Badania o niższej wiarygodności

- [38] Wong RS, Navarro JR, Comia NS. Efficacy and Safety of Pegcetacoplan Treatment in Complement-Inhibitor Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results from the Phase 3 Prince Study. Blood 2021 138 (606) Supplement 1.
- [39] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004220-11-PL> (lipiec 2022)
- [40] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004220-11/PL> (lipiec 2022)
- [41] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04085601> (lipiec 2022)
- [42] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-014-19> (lipiec 2022)

- [43] Tamura S, Hori Y, Hiroi T i wsp. Pegcetacoplan for refractory paroxysmal nocturnal haemoglobinuria associated with the C5 genetic variant. Br J Haematol. 2022;196(6):e57-e60. doi: 10.1111/bjh.17963.

C. Badania w toku

- [44] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531255?term=pegcetacoplan&draw=2&rank=5> (lipiec 2022)
[45] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001106-23/BG> (lipiec 2022)
[46] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04729062?term=pegcetacoplan&draw=2&rank=7> (lipiec 2022)

D. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

EMA

- [47] ChPL Aspaveli https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213153802/anx_153802_pl.pdf (lipiec 2022).
[48] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/aspaveli-epar-medicine-overview_pl.pdf (lipiec 2022)
[49] Plan zarządzania ryzykiem dla produktu Aspaveli https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/aspaveli-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (lipiec 2022)

FDA

- [50] https://pi.apellis.com/files/PI_Empaveli.pdf (lipiec 2022)

E. Włączone opracowania wtórne

Raport NICE

- [51] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11006527501> (lipiec 2022)

F. Badania pierwotne wykluczone

Nieodpowiednia populacja

- [52] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264639?term=pegcetacoplan&draw=3&rank=14> (lipiec 2022)
[53] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03593200?term=pegcetacoplan&draw=3&rank=15> (lipiec 2022)
[54] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001299695> (lipiec 2022)
[55] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000725662> (lipiec 2022)
[56] Risitano A, Wong RS, Al-Adhami M i wsp. MDS-126: Categorized Hematologic Response to Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post Hoc Analysis of Data from Phase 1b (PADDOCK) and Phase 2a (PALOMINO) Trials. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021 21 (S340) Supplement 1.
[57] Wong R, Ignatova K, Pullon H i wsp. C3 Inhibition with pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Results from the Paddock and Palomino trials. British Journal of Haematology 2021 193:SUPPL 1 (187-188).
[58] Wong R, Pullon H, Deschatelets P i wsp. Inhibition of C3 with APL-2 results in normalisation of markers of intravascular and extravascular haemolysis in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. British Journal of Haematology 2019 185 (7) Supplement 1
[59] Wong R, Pullon H, Deschatelets P i wsp. Inhibition of C3 with APL-2 results in normalisation of markers of intravascular and extravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood 2018 132 Suppl. 1
[60] Grossi FV, Bedwell P, Deschatelets P i wsp. APL-2, a complement C3 inhibitor for the potential treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Phase I data from two completed studies in healthy volunteers. Blood 2016 128:22.
[61] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02588833?term=pegcetacoplan&draw=3&rank=12> (badanie PADDOK)

[62] Yeh M, Grossi F, Ping H, Deschatelets P. The Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Safety Of Intravenous Pegcetacoplan Administration In Healthy Subjects. *British Journal of Haematology* 2022 197:SUPPL 1 (132).

[63] Grossi F, Yeh M, Xu R, Deschatelets P. The Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Intravenous Pegcetacoplan Treatment in Healthy Subjects. *Blood* 2021 138 (4304) Supplement 1.

Nieodpowiednie dawkowanie

[64] De Castro C, Grossi F, MacIejewski J i wsp. C3 inhibition with pegcetacoplan in the treatment of subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2020 189 Supplement 1 (137-).

[65] De Castro C, Grossi F, Weitz IC i wsp. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *Am J Hematol.* 2020 Nov;95(11):1334-1343. doi: 10.1002/ajh.25960. Epub 2020 Sep 11. PMID: 33464651; PMCID: PMC7693064.

Brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

[66] Hoffman K, Machaidze Z, Yeh M, Weitz IC. Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients: An Extension Study. *Blood* 2021 138 (2175) Supplement 1.

[67] Hoffman K, Machaidze Z, Yeh M, Weitz IC. MDS-138: Management of Acute Hemolytic Events in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Taking Pegcetacoplan. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021 21 (S342-S343) Supplement 1.

Analiza kosztów

[68] Anderson S, Talbird SE, Fishman J. POSB145 Budget Impact of Pegcetacoplan, a Complement C3 Inhibitor, for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in US Adults. *Value in Health* 2022 25:1 (S89) Supplement

[69] Anderson S, Talbird S, Fishman J. Cost per Responder Analysis for Pegcetacoplan and Eculizumab in the Treatment of Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2021 138 (4956) Supplement 1.

G. Opracowania wtórne wykluczone

Porównanie pośrednie z rawulizumabem niebędącym komparatorem

[70] Bhak RH, Mody-Patel N, Baver SB i wsp. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin.* 2021 Nov;37(11):1913-1923. doi: 10.1080/03007995.2021.1971182. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34445916

[71] Bhak R, Mody-Patel N, Baver S i wsp. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a matching-adjusted indirect comparison using 26 week pegasus phase 3 trial data. *Hemasphere*, 2021, 5(SUPPL 2), 708-709

[72] Bhak RY, Mody-Patel N, Baver SB i wsp. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *Blood*, 2020, 136(SUPPL 1), 37-38.

[73] Bhak R, Mody-Patel N, Baver SB i wsp. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *British journal of haematology*, 2021, 193(SUPPL 1), 190-191.

Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą

[74] Gavriilaki E, de Latour RP, Risitano AM. Advancing therapeutic complement inhibition in hematologic diseases: PNH and beyond. *Blood.* 2022 Jun 23;139(25):3571-3582. doi: 10.1182/blood.2021012860. PMID: 34482398.

[75] Berentsen S, Hill A, Hill QA i wsp. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol.* 2019 Sep 9;10:2040620719873321. doi: 10.1177/2040620719873321. PMID: 31523413; PMCID: PMC6734604.

[76] Xu B. Novel targeted C3 inhibitor pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Exp Med.* 2022 Apr 19. doi: 10.1007/s10238-022-00830-3. Epub ahead of print. PMID: 35441351

- [77] Risitano AM, Peffault de Latour R, Marano L, Frieri C. Discovering C3 targeting therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Achievements and pitfalls. *Semin Immunol.* 2022 Jun 25;101618. doi: 10.1016/j.smim.2022.101618. Epub ahead of print. PMID: 35764467
- [78] Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2022 Jun 29;132(6):16271. doi: 10.20452/pamw.16271. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35699625.
- [79] Frieri C, Peffault de Latour R, Sicre De Fontbrune F. Emerging drugs for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2022 Mar;27(1):33-43. doi: 10.1080/14728214.2022.2031973. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35078384.
- [80] Lamers C, Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Compstatins: the dawn of clinical C3-targeted complement inhibition. *Trends Pharmacol Sci.* 2022 Jan 25;S0165-6147(22)00005-0. doi: 10.1016/j.tips.2022.01.004. Epub ahead of print. PMID: 35090732.
- [81] Mastellos DC, Reis ES, Yancopoulou D, Risitano AM, Lambris JD. Expanding Complement Therapeutics for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Semin Hematol.* 2018 Jul;55(3):167-175. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.02.002. Epub 2018 Feb 14. PMID: 30032754; PMCID: PMC6060635
- [82] Hillmen P, Jia X, Knight C. Model structure considerations for cost-effectiveness evaluation of C3 inhibitor pegcetacoplan versus C5 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2021 27:4-A SUPPL (S44).

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [83] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; [http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/_\(lipiec_2022\)](http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/_(lipiec_2022)).
- [84] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (lipiec 2022).
- [85] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [86] Rozporządzenie Ministra Zdrowia dnia 8 stycznia 2021 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (lipiec 2022)
- [87] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.
- [88] Analiza Problemu Decyzyjnego dla pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [89] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology,* 1997; 50(6): 683–691.
- [90] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [91] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal,* 2003; 326(7387): 472.
- [92] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care,* 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [93] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice,* 2009; 63(6):841-854.
- [94] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine,* 2004; 23(20): 3105-3124.
- [95] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.

- [96] Proponowany zmodyfikowany program lekowy B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”.
- [97] Program lekowy B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”
<https://www.gov.pl/attachment/9cb5cfec-5813-49a4-8418-e9a3c51a095d> (lipiec 2022)
- [98] Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 18;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28. PMID: 28516949; PMCID: PMC7879566.
- [99] 8 Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):208-216. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.208. PMID: 27913482; PMCID: PMC6142517.
- [100] Analiza weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego - Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/AWA/OT.4231.1.2021_Ultomiris_PNH.pdf (lipiec 2022)
- [101] Cancado RD, da Silva Araujo A, Freire Sandes A i wsp. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, *Associacao Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular*, 2020,
<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006>
- [102] Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S i wsp. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry, *Canadian PNH Network*, 2018
<https://doi.org/10.1111/ejh.13176>
- [103] National Organization for Rare Disorders, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, 2019 <https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/> (lipiec 2022)
- [104] Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH i wsp. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*, 2022 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> (lipiec 2022)
- [105] Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych do spraw leczenia dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią w Polsce.
- [106] Uchwała NR 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich
https://monitorpolski.gov.pl/M2021000088301.pdf#xd_co_f=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdjLWE4ZTgtZDkODhOWFiOTZi~ (lipiec 2022)
- [107] Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141> (lipiec 2022)
- [108] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [109] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze. Ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Farmakoterapia* 22; 312(251).
- [110] https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/37127/34408 (lipiec 2022)
- [111] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct;124(18):2804-11.
- [112] Berentsen S, Hill A, Hill QA, Tvedt THA, Michel M. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719873321.
- [113] Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H i wsp. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol*. 2009 Jan;46(1 Suppl 1):S1-S16.
- [114] Mitchell R, Salkeld E, Chisolm S i wsp. 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. *SM Clin Med Oncol*. 2017;1(1):1-4.
- [115] Prezentacja przedstawiona na spotkaniu ekspertów klinicznych w dniu 15.07.2022.
- [116] Sahin F, Akay OM, Ayer M I i wsp. PESG PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res*. 2016;6(2):19-27.

- [117] Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf (lipiec 2022)
- [118] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (lipiec 2022)
- [119] Ulotka FDA Soliris® https://alexion.com/Documents/Soliris_USPI.pdf (lipiec 2022)
- [120] Ulotka FDA Ultomiris® https://alexion.com/Documents/Ultomiris_USPI.pdf (lipiec 2022)
- [121] Parker C, Omine M, Richards S i wsp. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Dec;106(12):3699-709
- [122] McKinley CE, Richards SJ, Munir T i wsp. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. *Blood*. 2017. Volume 130, Supplement 1, 3471. <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/3471/114736/Extravascular-Hemolysis-Due-to-C3-Loading-in> (lipiec 2022)
- [123] Hill A, Rother RP, Arnold L i wsp. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010 Apr;95(4):567-73
- [124] Corey-Lisle PK, Desrosiers MP, Collins H i wsp. Transfusions and patient burden in chemotherapy-induced anaemia in France. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Jul;6(4):146-53
- [125] Gao C, Li L, Chen B i wsp. Clinical outcomes of transfusion-associated iron overload in patients with refractory chronic anemia. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:513-7.
- [126] Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Dec;26(12-b Suppl):S8-S14. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s8. PMID: 33356781
- [127] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11006527501> (lipiec 2022)
- [128] Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous administration of biotherapeutics: an overview of current challenges and opportunities. *BioDrugs*. 2018 Oct;32(5):425-40
- [129] Stany magazynowe grup krwi w poszczególnych centrach krwiodawstwa. 22.03.2020
- [130] <https://www.rdc.pl/informacje/koronawirus-spada-liczba-chetnych-do-oddawania-krwi/> (lipiec 2022)
- [131] <https://wiadomosci.wp.pl/wakacje-oznacza-braki-w-bankach-krwi-czy-problemu-da-sie-uniknac-6027744306418305a> (lipiec 2022).
- [132] NFZ Komunikat dla świadczeniobiorców z dnia 21.03.2020 <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dla-swiadczeniodawcow,7660.html> (lipiec 2022).

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [83], [86], [101], [102], [103], [104], [105], [100], [105].	35
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania pegcetakoplanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.	38
Tabela 3. Podsumowanie metodyki badania o akronimie PEGASUS [1]-[37].	42
Tabela 4. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu PEGASUS, skorygowana zmiana średniego poziomu hemoglobiny według najmniejszych kwadratów (\pm SE) od wartości początkowej do 16 tygodnia dla całkowitej populacji pacjentów (zarówno z danymi ocenzone, jak i nieocenzuowanymi dla zdarzeń transfuzji) oraz według historii transfuzji [1], [21].	45
Tabela 5. Zmiana hemoglobiny w podgrupach w zależności od wieku, płci i rasy od początku do 16 tygodnia badania PEGASUS [21].	47
Tabela 6. Brak transfuzji krwi od początku do 16 tygodnia fazy randomizowanej badania PEGASUS [1].	49
Tabela 7.	49
Tabela 8. Unikanie transfuzji w 16-tygodniowym randomizowanym okresie leczenia stratyfikowane na podstawie historii odnośnie liczby transfuzji [1].	50
Tabela 9. Normalizacja parametrów hematologicznych w przypadku braku transfuzji w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS i poprawa wyniku w kwestionariuszu FACIT-F w 16 tygodniu badania PEGASUS [1].	53
Tabela 10. Normalizacja parametrów hematologicznych niezależnie od transfuzji w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [1].	53
Tabela 11. Porównanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych na początku i w 16 tygodniu badania PEGASUS [14], [19], [24].	54
Tabela 12. Średnia z poziomu hemoglobiny na początku, w 16 i 48 tygodniu badania PEGASUS [25], [27][15].	57
Tabela 13. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i skali LASA w badaniu PEGASUS [2], [11], [18].	59
Tabela 14. Wyniki skali LASA i kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz model mieszany dla analiz z powtarzanymi pomiarami (MMRM) w 16 tygodniu badania PEGASUS [12], [13].	60
Tabela 15. Średnie zmiany i odsetek osób odpowiadających na leczenie według grup terapeutycznych dla wyniku w kwestionariuszu FACIT-F [2].	62
Tabela 16. Kategorie odpowiedzi hematologicznej wśród pacjentów leczonych pegcetakoplanem i ekulizumabem w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [15].	69
Tabela 17. Odpowiedzi hematologiczne w 16 tygodniu fazy randomizowanej badania PEGASUS [37].	70
Tabela 18. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w zakresie odpowiedzi hematologicznych w badaniu PEGASUS [37].	71
Tabela 19. Odpowiedzi hematologiczne w 48 tygodniu badania PEGASUS [37].	71
Tabela 20. Korelacja odpowiedzi hematologicznych z wynikami kwestionariusza FACIT-F w badaniu PEGASUS [37].	72
Tabela 21. Wyniki analizy post-hoc Panse i wsp. 2022 dotyczące badania PEGASUS [33].	72
Tabela 22. Wyniki analizy post-hoc Panse i wsp. 2021 dotyczące badania PEGASUS [34].	73
Tabela 23. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania PEGASUS w zakresie wyjściowego poziomu hemoglobiny i liczby transfuzji [35].	74
Tabela 24. Wyniki dotyczące niedokrwistości z okresu otwartej próby badania PEGASUS [35].	74

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas 16-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego okresu z zastosowaniem pegcetakoplanu i aktywnego komparatora w badaniu PEGASUS [1], [4], [5], [6], [7].....	76
Tabela 26. Zdarzenia niepożądane dotyczące niedokrwistości z randomizowanego okresu kontrolowanego dla porównania pegcetakoplanu z zastosowaniem aktywnego komparatora w badaniu PEGASUS [35]	78
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane dotyczące niedokrwistości z okresu otwartej próby badania PEGASUS [35].	79
Tabela 28. Analiza reakcji w miejscu wstrzyknięcia – porównanie danych dla pegcetakoplanu z badania PEGASUS i innych podobnie stosowanych terapii na podstawie danych literaturowych [5], [7].	81
Tabela 29. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w badaniu PRINCE [38].....	84
Tabela 30. Wyniki analizy post-hoc Panse i wsp. 2021 dotyczące badania PRINCE [34].....	85
Tabela 31. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania PRINCE w zakresie wyjściowego poziomu hemoglobiny i liczby transfuzji [35].	85
Tabela 32. Wyniki dotyczące niedokrwistości z randomizowanego okresu kontrolowanego z zastosowaniem aktywnego komparatora w badaniu PRINCE [35].....	86
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane dotyczące niedokrwistości z okresu otwartej próby badania PRINCE [35].....	86
Tabela 34. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowania wtórnego, uwzględniających zastosowanie pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.....	92
Tabela 35. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.....	118
Tabela 36. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące (data ostatniego wyszukiwania: 11.07.2022 roku).	119
Tabela 37. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych.....	120
Tabela 38. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	125
Tabela 39. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych chorych z nocną napadową hemoglobinurią.	127
Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie PEGASUS [1]-[37].	132
Tabela 41. Tabela zestawienia działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (Aspaveli®) [47].....	134
Tabela 42. Lista istotnego ryzyka dla produktu leczniczego Aspaveli® z podsumowania planu zarządzania ryzykiem [49].	142
Tabela 43. Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną leczonych produktem Empaveli® z badania PEGASUS [50].	149
Tabela 44. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pegcetakoplanu u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.....	152
Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie PEGASUS [1]-[37].....	155
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie PRINCE [34], [35], [38]-[42].	155
Tabela 47. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	157
Tabela 48. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	157
Tabela 49. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [85].	158
Tabela 50. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[95].	159
Tabela 51. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	161

Tabela 52. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE	162
Tabela 53. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	162

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.	122
Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.	123

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat badania PEGASUS porównującego pegcetakoplan z ekulizumabu u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, którzy mieli poziom hemoglobiny niższy niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem [1].	41
Rysunek 2. Zmiany w pierwszorzędowym i kluczowych drugorzędowych punktach końcowych skuteczności od wartości początkowej do 16 tygodnia badania PEGASUS [1].	48
Rysunek 3. Drugorzędowe punkty końcowe od punktu początkowego do 16 tygodnia badania PEGASUS. Rysunek przedstawia skorygowane średnie wartości (SE) niezależnie od zdarzeń związanych z transfuzją (w tym danych po transfuzji). Panel A pokazuje zmiany w liczbie retikulocytów, panel B pokazuje zmiany w poziomie dehydrogenazy mleczanowej (LDH), panel C pokazuje wyniki w Kwestionariuszu Ocenę Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (FACIT-F), a panel D pokazuje zmiany w poziomie bilirubiny pośredniej [1].	52
Rysunek 4. Wykresy dotyczą pacjentów z badania PEGASUS, którzy mieli kolejno poprawę stężenia hemoglobiny, bilirubiny pośredniej i bezwzględnej liczby retikulocytów (ARC) i wykazali poprawę wyników w kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Terapii Chorób Przewlekłych w zakresie zmęczenia (FACIT-F) [2].	65
Rysunek 5. Wykresy dotyczą pacjentów z badania PEGASUS z poprawą poziomu hemoglobiny, bilirubiny pośredniej i bezwzględnej liczby retikulocytów, którzy wykazali poprawę w funkcjonowaniu fizycznym i ocenie zmęczenia w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 [2].	66

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan, 1 080 mg, roztwór do infuzji) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [83] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań [86]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [REDACTED], ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.07.2022 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia

opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do wskazania czy stosowanych wcześniej terapii – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 35. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR PNH OR Cold Paroxysmal Hemoglobinuria OR Paroxysmal Hemoglobinuria OR Marchiafava Micheli Syndrome</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – pegcetakoplan (produkt leczniczy Aspaveli®)	<i>Aspaveli OR Empaveli OR pegcetacoplan OR APL2 OR APL 2 OR APL-2</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator)	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do komparatora – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka - opracowania [badania] wtórne	<i>Baza PubMed: Systematic Review, Meta-analysis, Review Baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Systematic Review, Meta Analysis; Baza Cochrane: Word variations have been searched (All text), Cochrane Reviews</i>
Metodyka - pierwotne badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej	<i>Baza PubMed: Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Clinical Study, Observational Study, Case reports, Comparative Study Baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Word variations have been searched (All text), Trials</i>
AND	

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 36. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące (data ostatniego wyszukiwania: 11.07.2022 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny				
#1	<i>paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR PNH^{1,3}</i> <i>'paroxysmal nocturnal haemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal haemoglobinuria' OR 'PNH'/exp OR 'PNH'²</i>	5 032	7 772	282
#2	<i>Cold Paroxysmal Hemoglobinuria OR Paroxysmal Hemoglobinuria OR Marchiafava Micheli Syndrome^{1,3}</i> <i>cold AND paroxysmal AND hemoglobinuria OR (paroxysmal AND hemoglobinuria) OR (marchiafava AND micheli AND syndrome)²</i>	4 437	7 370	260
#3	#1 OR #2	5 045	8 233	291
Interwencja wnioskowana				
#4	<i>Aspaveli OR Empaveli OR pegcetacoplan^{1,3}</i> <i>'Aspaveli' OR 'Empaveli' OR 'pegcetacoplan'²</i>	48	206	75
#5	<i>APL2 OR (APL AND 2) OR APL-2^{1,3}</i> <i>'APL2' OR 'APL 2' OR 'APL-2'²</i>	72	167	507
#6	#4 OR #5	102	307	541
#7	#3 AND #6	22	118	52
Interwencja wnioskowana – opracowania wtórne				
#8	#7	10	2	1
#9	#8^	10	2	1
Interwencja wnioskowana – badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie				
#10	#7**	3	81	51
#11	#10^	3	81	51

*Zastosowane filtry w bazie: PubMed = *Systematic Review, Meta-analysis, Review*; Embase = *Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Systematic Review, Meta Analysis*; Cochrane Library = *Word variations have been searched, Cochrane Reviews*.

**Zastosowane filtry w bazie: PubMed = *Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; Clinical Trial, Clinical Study, Observational Study, Case reports, Comparative Study*; Embase = *Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*; Cochrane Library = *Word variations have been searched, Trials*.

^język: English, Polish.

Podsumowanie: W pierwszym etapie przeprowadzono szerokie wyszukiwanie opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla pegcetakoplanu, bez zawężenia dla słów kluczowych dotyczących problemu zdrowotnego i komparatora; takie wyszukiwanie pozwala zidentyfikować wszystkie badania, w tym obserwacyjne, dla analizowanej interwencji. Dzięki temu zidentyfikowano między innymi jedno badanie RCT PEGASUS [1]-[37] uwzględniające porównanie pegcetakoplanu

względem ekulizumabu badanie RCT bezpośrednie porównanie pegcetakoplan ze standardową terapią – PRINCE [38]-[42] (w populacji nieleczonej wcześniej inhibitorem dopełniacza).

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: *European Hematology Association* (EHA) oraz *American Society of Hematology* (ASH), a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 37. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w dodatkowych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące (data ostatniego wyszukiwania: 11.07.2022 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Aspaveli</i>	47
	#2	<i>Empaveli</i>	1
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	103
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Aspaveli</i>	27
	#2	<i>Empaveli</i>	25
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	35
Health Canada (HC)	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Aspaveli</i>	2
	#2	<i>Empaveli</i>	0

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



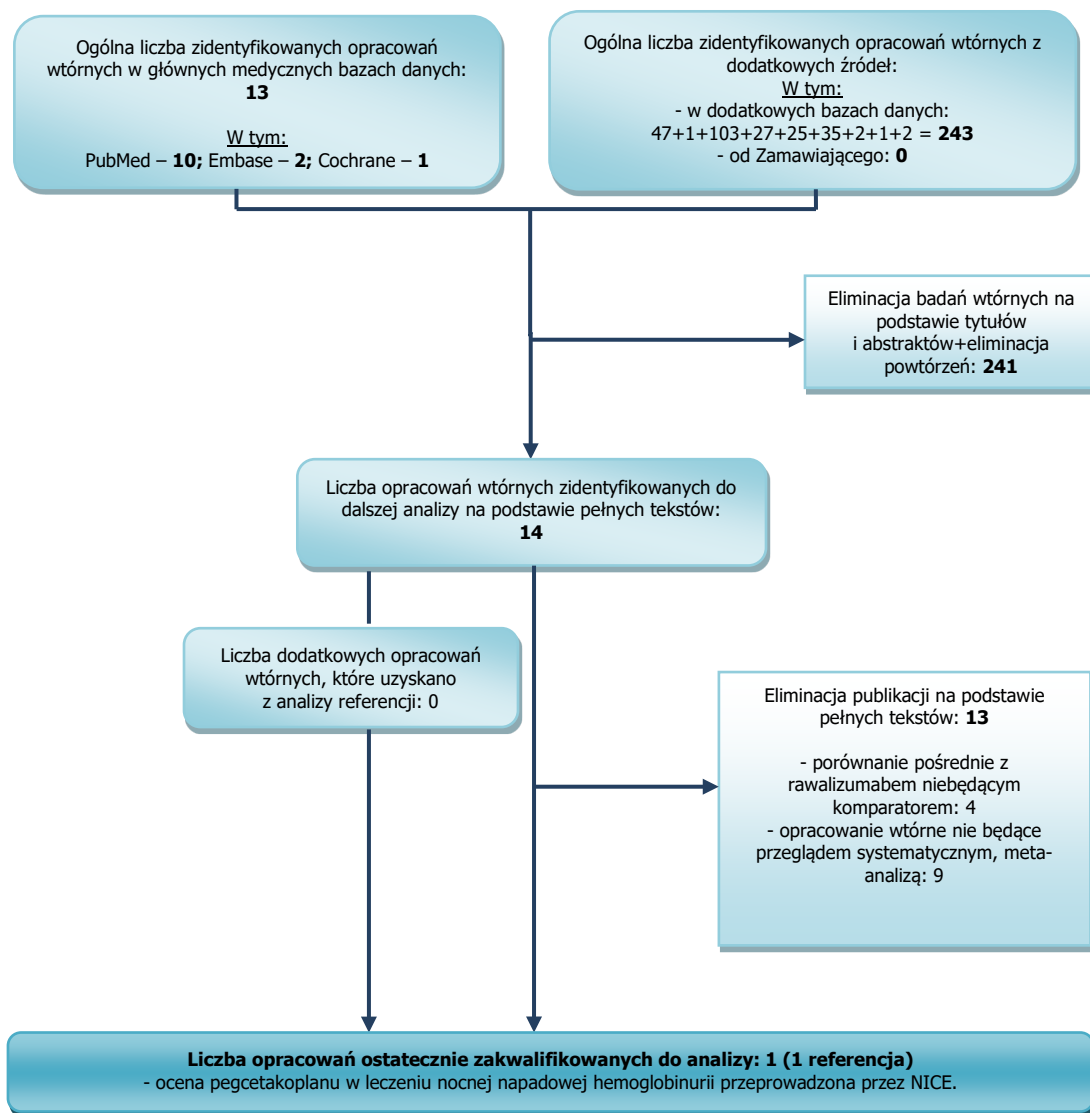
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	2
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Aspaveli</i>	1
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	2
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>Pegcetakoplan</i>	0
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>Aspaveli</i>	2
	#2	<i>Empaveli</i>	1
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	7
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>pegcetacoplan</i>	21
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>pegcetacoplan</i>	12
European Hematology Association, https://ehaweb.org/	#1	<i>pegcetacoplan</i>	2
American Society of Hematology, https://www.hematology.org/	#1	<i>pegcetacoplan</i>	0

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowanie (badanie) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej pegcetakoplanu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

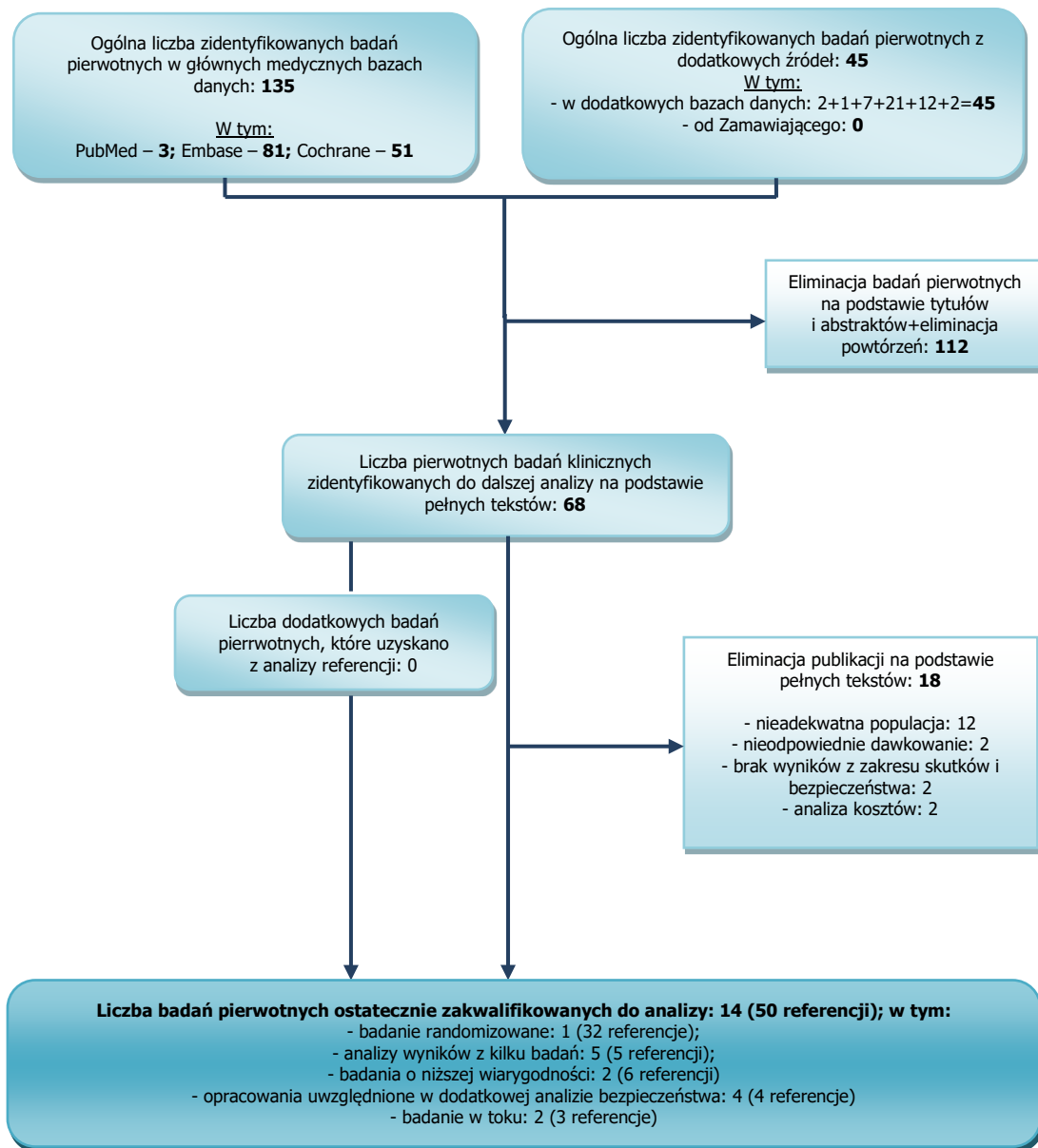
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla pegcetakoplanu



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 ocenę pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii przeprowadzonej przez NICE [51].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych, w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla pegcetakoplanu



Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT) o akronimie PEGASUS [1]-[32];
- 5 analiz dla kilku badań, w tym dla badania PEGASUS i PRINCE: Panse i wsp. 2022 [33], Panse i

-
- wsp. 2021 [34], Dingli i wsp. 2022 [35]; Mahajerni i wsp. 2022 [36], Risitano i wsp. 2021 [37];
- 2 badania o niższej wiarygodności dla pegcetakoplanu: badanie PRINCE [38]-[42], Tamura i wsp. 2022 [43];
 - 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli® [47], streszczenie EPAR dla Aspaveli® [48], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla Aspaveli® [49], Ulotka FDA dla pacjentów [50];
 - 2 badania w toku: NCT03531255 [44]-[45], NCT04729062 [46].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 38. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Wykluczone opracowania wtórne	
Porównanie pośrednie z rawulizumabem, który nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji	Bhak i wsp. 2021 [70]-[73]
Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą	Gavriilaki i wsp. 2022 [74], Berentsen i wsp. 2019 [75], Xu 2022 [76], Risitano i wsp. 2022 [77], Szlendak i wsp. 2022 [78], Frieri i wsp. 2022 [79], Lamers i wsp. 2022 [80], Mastellos i wsp. 2018 [81], Hillmen i wsp. [82]
Wykluczone badania pierwotne	
Nieodpowiednia populacja	NCT02264639 [52], NCT03593200 [53], [54], [55], Risitano i wsp. 2021 [56], Wong i wsp. 2021 [57]-[59], Grossi i wsp. 2016 [60], NCT02588833 [61], Yeh i wsp. 2022 [62], Grossi i wsp. 2021 [63]
Nieodpowiednie dawkowanie	De Castro i wsp. 2020 [64]-[65]
Brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa	Hoffman i wsp. 2021 [66], Hoffman i wsp. 2021 [67]
Analizy kosztów	Anderson i wsp. 2022 [68], Anderson i wsp. 2021 [69]

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) oraz komparatorów zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [88].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 39. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych chorych z nocną napadową hemoglobinurią.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie PEGASUS [1]-[37]	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe (52 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Australii, Belgii, Kanadzie, Francji, Niemczech, Japonii, Korei, Federacji Rosyjskiej, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii), (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> – dla piererwszorzędowego punktu końcowego będącego zmianą od wartości początkowej w stężeniu hemoglobiny; <i>non-inferiority</i> – dla drugorzędowych punktów końcowych - braku transfuzji; zmiany od wartości początkowej w liczbie retikulocytów i w poziomie dehydrogenazy mleczanowej).	Dorośli pacjenci (≥ 18 lat), u których nocną napadową hemoglobinurię rozpoznano za pomocą cytometrii przepływowej o wysokiej czułości i którzy mieli stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl podczas otrzymywania stałych dawek ekulizumabu przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym. Do badania włączono 80 pacjentów. Badanie składało się z 3 okresów: 1) Okres wstępny (faza <i>run-in</i>): wszyscy pacjenci nadal otrzymywali aktualną dawkę ekulizumabu z dodatkiem dwa razy w tygodniu pegcetakoplanu (1080 mg), który pacjenci sami podawali podskórnie; czas trwania: 4 tygodnie. 2) Randomizowany okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora (faza RCT): pacjentów przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do monoterapii pegcetakoplanem	Wszystkich 39 pacjentów przydzielonych do otrzymywania ekulizumabu ukończyło 16 tygodni terapii; 3 z 41 pacjentów w grupie pegcetakoplanu przerwało terapię przed 16 tygodniem z powodu przełomu hemolitycznego. Do 48 tygodnia 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń hemolitycznych: 5 sklasyfikowanych przez lekarza prowadzącego jako „hemoliza” i 1 jako „niedokrwistość hemolityczna”. Ogółem 12 pacjentów (15%) przerwało leczenie pegcetakoplanem: 3 w randomizowanym okresie kontrolowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora, 8 w okresie otwartej próby z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia (6 w grupie ECU-to-PEG, 2 w PEG-to-PEG) i jeden podczas obserwacji;	<u>Od początku badania do 16 tygodnia:</u> - zmiana w poziomie hemoglobiny; - odsetek osób, które nie wymagały transfuzji; - bezwzględna liczba retikulocytów; - poziom dehydrogenazy mleczanowej; - ocena punktacji w kwestionariuszu FACIT-F; - odsetek osób, które osiągnęły zmianę na poziomie hemoglobiny przy braku transfuzji; - odsetek osób, które osiągnęły normalizację retikulocytów w przypadku braku transfuzji; - odsetek osób, które osiągnęły normalizację hemoglobiny przy braku transfuzji; - zmiana w średnim poziomie bilirubiny; - zmiana w poziomie haptoglobiny;	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - pierwotna diagnoza PNH potwierdzona cytometrią przepływową o wysokiej czułości; - pacjenci leczeni ekulizumabem; dawka ekulizumabu musi być stabilna przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą przesiewową; - hemoglobina $< 10,5$ g/dl podczas wizyty przesiewowej; - bezwzględna liczba retikulocytów $> 1,0 \times$ GGN podczas wizyty przesiewowej; - liczba płytek krwi $> 50\ 000/\text{mm}^3$ na wizycie przesiewowej; - bezwzględna liczba neutrofilii $> 500/\text{mm}^3$ podczas wizyty przesiewowej; - szczepienie przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> typu A, C, W, Y i B, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> typu B (Hib) w ciągu 2 lat przed podaniem leczenia pierwszego dnia lub w ciągu 14 dni po rozpoczęciu leczenia pegcetakoplanem, o ile nie istnieją udokumentowane dowody, że osobnicy nie odpowiadają na szczepienie, o czym świadczą miana lub wykazują poziomy miana w dopuszczalnych granicach lokalnych; - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego podczas wizyty przesiewowej i w 28 dniu (okres wstępny) oraz muszą wyrazić zgodę na stosowanie metod antykoncepcji określonych w protokole przez cały

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Badanie opisane na podstawie danych z rejestru badań klinicznych, upubliczniętych publikacji i abstraktów.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Od 14 czerwca 2018 do 13 sierpnia 2020</p> <p><u>Sponsor:</u> Apellis Pharmaceuticals, Inc.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie.</p>	<p>(1080 mg) (N=41) lub ekulizumabem (N=39); czas trwania: 16 tygodni.</p> <p>3) Okres otwartej próby: wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan; pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie, nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby; czas trwania: 32 tygodnie.</p> <p>Dawkowanie pegcetakoplanu: 1080 mg, 2 x tydzień.</p> <p>Dawkowanie ekulizumabu: dostosowane indywidualnie; analogiczne jak przed włączeniem do badania</p>	<p>jeden pacjent wycofał się z powodu decyzji lekarza.</p>	<p>- ocena jakości życia w skali LASA i w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30;</p> <p>- całkowita liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych.</p> <p><u>Od początku badania do 48 tygodnia:</u></p> <p>- zmiana w poziomie hemoglobiny;</p> <p>- bezwzględna liczba retikulocytów;</p> <p>- poziom dehydrogenazy mleczanowej;</p> <p>- ocena punktacji w kwestionariuszu FACIT-F;</p> <p>- ocena jakości życia w skali LASA i w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30;</p> <p><u>Od 17 do 48 tygodnia badania (okres badania otwartego):</u></p> <p>- zmiana poziomu hemoglobiny;</p> <p>- bezwzględna liczba retikulocytów;</p> <p>- poziom dehydrogenazy mleczanowej;</p> <p>- ocena punktacji w kwestionariuszu FACIT-F;</p>	<p>czas trwania badania i 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku;</p> <p>- mężczyźni muszą wyrazić zgodę na stosowanie metod antykoncepcji określonych w protokole i zobowiązać się do powstrzymania się od dawstwa nasienia przez czas trwania badania i 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku;</p> <p>- Chęć i zdolność do wyrażenia świadomej zgody;</p> <p>- chęć i zdolność do samodzielnego podawania pegcetakoplanu (podawanie przez opiekuna będzie dozwolone);</p> <p>- wskaźnik masy ciała (BMI) $\leq 35,0$ kg/m².</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- aktywna infekcja bakteryjna, która nie ustąpiła w ciągu 14 tygodni od dnia -28 (pierwsza dawka pegcetakoplanu);</p> <p>- otrzymywanie żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12 i erytropoetyny, o ile dawka nie jest stabilna, w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym;</p> <p>- dziedziczny niedobór dopełniacza;</p> <p>- historia przeszczepu szpiku kostnego;</p> <p>- historia lub obecność nadwrażliwości lub idiosynkratycznej reakcji na związki związane z produktem badanym lub podaniem podskórnym;</p> <p>- udział w jakimkolwiek innym badaniu leku eksperymentalnego lub narażenie na inny czynnik badany w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy);</p> <p>- kobiety obecnie karmiące piersią;</p> <p>- niezdolność do współpracy lub jakiegokolwiek stan, który w opinii badacza może zwiększyć ryzyko</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<ul style="list-style-type: none"> - ocena jakości życia w skali LASA i w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30; - całkowita liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych. 	<p>udziału uczestnika w badaniu lub zakłócić wynik badania.</p> <p><u>Badanie obejmuje ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego. Aby uniknąć pomylenia wyników bezpieczeństwa kardiologicznego, konieczne są następujące kryteria kardiologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - historia lub wywiad rodzinny dotyczący zespołu długiego QT lub <i>torsade de pointes</i>, omdlenia o niewyjaśnionej przyczynie, omdlenia z powodu nieskorygowanej etiologii sercowej lub wywiad rodzinny dotyczący nagłej śmierci; - zawał mięśnia sercowego, pomostowanie aortalno-wieńcowe, stentowanie tętnic wieńcowych lub mózgowych i/lub angioplastyka, udar mózgu, operacja kardiologiczna lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca w ciągu 3 miesięcy lub dławica piersiowa powyżej 2 klasy lub klasa niewydolności serca NYHA >2; - QTcF > 470 ms, PR > 280 ms; - blok przedsionkowo-komorowy II stopnia Mobitz II, blok przedsionkowo-komorowy 2:1, blok przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia lub całkowity blok serca, chyba że pacjent ma wszczepiony stymulator lub wszczepiony defibrylator serca (ICD) z możliwością stymulacji zapasowej; - otrzymywanie środków antyarytmicznych klasy 1 lub klasy 3 lub arsenu, metadonu, ondansetronu lub pentamidyny podczas badania przesiewowego; - otrzymywanie jakichkolwiek innych leków wydłużających odstęp QTc w stałej dawce przez mniej niż 3 tygodnie przed dawkowaniem; - otrzymywanie profilaktycznej cyprofloksacyny, erytromycyny lub azytromycyny przez mniej niż tydzień przed pierwszą dawką badanego leku (musi mieć powtórne badanie przesiewowe EKG

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					po tygodniu profilaktycznego stosowania antybiotyków z QTcF < 470 ms).
PRINCE [34], [35], [38]-[42]	<p>Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, otwarte, wielośrodkowe (30 ośrodków w Kolumbii, Hong Kongu, Malezji, Meksyku, Peru, Filipinach, Polsce, Serbii, Tajlandii), (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie danych z rejestru badań klinicznych, upublicznilonego abstraktu.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Od 15 sierpnia 2019 do 23 czerwca 2021</p> <p><u>Sponsor:</u> Apellis Pharmaceuticals, Inc.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie.</p>	<p>Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nocną napadową hemoglobinurią nieleczeni inhibitorem dopełniacza (ekulizumabem/rawulizumabem) w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, ze stężeniem hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy (u mężczyzn: ≤13,6 g/dl; u kobiet: ≤12,0 g/dl), poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ≥1,5-krotności górnej granicy normy (≥339 U/l).</p> <p>Do badania włączono 54 pacjentów.</p> <p>Dawkowanie pegcetakoplanu: 1080 mg, 2 x tydzień.</p> <p>Pegcetakoplan porównywano ze standardową opieką (ang. <i>standard of care</i>, SOC).</p>	Brak danych	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -stabilizacja hemoglobiny zdefiniowana jako uniknięcie spadku stężenia hemoglobiny o >1 g/dl przy braku transfuzji [Ramy czasowe: linia bazowa do 26 tygodnia]; -zmniejszenie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [Ramy czasowe: od linii bazowej do 26 tygodnia]. <p><u>Drużorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - unikanie transfuzji (zdefiniowane jako odsetek pacjentów, którzy nie wymagali transfuzji do 26 tygodnia badania); - częstość występowania zdarzeń niepożądanych. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom LDH ≥1,5 x GGN podczas wizyty przesiewowej; - diagnoza PNH potwierdzona cytometrią przepływową o wysokiej czułości (granulocyty lub klon monocytu >10%); - hemoglobina poniżej dolnej granicy normy (DGN) podczas wizyty przesiewowej. - poziom ferrytyny większy niż/równy z DGN lub całkowitą zdolność wiązania żelaza mniejszą/równną GGN podczas wizyty przesiewowej, na podstawie zakresów referencyjnych laboratorium centralnego; jeśli osobnik otrzymuje suplementy żelaza podczas badania przesiewowego, badacz musi upewnić się, że dawka osobnika była stabilna przez 4 tygodnie przed badaniem i musi być utrzymywana przez cały czas trwania badania; osoby nieotrzymujące żelaza podczas badań przesiewowych nie mogą rozpoczynać suplementacji żelaza w trakcie badania; - wskaźnik masy ciała (BMI) ≤35 kg/m² podczas wizyty przesiewowej; - liczba płytek krwi >50 000/mm³ podczas wizyty przesiewowej; - bezwzględna liczba neutrofilii >500/mm³ podczas wizyty przesiewowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie dowolnym inhibitorem dopełniacza (np. ekulizumabem) w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - dziedziczny niedobór dopełniacza; - historia przeszczepienia szpiku kostnego; - jednoczesne stosowanie któregośkolwiek z poniższych leków jest zabronione, jeśli nie jest

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					stosowane w stabilnym schemacie przez okres wskazany poniżej przed badaniem przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> • erytropoetyna lub leki immunosupresyjne przez co najmniej 8 tygodni; • kortykosteroidy ogólnoustrojowe przez co najmniej 4 tygodnie; • antagoniści witaminy K (np. warfaryna) ze stabilnym międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym (INR) przez co najmniej 4 tygodnie; • suplementy żelaza, witamina B12 lub kwas foliowy przez co najmniej 4 tygodnie; • heparyna drobnocząsteczkowa przez co najmniej 4 tygodnie.
<p>Tamura i wsp. 2022 [43]</p>	<p>Opis przypadku typu IVD</p> <p><u>Badanie opisane na podstawie abstraktu.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena wiarygodności:</u> nie dotyczy</p>	<p>Opis przypadku pacjentki z nocną napadową hemoglobinurią (z wariantem genetycznym C5), która osiem miesięcy po pierwszym podaniu ekulizumabu została przyjęta do badania PEGASUS i zrandomizowana do ramienia ekulizumabu na początku badania.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- ekulizumab, 8 miesięcy (brak danych na temat dawkowania);</p> <p>-schemat leczenia zgodny z badaniem PEGASUS: ekulizumabu i pegctekoplan, 4 tygodnie; ekulizumab, 16 tygodni, ekulizumab i pegcetakoplan, 4 tygodnie, pegcetakoplan, 28 tygodni;</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- poziom hemoglobiny, - poziom dehydrogenazy mleczanowej.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań..



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		- eltrombopag przez cały okres obserwacji. <u>Okres leczenia/obserwacji: 20 miesięcy.</u>			

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; GGN – górna granica normy; DGN – dolna granica normy; LASA - Ocena liniowej skali analogowej; FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia

Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie PEGASUS [1]-[37].

Cecha/kategoria		Grupa badana, pegcetakoplan, N=41	Grupa kontrolna, ekulizumab, N=41
Wiek	Średnia (zakres) [lata]	50,2 (19-81)	47,3 (23-78)
	>65 roku życia, n (%)	10 (24)	7 (18)
Płeć żeńska, n (%)		27 (66)	22 (56)
Rasa, liczba (%) ¹	Azjatycka	5 (12)	7 (18)
	Czarna	2 (5)	0
	Biała	24 (59)	25 (64)
	Inne	0	1 (3)
	Nie zgłoszono	10 (24)	6 (15)
BMI ²		26,7±4,3	25,9±4,3
Brak transfuzji krwi w przeciągu poprzednich 12 miesięcy, n (%)		10 (24)	6 (15)
Historia anemii aplastycznej, n (%)		11 (27)	9 (23)
Mediana czasu od diagnozy PNH (zakres) [lata]		6,0 (1-31)	9,7 (1-38)
Mediana czasu wcześniejszego leczenia ekulizumabem (zakres) [lata]		4,4 (0,4-17,1)	3,4 (0,3-13,8)
Dawka ekulizumabu przy kwalifikacji do badania	900 mg co 2 tygodnie	26 (63)	30 (77)
	1200 mg co 2 tygodnie ³	13 (32)	9 (23)
	1500 mg co 2 tygodnie	2 (5)	0
Liczba płytek – x10 ⁹ /l		166,6±98,3	146,9±68,8
≥4 transfuzji w poprzednich 12 miesiącach, n (%)		21 (51)	23 (59)
Poziom hemoglobiny [g/dl] ⁴		8,69±1,08	8,68±0,89

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań..



Cecha/kategoria	Grupa badana, pegcetakoplan, N=41	Grupa kontrolna, ekulizumab, N=41
Ilość retikulocytów - $\times 10^{-9}/l$ (normlany zakres odniesienia)	217,5 \pm 75,0 (30-120)	216,2 \pm 69,1 (30-120)
Dehydrogenaza mleczanowa – U/l (normlany zakres odniesienia)	257,5 \pm 97,6 (113-226)	308,6 \pm 284,8 (113-226)
Bilirubina całkowita - $\mu\text{mol}/l$ (normlany zakres odniesienia)	42,5 \pm 31,5 (1,7-18,8)	40,5 \pm 26,6 (1,7-18,8)
Bilirubina pośrednia - $\mu\text{mol}/l$	34,7 \pm 28,5	32,9 \pm 23,0
Ocena w kwestionariuszu FACIT-F	32,2 \pm 11,4	31,6 \pm 12,5

BMI – wskaźnik masy ciała; PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia; ¹Rasa i grupa etniczna zostały zgłoszone przez pacjentów; ²Wskaźnik masy ciała to waga w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach; ³Jeden pacjent w grupie pegcetakoplan otrzymywał 900 mg ekulizumabu co 11 dni; ⁴Normalny zakres odniesienia dla kobiet wynosi od 12 do 16, a dla mężczyzn od 13,6 do 18; ⁵Wyniki w skali FACIT-F mieszczą się w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższe wyniki wskazujące na mniejsze zmęczenie.

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU

Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli® [47]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aspaveli® były reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia. Inne działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych u więcej niż 10% pacjentów obejmowały infekcję górnych dróg oddechowych, ból brzucha, biegunkę, ból głowy, zmęczenie i gorączkę. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hemoliza i małopłytkowość.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Aspaveli®

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z preferowanym terminem i klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/100$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane wymienione w tabeli pochodzą z badań klinicznych APL2-302 (PEGASUS), badania 202, badania 204 i badania CP0514.

Tabela 41. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (Aspaveli®) [47].

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych ¹
	Często	Posocznica Zakażenie dróg moczowych Zakażenie żołądka i jelit Zakażenie grzybicze Grypa Opryszczka wargowa Jęczmień
	Niezbyt często	Zakażenie bakteryjne Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie ucha Czyrak Ropień jamy nosowej Zapalenie ucha zewnętrznego Zakażenie wirusowe Półpasiec oczny Zakażenie grzybicze sromu i pochwy Zanokcica Zapalenie przyzębia Zapalenie miazgi zęba

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	Hemoliza ² Małopłytkowość ³
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa
Zaburzenie żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha ⁴ Biegunka
	Często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców Ból kończyn Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Rumień w miejscu wstrzyknięcia Świąd w miejscu wstrzyknięcia Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie ⁵ Gorączka ⁶ Ból w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

*słownik terminów medycznych stosowany podczas czynności rejestracyjnych. ¹Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje preferowane terminy: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie migdałków, bakteryjne zapalenie migdałków i wirusowe zapalenie gardła. ²Hemoliza obejmuje preferowane terminy: hemoliza, niedokrwistość hemolityczna i hemoliza wewnątrznaczyniowa. ³Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość. ⁴Ból brzucha obejmuje preferowane terminy: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza i dyskomfort w jamie brzusznej. ⁵Zmęczenie obejmuje preferowane terminy: zmęczenie i astenia. ⁶Gorączka obejmuje preferowane terminy: gorączka i zwiększenie temperatury ciała.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, stosowanie pegcetakoplanu może potencjalnie zwiększać ryzyko zakażeń, w szczególności zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B oraz *Haemophilus influenzae*. Nie zgłaszano żadnych zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe w trakcie badania APL2-302 (PEGASUS). Najczęstszymi zakażeniami u pacjentów leczonych pegcetakoplanem podczas okresu wstępnego i fazy prowadzonej z grupą kontrolną i randomizacją (ang. *randomized controlled period*, RCP) badania APL-302 były zakażenia górnych dróg oddechowych (11 przypadków; 13,8%). Zakażenia zgłaszane u pacjentów leczonych pegcetakoplanem podczas okresu wstępnego i fazy RCP badania w większości nie były ciężkie i miały przeważnie łagodne nasilenie. Podczas badania APL2-302 zgłoszono cztery przypadki ciężkiego zakażenia: jeden przypadek zakażenia bakteryjnego, jeden przypadek wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych oraz jeden przypadek zapalenia żołądka i jelit podczas fazy RCP badania oraz jeden przypadek posocznicy podczas okresu wstępnego u pacjenta po przeszczepieniu nerki. Dwa

z nich miały nasilenie ciężkie (zapalenie żołądka i jelit oraz posocznica). Żadne z tych zdarzeń nie prowadziło do przerwania stosowania pegcetakoplanu.

Hemoliza

Zgłoszono sześć przypadków hemolizy podczas okresu wstępnego (1 przypadek) i podczas fazy RCP (5 przypadków) badania APL2-302 u pacjentów leczonych pegcetakoplanem. Trzy przypadki miały ciężki charakter i ciężkie nasilenie. Jeden z tych ciężkich epizodów hemolizy doprowadził do przerwania stosowania pegcetakoplanu. Pozostałe zdarzenia nie miały ciężkiego charakteru i ich nasilenie było umiarkowane; 2 spośród nich doprowadziły do przerwania stosowania pegcetakoplanu.

Immunogenność

Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibody*, ADA) (serokonwersja ADA lub zwiększenie stężenia istniejących już ADA) była niewielka, a ich obecność nie miała żadnego widocznego wpływu na farmakokinetykę/farmakodynamikę, skuteczność lub profil bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu. W badaniu APL2-302 do 16 tygodnia u 2 spośród 80 pacjentów pojawiły się przeciwciała skierowane przeciwko peptydom pegcetakoplanu. U obydwu pacjentów uzyskano również dodatni wynik testu w kierunku przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralizing antibody*, NAb). Odpowiedź NAb nie ma żadnego wyraźnego wpływu na farmakokinetykę ani skuteczność kliniczną. U dwóch spośród 80 pacjentów pojawiły się przeciwciała anty-PEG; w jednym przypadku była to serokonwersja, a w drugim zwiększenie stężenia przeciwciał w wyniku leczenia, które miało charakter przejściowy.

Przedawkowanie

Nie zgłaszano dotychczas żadnego przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań toksyczności *in vitro* i *in vivo* nie ujawniają szczególnego działania toksycznego dla człowieka. Działania obserwowane u zwierząt przy ekspozycji podobnej do ekspozycji klinicznej zostały opisane poniżej. Tych działań nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Reprodukcja u zwierząt

Leczenie pegcetakoplanem ciężarnych małą Cynomolgus z zastosowaniem dawki podskórnej 28 mg/kg/dobę (2,9-krotność C_{max} w stanie stacjonarnym u ludzi) od okresu ciąży do porodu prowadziło do statystycznie istotnego zwiększenia poronień lub wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Nie obserwowano działania toksycznego u matki ani działania teratogennego u potomstwa urodzonego o

czasie. Ponadto nie obserwowano wpływu na rozwój u potomstwa do 6 miesięcy po urodzeniu. Stwierdzono ekspozycję ogólnoustrojową na pegcetakoplan u płodów małą leczonych dawką 28 mg/kg/dobę od okresu organogenezy do drugiego trymestru włącznie, ale ekspozycja ta była minimalna (poniżej 1%, farmakologicznie nieistotna).

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących rakotwórczości z zastosowaniem pegcetakoplanu.

Genotoksyczność

Pegcetakoplan nie wykazywał działania mutagennego w testach in vitro odwrotnej mutacji bakterii (Amesa) i nie wykazywał działania genotoksycznego w badaniu in vitro na ludzkich komórkach TK6 ani w mikrojądrowym teście in vivo u myszy.

Badania toksyczności na zwierzętach

Przeprowadzono badania z zastosowaniem dawki wielokrotnej na królikach i małpach Cynomolgus, przy czym podskórna dobową dawką pegcetakoplanu wynosiła do 7-krotności dawki stosowanej u ludzi (1 080 mg dwa razy na tydzień). Wyniki badań histopatologicznych u obydwu gatunków wykazywały zależną od dawki wakuolizację nabłonka i nacieki zwakuolizowanych makrofagów w wielu tkankach. Wyniki te są podobne do otrzymanych danych z innych dostępnych na rynku pegylowanych leków - nie miały konsekwencji klinicznych i nie uznano je za szkodliwe. W badaniach pegcetakoplanu na zwierzętach odwracalności nie wykazano po miesiącu i nie oceniano jej przez dłuższy okres. Dane z piśmiennictwa sugerują odwracalność związanych z pegylacją wakuoli.

W okresie między 4 tygodniem a 9 miesiącem codziennego podawania pegcetakoplanu w badaniach mikroskopowych u obydwu gatunków obserwowano degenerację kanalików nerkowych przy ekspozycji (C_{max} i AUC) mniejszej niż ekspozycja na dawkę stosowaną u ludzi lub przy ekspozycji do niej porównywalnej i była ona minimalna i nie miała charakteru postępującego. Mimo że u zwierząt nie obserwowano jawnych objawów zaburzenia czynności nerek, znaczenie kliniczne i konsekwencje czynnościowe tych wyników są nieznanne.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na pegcetakoplan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Leczenia pegcetakoplanem nie wolno rozpoczynać u pacjentów:

- z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*;

- aktualnie niezaszczepionych przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, dopóki nie otrzymują zapobiegawczego leczenia odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe

Stosowanie pegcetakoplanu może predysponować niektóre osoby do ciężkich zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko tym bakteriom zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem produktu leczniczego Aspaveli®, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia jest poważniejsze niż ryzyko rozwinęcia się zakażenia

Pacjenci ze znanym statusem szczepień

Przed otrzymaniem leczenia produktem leczniczym Aspaveli® u pacjentów ze znanym statusem szczepień należy upewnić się, że pacjenci otrzymali szczepionki przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B oraz *Haemophilus influenzae* typu B w okresie 2 lat przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Aspaveli®.

Pacjenci z nieznanym statusem szczepień

W przypadku pacjentów z nieznanym statusem szczepień należy podać wymagane szczepionki co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Aspaveli®. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie, należy możliwie jak najszybciej podać wymagane szczepionki i leczyć pacjenta odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Monitorowanie pacjentów w kierunku ciężkich zakażeń

Szczepienie może być niewystarczające, aby zapobiec ciężkiemu zakażeniu. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Każdego pacjenta należy monitorować w kierunku wczesnych objawów zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego Aspaveli®.

Nadwrażliwość

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego Aspaveli® i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W przypadku podawania podskórnego produktu leczniczego Aspaveli® zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Pacjentów należy odpowiednio przeszkolić w zakresie odpowiednich technik wstrzykiwania.

Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH

Pacjentów z PNH otrzymujących produkt leczniczy Aspaveli® należy regularnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy, w tym oznaczać aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Pacjenci mogą wymagać dostosowania dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania.

Wpływ na badania laboratoryjne

Pegcetakoplan może wpływać na odczynniki krzemionkowe wykorzystywane podczas badań koagulologicznych, co skutkuje sztucznie wydłużonym czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*, aPTT); z tego powodu należy unikać stosowania odczynników krzemionkowych podczas badań koagulologicznych.

Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

Jeśli pacjenci z PNH przerwą leczenie produktem leczniczym Aspaveli®, należy uważnie monitorować ich stan pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę wewnątrznaczyniową rozpoznaje się na podstawie zwiększenia aktywności LDH w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia erekcji. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia tym produktem leczniczym, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej hemolizy po przerwaniu stosowania należy rozważyć następujące zabiegi/terapię: przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, transfuzję wymienną krwi, podawanie leków przeciwzakrzepowych i stosowanie kortykosteroidów. Należy dokładnie monitorować pacjentów przez co najmniej 8 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego, co odpowiada ponad 5 okresom półtrwania tego produktu leczniczego w celu wypłukania go z organizmu, w celu wykrycia ewentualnej ciężkiej hemolizy i innych reakcji. Ponadto należy rozważyć powolne odstawienie.

Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia pegcetakoplanem i przez co najmniej 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki pegcetakoplanu.

Akumulacja polietylenu glikolowego (ang. *polyethylene glycol*, PEG)

Aspaveli® jest pegylowanym produktem leczniczym. Potencjalny długotrwały wpływ akumulacji PEG na nerki, splot naczyniówkowy mózgu i inne narządy jest nieznany. Zaleca się regularne przeprowadzanie badań laboratoryjnych czynności nerek.

Materiały edukacyjne

Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy Aspaveli®, musi upewnić się, że zna wytyczne dla lekarzy dotyczące jego przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania pegcetakoplanu i dostarczyć mu broszurę informacyjną dla pacjenta oraz kartę dotyczącą bezpieczeństwa stosowania dla pacjenta. Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia wywołanego bakteriami otoczkowymi podczas leczenia produktem leczniczym Aspaveli® należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, zwłaszcza jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą wskazywać na zakażenie meningokokami.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość sorbitolu

Produkt leczniczy Aspaveli® 1 080 mg zawiera 820 mg sorbitolu w każdej fiołce.

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie danych z badań in vitro pegcetakoplan ma małą zdolność interakcji klinicznych z lekami.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia pegcetakoplanem i przez co najmniej 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki pegcetakoplanu. U kobiet planujących zajście w ciążę można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® po dokonaniu oceny związanych z tym zagrożeń i korzyści (patrz „Ciąża”).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pegcetakoplanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt leczniczy Aspaveli® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pegcetakoplan przenika do mleka ludzkiego. Potencjalne wchłanianie i szkodliwy wpływ na dziecko karmione piersią nie są znane. Dane z badań na zwierzętach wskazują na niewielkie przenikanie (mniej niż 1%, farmakologicznie nieistotne) pegcetakoplanu do mleka małp. Jest mało prawdopodobne, aby dziecko karmione piersią było narażone w stopniu klinicznie istotnym.

Zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas leczenia pegcetakoplanem.

Płodność

Dane dotyczące działania pegcetakoplanu na płodność u zwierząt lub ludzi nie są dostępne. Badania toksyczności nie wykazały żadnych nieprawidłowości mikroskopowych w narządach rozrodczych samców i samic małp.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Aspaveli® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Aspaveli® [48]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Aspaveli® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie skóry, swędzenie, obrzęk i ból w miejscu), zakażenie górnych dróg oddechowych, ból brzucha, biegunka, ból głowy, zmęczenie i gorączka. Najpoważniejsze działania niepożądane to hemoliza (rozkład czerwonych krwinek) i trombocytopenia (niski poziom płytek krwi), które mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób. W oparciu o mechanizm działania lek Aspaveli® może zwiększać ryzyko zakażeń. Leku Aspaveli® nie wolno stosować u pacjentów z trwającym zakażeniem wywołanym przez niektóre bakterie znane jako bakterie

otoczkowe, w tym bakterie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Leku nie wolno również stosować u pacjentów, którzy nie są obecnie zaszczepieni przeciw zakażeniu powodowanemu przez te bakterie. Osoby zaszczepione muszą przyjmować odpowiednie antybiotyki, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia przez dwa tygodnie po szczepieniu.

Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Summary of Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Aspaveli® [49]

Dokument ten stanowi podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Aspaveli® i zawiera opis ryzyka związanego ze stosowaniem leku oraz wskazówki dotyczące jego minimalizacji umożliwiające prowadzenie bezpiecznej terapii.

Tabela 42. Lista istotnego ryzyka dla produktu leczniczego Aspaveli® z podsumowania planu zarządzania ryzykiem [49].

Lista istotnego ryzyka	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	Brak
Ważne potencjalne ryzyko	1. Ciężkie infekcje 2. Ciężkie reakcje nadwrażliwości 3. Hemoliza wewnątrznaczyniowa po odstawieniu leku 4. Immunogenność 5. Nowotwory złośliwe i nieprawidłowości hematologiczne 6. Potencjalne długoterminowe skutki kumulacji PEG
Brakujące informacje	1. Stosowanie u pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego 2. Stosowanie u kobiet w ciąży 3. Bezpieczeństwo długoterminowe (>1 roku)

PEG - polietylen glikolowy

Lista potencjalnego ryzyka stosowania produktu leczniczego Aspaveli® obejmuje:

- Ciężkie infekcje:
 - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: hamowanie składników układu dopełniacza, w tym C3, może zmniejszać odporność wrodzoną na bakterie otoczkowane. Potencjalnie zwiększa to ryzyko poważnych zakażeń tymi bakteriami u pacjentów leczonych pegcetakoplanem. Badania wykazały zwiększoną podatność na infekcje wywołane przez organizmy otoczkowane jako kluczową kliniczną konsekwencję wrodzonego niedoboru dopełniacza. W szczególności niedobór C3 i jego regulatorów (czynnika H i czynnika I) został powiązany z ciężkimi nawracającymi infekcjami bakteryjnymi wywołanymi przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*. Nie ma doniesień o zakażeniach wywołanych przez bakterie otoczkowane przez 161,7 osobo-lat ogólnoustrojowej ekspozycji na pegcetakoplan. W związku z tym dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa z badań pacjentów z PNH nie sprawiają, że poważne zakażenia stanowią

- obecnie zidentyfikowane ryzyko.
- czynniki ryzyka i grupy ryzyka: pacjenci nieszczepieni lub pacjenci, u których przeciwciała przeciwko szczepionkom podanym przed lub w trakcie leczenia nie są wystarczające, mogą być bardziej narażeni na zakażenie bakteriami otoczkowymi; pacjenci z niewydolnością szpiku związaną z PNH (w tym niedokrwistością aplastyczną PNH, zespołem mielodysplastycznym) są bardziej narażeni na poważne zakażenie z powodu neutropenii; dla pacjentów po przeszczepieniu narządu litego (nerki) lub szpiku kostnego, otrzymujących leczenie immunosupresyjne (np. sterydy w dużych dawkach, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, takrolimus) jest czynnikiem ryzyka; osoby narażone na niektóre bakterie podczas pracy lub podróży mogą być bardziej narażone na zakażenie; grupy ryzyka mogą obejmować pracowników opieki dziennej, pracowników laboratoriów, personel wojskowy i inne osoby o podwyższonym poziomie narażenia na bakterie chorobotwórcze.
 - środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka:
 - punkty 4.3, 4.4 i 4.8 ChPL [47];
 - ulotka dla pacjenta: punkty 2, 3 i 4;
 - dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: przewodnik dla pracowników służby zdrowia, karta pacjenta, przewodnik dla pacjenta/opiekuna, coroczne przypomnienie o obowiązkowych szczepieniach (zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień), system dystrybucji kontrolowanej.
 - dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa z 48-tygodnia badania APL2-302 (PEGASUS), z przedłużenia długoterminowego badanie 307;
 - Ciężkie reakcje nadwrażliwości:
 - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: u pacjentów leczonych pegcetakoplanem po 161,7 osobo-latach obserwacji nie wystąpiły żadne przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości; w badaniu 204 odnotowano jeden przypadek ciężkiej nadwrażliwości, to umiarkowane ciężkie zdarzenie niepożądane nadwrażliwości zostało uznane przez badacza za związane z pegcetakoplanem. Zdarzenie, które miało miejsce w Dniu 1 (tj. pierwszego dnia dawkowania osobnika), doprowadziło do przerwania przez osobnika badania. U pacjenta nie stwierdzono odpowiedzi przeciwciał przeciwko peptydowi pegcetakoplanu w 1 dniu. Jeden badany (badanie APL2-204) miał łagodne TEAE w postaci wysypki grudkowo-plamkowej uznanej przez badacza za związaną z pegcetakoplanem. Zdarzenie to było czasowo związane z dodatnimi przeciwciałami przeciwko PEG w surowicy, ale nie z przeciwciałami przeciwko peptydowi pegcetakoplanu. Wysypka następnie ustąpiła, a serologia anty-PEG stała się ujemna pomimo nieprzerwanego leczenia pegcetakoplanem. Te 2 przypadki nadwrażliwości zostały wyleczone i rozwiązane. Jeden pacjent w badaniu APL2-302 miał zapalenie płuc z nadwrażliwości. Brak udokumentowanych alternatywnych

wyjaśnień zapalenia płuc, jak również powrót do zdrowia po zaprzestaniu stosowania pegcetakoplanu, doprowadziły Apellisa do wniosku, że to zdarzenie mogło mieć związek z leczeniem. Alternatywną możliwością jest idiopatyczna śródmiąższowa choroba płuc. Przegląd danych nieklinicznych z badań pegcetakoplanu nie ujawnił żadnego specyficznego ryzyka nadwrażliwości płucnej. Często zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, chociaż żaden nie był ciężki ani poważny, a leczenie kontynuowano u wszystkich pacjentów bez następstw. Ryzyko ciężkich reakcji nadwrażliwości jest teoretycznie potencjalnym ryzykiem ze względu na mechanizm działania pegcetakoplanu i doniesienia o potencjalnej immunogenności;

- czynniki ryzyka i grupy ryzyka: uważa się, że u pacjentów z nadwrażliwością na PEG w wywiadzie występuje zwiększone ryzyko nadwrażliwości na pegcetakoplan. W programie rozwoju klinicznego pegcetakoplanu, potencjał immunogenności pegcetakoplanu oceniano poprzez ocenę próbek przy użyciu zwalidowanych testów do oceny przeciwciał przeciwko peptydowi pegcetakoplanu i przeciwciał przeciwko PEG w próbkach surowicy ludzkiej. Nie zaobserwowano korelacji między rozwojem przeciwciał przeciwciałekowych a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi u zdrowych osób lub osób z PNH.
- środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka:
 - punkty 4.3 i 4.4 ChPL [47];
 - ulotka dla pacjenta: punkt 2;
 - dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: przewodnik dla pracowników służby zdrowia, przewodnik dla pacjenta/opiekuna;
- dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa z 48-tygodnia badania APL2-302 (PEGASUS), z przedłużenia długoterminowego badania 307, PASS przy użyciu danych rejestru dla pegcetakoplanu;
- Hemoliza wewnątrznaczyniowa po odstawieniu leku:
 - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: źródłem tego ryzyka jest proces chorobowy PNH i mechanizm jego kontroli przez hamowanie dopełniacza. Hamowanie dopełniacza C3 chroni krążące czerwone krwinki, wytwarzane przez zmutowane klony komórek macierzystych, przed hemolizą. Przerwanie leczenia grozi ostrym przełomem hemolitycznym, ponieważ te czerwone krwinki stają się podatne na zniszczenie u pacjentów z PNH;
 - czynniki ryzyka i grupy ryzyka: pacjenci z PNH, którzy są leczeni inhibitorem dopełniacza i u których nie ustalono skutecznej terapii alternatywnej w momencie odstawienia inhibitora dopełniacza, są bardziej narażeni na hemolizę wewnątrznaczyniową po odstawieniu leku;
 - środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka:
 - punkty 4.2 i 4.4 ChPL [47];
 - ulotka dla pacjenta: punkty 2, 3 i 4;

- dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: przewodnik dla pracowników służby zdrowia, przewodnik dla pacjenta/opiekuna;
- dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa z 48-tygodnia badania APL2-302 (PEGASUS), z przedłużenia długoterminowego badanie 307, PASS przy użyciu danych rejestru dla pegcetakoplanu;
- Immunogenność:
 - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: znany potencjał wszystkich produktów leczniczych i efekt klasy wszystkich białek terapeutycznych. Nie zidentyfikowano żadnych istotnych danych dotyczących czynników ryzyka immunogenności u pacjentów z PNH, ani w ramach przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących PNH, ani nie zidentyfikowano w innych publicznie dostępnych artykułach lub literaturze dotyczącej immunogenności lub przeciwciał przeciwko lekowi.;
 - czynniki ryzyka i grupy ryzyka: w programie rozwoju klinicznego pegcetakoplanu, potencjał immunogenności pegcetakoplanu oceniano poprzez ocenę próbek przy użyciu zwalidowanych testów do oceny przeciwciał przeciwko peptydowi pegcetakoplan i przeciwciał przeciwko PEG w próbkach surowicy ludzkiej. Nie było widocznej korelacji między rozwojem przeciwciał a zmienionym profilem farmakokinetycznym. Nie zaobserwowano korelacji między rozwojem przeciwciał przeciwciałekowych a odpowiedzią kliniczną lub zdarzeniami niepożądanymi u zdrowych osób lub osób z PNH;
 - środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka:
 - punkt 4.8 ChPL[47];
 - dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak;
 - dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa z 48-tygodnia badania APL2-302 (PEGASUS), z przedłużenia długoterminowego badanie 307, PASS przy użyciu danych rejestru dla pegcetakoplanu;
- Nowotwory złośliwe i nieprawidłowości hematologiczne:
 - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: wcześniejsze doświadczenie pacjentów z PNH leczonych inhibitorami C5 oraz przegląd opublikowanych danych opisujących ryzyko nowotworów złośliwych i nieprawidłowości hematologicznych u pacjentów z wrodzonym niedoborem dopełniacza jest głównym powodem uznania tego za istotne potencjalne ryzyko;
 - czynniki ryzyka i grupy ryzyka: nie zidentyfikowano;
 - środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka: brak;
 - dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa z 48-tygodnia badania APL2-302 (PEGASUS), z

przedłużenia długoterminowego badanie 307, PASS przy użyciu danych rejestru dla pegcetakoplanu;

- Potencjalne długoterminowe skutki kumulacji polietylenu:
 - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: odkrycia przedkliniczne z badań nieklinicznych pegcetakoplanu na królikach i małpach są głównym powodem uwzględnienia tego jako ważnego potencjalnego ryzyka. Ogólnie rzecz biorąc, wakuolizację cytoplazmatyczną związaną z PEG uważa się za adaptacyjną odpowiedź tkanki na długołańcuchowy PEG, co jest powszechnie uważane za odkrycie nieszkodliwe, jeśli nie towarzyszą mu dowody zniekształcenia komórek, martwicy, zwyrodnienia, zapalenia lub zaburzeń funkcji organizmu. Jedynym wyjątkiem jest nerka, w której zaobserwowano zwyrodnienie nabłonka. Krótkoterminowe bezpieczeństwo PEG było szeroko badane bez identyfikacji toksyczności poza doniesieniami o wakuolizacji i zwyrodnieniu komórek kanalików nerkowych przy bardzo wysokich dawkach. W niektórych przypadkach wakuolizacja była znaczna, prowadząc w ten sposób do zniekształcenia tkanki, ale nie wykazała niekorzystnych wyników funkcjonalnych;
 - czynniki ryzyka i grupy ryzyka: nie zidentyfikowano;
 - środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka:
 - punkty 4.4 i 5.3 ChPL [47];
 - dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: przewodnik dla pracowników służby zdrowia;
 - dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa z 48-tygodnia badania APL2-302 (PEGASUS), z przedłużenia długoterminowego badanie 307, PASS przy użyciu danych rejestru dla pegcetakoplanu.

Lista brakujących informacji odnosząca się do produktu leczniczego Aspaveli® obejmuje:

- stosowanie u pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego;
- stosowanie u kobiet w ciąży – odpowiednie, rutynowe środki minimalizacji ryzyka przedstawione zostały w Charakterystyce Produktu Leczniczego Aspaveli® oraz ulotce dla pacjenta [47];
- bezpieczeństwo długoterminowe (>1 roku) - odpowiednie, rutynowe środki minimalizacji ryzyka przedstawione zostały w Charakterystyce Produktu Leczniczego Aspaveli® oraz ulotce dla pacjenta [47].

Ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Empaveli® zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Agency, FDA) [50]

FDA zatwierdziło pegcetakoplan pod nazwą Empaveli®.

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Empaveli® zamieszczonej na stronie amerykańskiej

agencji FDA podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu. Zawarte w niej informacje pochodzą z 2021 roku.

Empaveli® w ulotce zatwierdzonej przez FDA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią.

Przeciwwskazania :

Pacjenci z nadwrażliwością na pegcetakoplan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

- pacjenci, którzy nie są obecnie zaszczepieni przeciwko niektórym bakteriom otoczkowym, chyba że ryzyko opóźnienia leczenia preparatem Empaveli® przewyższa ryzyko rozwoju zakażenia bakteryjnego organizmem otoczkowym;
- pacjenci z nierozwiązanym poważnym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w dokumencie

Poważne infekcje spowodowane przez bakterie otoczkowane

Stosowanie leku Empaveli® może predysponować osoby do poważnych, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B oraz *Haemophilus influenzae* typu B. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko tym bakteriom zgodnie z najnowszymi zaleceniami Komitetu Doradczego ds. Praktyki Szczepień (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*, ACIP) dla pacjentów ze zmienioną kompetencją immunologiczną związaną z niedoborem dopełniacza. Ponownie szczepienie pacjentów należy wykonać zgodnie z zaleceniami ACIP, biorąc pod uwagę czas trwania leczenia preparatem Empaveli®. W przypadku pacjentów bez znanej historii szczepień należy podać wymagane szczepionki co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki leku Empaveli®. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie preparatem Empaveli®, należy jak najszybciej podać wymaganą szczepionkę i zapewnić pacjentom 2 tygodnie profilaktyki przeciwbakteryjnej. Uważnie należy monitorować pacjentów pod kątem wczesnych oznak i objawów poważnej infekcji i natychmiast oceniać pacjentów, jeśli istnieje podejrzenie infekcji. Znane infekcje należy szybko leczyć. Poważne zakażenie może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznane i leczone. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Empaveli® u pacjentów, którzy są leczeni z powodu ciężkich zakażeń.

Ocena i strategia łagodzenia ryzyka

Ze względu na ryzyko poważnych infekcji, Empaveli® jest dostępny tylko w ramach ograniczonego programu w ramach REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy). W ramach programu Empaveli® REMS lekarze przepisujący leki muszą zapisać się do programu. Lekarze przepisujący leki muszą

poinformować pacjentów o ryzyku poważnej infekcji, przekazać im materiały edukacyjne i zapewnić szczepienie przeciwko bakteriom w kapsułce.

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych produktem Empaveli® występowały ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk twarzy, wysypka, pokrzywka). U jednego pacjenta (mniej niż 1% w badaniach klinicznych) wystąpiła ciężka reakcja alergiczna, która ustąpiła po leczeniu lekami przeciwhistaminowymi. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznej) należy natychmiast przerwać infuzję produktu Empaveli®, zastosować odpowiednie leczenie zgodnie ze standardową opieką i monitorować do ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Monitorowanie objawów PNH po zaprzestaniu leczenia produktem Empaveli®

Po przerwaniu leczenia preparatem Empaveli® należy ściśle monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy, identyfikowane przez podwyższone poziomy LDH wraz z nagłym zmniejszeniem wielkości klonu PNH lub hemoglobiny, lub ponowne pojawienie się objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe (w tym zakrzepica), dysfagia lub zaburzenia erekcji. Należy monitorować każdego pacjenta, który odstawił lek Empaveli® na co najmniej 8 tygodni, aby wykryć hemolizę i inne reakcje. Jeśli po odstawieniu produktu Empaveli® wystąpi hemoliza, w tym podwyższone stężenie LDH, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Empaveli®.

Zakłócenia w testach laboratoryjnych

Może wystąpić interferencja między odczynnikami krzemionkowymi w panelach koagulacyjnych a preparatem Empaveli®, co skutkuje sztucznym wydłużeniem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*, aPTT); dlatego należy unikać stosowania odczynników krzemionkowych w panelach koagulacyjnych.

Działania/zdarzenia niepożądane

Doświadczenie w badaniach klinicznych

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

Opisane poniżej dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt Empaveli® u 80 dorosłych pacjentów z PNH, którzy otrzymywali produkt Empaveli® (n=41) lub ekulizumab (n=39) w zalecanych schematach dawkowania przez 16 tygodni. Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 7 (17%) pacjentów z PNH otrzymujących produkt Empaveli®. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym u pacjentów

leczonych preparatem Empaveli® były zakażenia (5%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) związanymi ze stosowaniem preparatu Empaveli® były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, infekcje, biegunka, ból brzucha, infekcja dróg oddechowych, infekcja wirusowa i zmęczenie.

Tabela 43. Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną leczonych produktem Empaveli® z badania PEGASUS [50].

Działania niepożądane	Empaveli®, N=41, n (%)	Ekulizumab, N=39, n (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia*	16 (39)	2 (5)
Zmęczenie*	5 (12)	9 (23)
Ból w klatce piersiowej*	3 (7)	1 (3)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze		
Infekcje*	12 (29)	10 (26)
Infekcja dróg oddechowych*	6 (15)	5 (13)
Infekcja wirusowa*	5 (12)	3 (8)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Biegunka	9 (22)	1 (3)
Ból brzucha*	8 (20)	4 (10)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego		
Ból pleców*	3 (7)	4 (10)
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	3 (7)	9 (23)
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie układowe*	3 (7)	1 (3)

***Ból brzucha obejmuje:** ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból brzucha tkliwość, dyskomfort w nadbrzuszu;

Ból pleców obejmuje: ból pleców, rwa kulszowa;

Ból w klatce piersiowej obejmuje: dyskomfort w klatce piersiowej, niesercowy ból w klatce piersiowej, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej;

Zmęczenie obejmuje: astenia, letarg, zmęczenie;

Infekcje obejmują: opryszczkę jamy ustnej, infekcje bakteryjne, infekcje grzybicze, infekcje żołądkowo-jelitowe, infekcje wirusowe żołądkowo-jelitowe, choroba grypopodobna, zapalenie nosogardzieli, zapalenie miazgi, nieżyt nosa, zapalenie migdałków, bakteryjne zapalenie migdałków, grzybicze zakażenie sromu i pochwy, jęczmień, posocznica, czyrak, zapalenie ucha zewnętrznego, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha, infekcja dróg oddechowych, infekcja rinowirusem, zapalenie zatok, infekcja dróg moczowych;

Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: rumień w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu szczepienia, obrzęk w miejscu podania, w miejscu wstrzyknięcia krwotok, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu podania, ból w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu szczepienia;

Zakażenia dróg oddechowych obejmują: choroby grypopodobne, zapalenie nosogardzieli, nieżyt nosa, zapalenie migdałków, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja dróg oddechowych, zapalenie zatok;

Nadciśnienie układowe obejmuje: nadciśnienie;

Infekcja wirusowa obejmuje: opryszczkę jamy ustnej, infekcję wirusową przewodu pokarmowego, infekcję wirusową górnych dróg oddechowych, infekcję rinowirusową.

Klinicznie istotne działania niepożądane występujące u mniej niż 5% pacjentów obejmują:

- niedokrwienie jelit;

- zapalenie płuc z nadwrażliwości.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia/wlewu (np. rumień, obrzęk, stwardnienie, świąd i ból) podczas badania APL2-302 (PEGASUS). Reakcje te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Biegunka

Podczas badania APL2-302 zgłoszono dziewięć przypadków biegunki. Wszystkie przypadki były łagodne.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich peptydów terapeutycznych, istnieje możliwość immunogenności. Dane dotyczące immunogenności są bardzo zależne od czułości i swoistości testu. Dostępna metodologia i dane dotyczące tworzenia przeciwciał przeciwko pegcetakoplanowi nie były wystarczające, aby w pełni ocenić częstość występowania tych przeciwciał lub ich wpływ na farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo lub skuteczność pegcetakoplanu.

Specyficzne populacje pacjentów

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Empaveli® u kobiet w ciąży, aby poinformować o związanym z lekiem ryzyku wystąpienia poważnych wad wrodzonych, poronienia lub niekorzystnych wyników dla matki lub płodu. Istnieje ryzyko dla matki i płodu związane z nieleczonym PNH w ciąży. Stosowanie leku Empaveli® można rozważyć po dokonaniu oceny ryzyka i korzyści. Leczenie ciężarnych małp *Cynomolgus* pegcetakoplanem w podskórnej dawce 28 mg/kg/dobę (2,9-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC) od okresu ciąży do porodu spowodowało statystycznie istotny wzrost liczby poronień lub urodzeń martwych w porównaniu z grupą kontrolną.

Szacowane ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronienia dla wskazanej populacji jest nieznanne. Wszystkie ciąży wiążą się z ryzykiem wystąpienia poważnej wady wrodzonej, utraty ciąży lub innych niekorzystnych skutków. W ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronień w klinicznie rozpoznanych ciążach wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%.

Związane z chorobą ryzyko u matki i/lub płodu/novorodka PNH w ciąży wiąże się z niepożądanymi wynikami u matki, w tym z pogorszeniem cytopenii, incydentami zakrzepowymi, zakażeniami, krwawieniem, poronieniami i zwiększoną śmiertelnością matek oraz niepożądanymi wynikami u płodu, w tym zgonem płodu i przedwczesnym porodem.

Badania rozrodu zwierząt z pegcetakoplanem przeprowadzono na małpach Cynomolgus. Leczenie pegcetakoplanem ciężarnych małp Cynomolgus w dawce podskórnej 28 mg/kg/dobę (2,9-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC) od okresu ciąży do porodu spowodowało statystycznie istotny wzrost liczby poronień i urodzeń martwych w porównaniu z grupą kontrolną. Przy dawce 7 mg/kg/dobę (1,3-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC) nie zaobserwowano wzrostu liczby poronień ani urodzeń martwych dzieci. Brak toksyczności matczynej lub teratogennego efektu zaobserwowano u potomstwa urodzonego w terminie. Nie zaobserwowano efektów rozwojowych u niemowląt do 6 miesięcy po porodzie. U płodów małp leczonych dawką 28 mg/kg/dobę od okresu organogenezy do drugiego trymestru.

Laktacja

Nie wiadomo, czy pegcetakoplan jest wydzielany z mlekiem kobiecym lub czy istnieje możliwość wchłaniania i szkodliwego wpływu na niemowlę. Nie ma danych dotyczących wpływu pegcetakoplanu na produkcję mleka. Pegcetakoplan jest obecny w mleku małp w okresie laktacji. Ponieważ wiele produktów leczniczych jest wydzielanych do mleka matki, a także ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka karmiącego piersią, karmienie piersią należy przerwać w trakcie leczenia i przez 40 dni po podaniu ostatniej dawki.

Pegcetakoplan był wykrywalny w mleku małp w okresie laktacji w stężeniu poniżej 1% w surowicy, ale nie był wykrywalny w surowicy niemowląt karmionych piersią.

Kobiety i mężczyźni o potencjale rozrodczym

Zapobieganie ciąży

Kobiety

Empaveli® może powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobietom w ciąży. Testy ciążowe są zalecane u kobiet w wieku rozrodczym przed leczeniem preparatem Empaveli®. Należy doradzić pacjentkom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem Empaveli® oraz przez 40 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ustalone.

Zastosowanie geriatryczne

Badania kliniczne preparatu Empaveli® nie obejmowały wystarczającej liczby osób w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni inaczej niż osoby młodsze. Inne zgłoszone doświadczenia kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedziach między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami.

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) zidentyfikowano 2 badania nieopublikowane [44], [45], [46] dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Aspaveli® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyki i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 44. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pegcetakoplanu u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[44], [45]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03531255</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Label, Non-Randomized, Multi-Center Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Apellis Pharmaceuticals, Inc</p>	<p>Otwarte, nierandomizowane, wielośrodkowe badanie rozszerzające (ang. <i>Extension Study</i>) mające na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności pegcetakoplanu, III fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 2 lata.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</p>	Aktywne, nierekrutujące	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - osoby w wieku co najmniej 18 lat z PNH, które uczestniczyły w badaniu klinicznym pegcetakoplanu; w opinii badacza pacjenci, którzy otrzymali leczenie pegcetakoplanem, muszą odnieść korzyść kliniczną i odpowiednią tolerancję. Pacjenci z PNH, którzy ukończyli badanie kliniczne pegcetakoplanu bez otrzymywania pegcetakoplanu (lub bez otrzymywania pegcetakoplanu przez czas wystarczający do wykazania korzyści klinicznej) mogą zostać zakwalifikowani do tego badania, jeśli w opinii badacza oczekuje się, że pacjent wykaże korzyść kliniczną po rozpoczęciu lub kontynuacji leczenia pegcetakoplanem; - szczepienie przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> typu A, C, W, Y i B, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> typu B (Hib) w ciągu 2 lat przed podaniem pierwszego dnia tego badania lub w ciągu 14 dni po rozpoczęciu leczenia pegcetakoplanem. Szczepienie</p>	160 osób	Pegcetakoplan, 1080 mg podskórnie, 2 x tydzień lub co 3 dni	sierpień 2020-sierpień 2022

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>jest obowiązkowe, chyba że istnieją udokumentowane dowody na to, że pacjenci nie odpowiadają na szczepienie, o czym świadczą miana lub poziomy miana w dopuszczalnych granicach lokalnych. Przeprowadzone zostaną kontrole stanu immunizacji w celu określenia, czy osobnicy wymagają szczepienia podstawowego czy przypominającego;</p> <ul style="list-style-type: none"> - chętnych i zdolnych do wyrażenia świadomej zgody na piśmie; - chętnych i zdolnych do samodzielnego podawania pegcetakoplanu (podanie przez opiekuna będzie dozwolone); - kobiety w wieku rozrodczym definiowane jako wszystkie kobiety, które przeszły pierwszą miesiączkę i które NIE są trwale sterylne lub po menopauzie, muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego i muszą wyrazić zgodę na dalsze stosowanie zatwierdzonej metody antykoncepcji przez czas trwania badania i 90 dni po ostatniej dawce badanego leku. Postmenopauza jest definiowana jako 12 kolejnych miesięcy bez miesiączki bez alternatywnej przyczyny medycznej; - mężczyźni muszą wyrazić zgodę na dalsze stosowanie zatwierdzonej metody antykoncepcji i powstrzymać się od oddania nasienia przez czas trwania badania i 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby, które wycofały się z badania klinicznego pegcetakoplanu; - każdy stan, który może zwiększyć ryzyko 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
				uczestnika badania; - wszelkie choroby współistniejące lub stany (takie jak nowotwór złośliwy), które w opinii badacza mogą narazić pacjenta na zwiększone ryzyko lub potencjalnie mylić dane z badania; - historia lub obecność nadwrażliwości lub reakcji idiosynkratycznej na związki związane z produktem badanym lub podaniem podskórnym; - znane zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, C lub HIV; - dziedziczny niedobór dopełniacza; - historia przeszczepu szpiku kostnego; - jednoczesna ciężka niedokrwistość aplastyczna, zdefiniowana jako aktualnie otrzymująca leczenie immunosupresyjne, w tym między innymi cyklosporynę A, takrolimus, mykofenolan mofetylu lub globulinę antytymocytową; - historia choroby meningokokowej; - jednoczesne leczenie dowolnym inhibitorem dopełniacza (np. ekulizumabem, rawulizumabem); - ciąża, karmienie piersią			
[46]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04729062</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Early Access Program (EAP) For The Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) With Pegcetacoplan</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Apellis Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Program wczesnego dostępu (ang. <i>Early Access Program, EAP</i>)</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> Brak danych.</p>	Nieodstępne	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci z potwierdzoną diagnozą PNH, którzy są uzależnieni od transfuzji i nie odpowiadają na leczenie C5.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.</p>	Brak danych	Pegcetakoplan	Brak danych

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria

14.7. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie PEGASUS [1]-[37].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja centralna w stosunku 1:1, odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją według liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, które pacjenci otrzymali w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (<4 lub ≥4) oraz liczby płytek krwi podczas badania przesiewowego (<100 000 lub ≥100 000 komórek × 10 ⁹ /L) - stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji. Do randomizacji wykorzystano technologię interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i> , IRT).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wykorzystanie technologii interaktywnej odpowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji pozostał ukryty.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Brak zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Brak zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Nie przedstawiono wyników dotyczących średniej zmiany od wartości początkowej poziomu haptoglobiny w 16 tygodnia badania, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach laboratoryjnych w analizie bezpieczeństwa, zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w parametrach EKG.
Inne źródła błędu systematycznego	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Wyniki dla 48 tygodnia badania zostały opublikowane jedynie w formie abstraktów.

Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie PRINCE [34], [35], [38]-[42].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: brak informacji na temat rodzaju randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak informacji na temat rodzaju randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Brak zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Brak zamaskowania.

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Nie podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Przedstawiono wyniki do punktów końcowych opisanych w abstrakcie konferencyjnym. Brak danych dotyczących innych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie nie zostało opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej.

14.8. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 47. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/kwestionariusza
Klasyfikacja stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych wg NCI (ang. <i>National Cancer Institute</i>) CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)	Skala oceny stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne zdarzenia niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane zdarzenia niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne zdarzenia niepożądane. 4 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zakończone śmiercią. Źródło: [1] https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 [2] http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
Kwestionariusz FACIT-F	Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue questionnaire, FACIT-F) jest podskalą skali FACIT i służy ocenie jakości życia chorych cierpiących na schorzenia przewlekłe. Skala zmęczenia FACIT składa się z pięciu części dotyczących dobrostanu fizycznego, życia rodzinnego/ towarzyskiego, stanu emocjonalnego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz podskali oceny zmęczenia, która obejmuje 13 pozycji, z czego każda z nich oceniana jest w 5-stopniowej skali (od 0 do 4). Dla każdej pozycji jest odnotowywany wynik i zgodnie z wytycznymi jest on odwracany lub nie. Kolejno wyniki z każdej pozycji są sumowane, a następnie mnożone razy 13 i dzielone przez liczbę pytań, na które pacjent odpowiedział. Wyniki są w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższa ilość punktów wskazuje na mniejsze zmęczenie, co przekłada się na wyższą jakość życia. Źródło: [1] https://www.facit.org/measure-english-downloads/FACIT-F-English-Downloads
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30 to 30-punktowym kwestionariusz zgłaszany przez pacjenta, który obejmuje dziewięć wielopunktowych skal, w tym pięć skal funkcjonalnych (fizycznej, roli, poznawczej, emocjonalnej i społecznej), trzy skale objawów (zmęczenie, ból oraz nudności i wymioty) oraz globalne skale zdrowia i jakości życia. Pozostałe pojedyncze pozycje oceniają dodatkowe objawy często zgłaszane przez pacjentów onkologicznych, takie jak duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki, a także postrzegany wpływ finansowy obciążenia i leczenia choroby. Pozycje są oceniane na 4-punktowych skalach ocen, z wyjątkiem dwóch pozycji dotyczących globalnego stanu zdrowia/jakości życia, które wykorzystują siedmiopunktową skalę ocen. Wyniki wahają się od 0 do 100; wysoki wynik w skali funkcjonalnej oznacza wysoki poziom funkcjonowania, natomiast wysoki wynik w skali objawowej/pojedynczej pozycji – wysoki poziom symptomatologii. Źródło: [1] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B i wsp. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 1993. 85(5):365–376

14.9. TABELLE POMOCNICZE

Tabela 48. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IIVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IIVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IIVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IIVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 49. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [85].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 50. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[95].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), 	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	<p>TAK NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
[Kluczowa domena]		
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	TAK NIE
Kończowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 51. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana
		Wybrana z odmiennej populacji
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
Raportowanie przez samego chorego		
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	
	Nie	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
	Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
Nie		

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	
Referencja	
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych
	Brak informacji

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 52. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkt
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/zakożenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 53. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.10. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecną niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecną niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	Anita Adamiec, Katarzyna Śladowska, Alicja Mikrut-Mitoraj, Paweł Kawalec
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 30.11.2021 <u>Analiza kliniczna:</u> 31.05.2022

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021[86]	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p>Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: lipiec 2021).</p> <p>Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 11.07.2021).</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 5.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4, rozdz.5, rozdz. 8 i rozdz. 14.4.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5.1, <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 5 (uzasadnienie wyboru komparatora).</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1. oraz rozdz. 14.4.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1 oraz 14.2.</p>

<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 oraz Streszczenie.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7 i rozdz. 14.5.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy. Komparator w niniejszej analizie stanowił ekulizumab.</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>

14.11. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecną niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	Anita Adamiec, Katarzyna Śladowska, Alicja Mikrut-Mitoraj, Paweł Kawalec
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	29.07.2022

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.8; rozdz. 14.9
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną</i>	Tak, rozdz. 14.7.

<i>i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8, rozdz. 11, rozdz. 14.5.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tar, rozdz. 9.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.15 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 14.5 i 14.9.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5

<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję. 	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Jeśli strategia wyszukiwania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie, rozdz. 14.1.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dotyczy również pacjentów nieleczonych inhibitorami dopełniacza przez 3 miesiące przed włączeniem do badania.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.