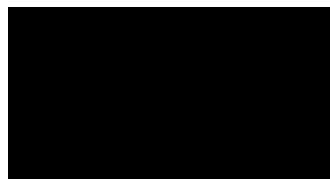




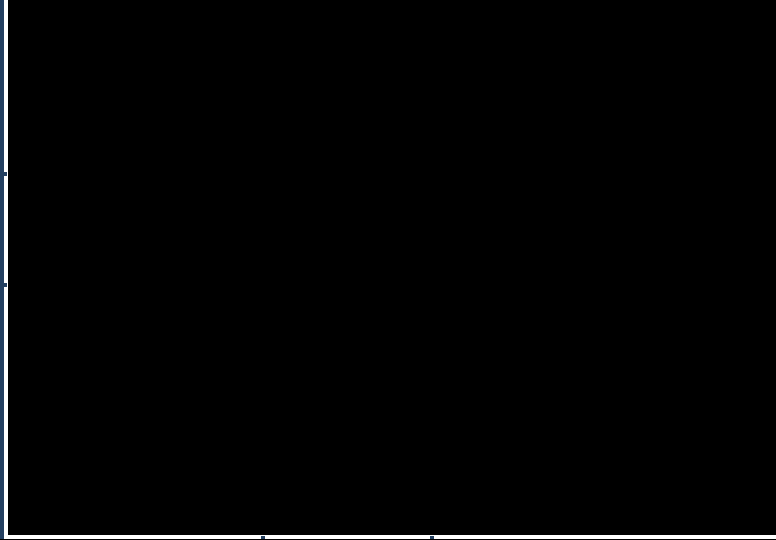
Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, lipiec sierpień 2022

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego 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 problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza problemu decyzyjnego 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	3
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU	4
STRESZCZENIE	5
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO.....	11
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII	12
2.3. ROZPOZNANIE NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	13
2.4. KLASYFIKACJA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	15
2.5. OBRAZ KLINICZNY NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	16
2.6. EPIDEMIOLOGIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII	17
2.7. OBCIĄŻENIE CHOROBA I ROKOWANIE PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ.....	20
2.8. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII	22
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines)	24
3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ.....	31
4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	33
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	41
6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	44
7. SKALE I KWESTIONARIUSZE WYKORZYSTYWANE W OCENIE PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ	45
8. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ.....	45
8.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	45
8.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	46
9. BIBLIOGRAFIA	52
10. SPIS RYSUNKÓW	56
11. SPIS TABEL	56
12. ANEKS.....	57
12.1. KONSENSUS EKSPERTÓW KLINICZNYCH DOTYCZĄCY PRAKTYKI KLINICZNEJ LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ W POLSCE.....	57
12.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	59
12.3. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	69

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Wyjaśnienie
AA	ang. <i>aplastic anemia</i> ; anemia aplastyczna
ADA	ang. <i>anti-drug antibody</i> ; przeciwciała skierowane przeciwko lekowi
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i> ; allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARC	ang. <i>absolute reticulocyte count</i> bezwzględna liczba retykulocytów
BTH	ang. <i>breakthrough hemolysis</i> ; przełom hemolityczny
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> ; przewlekła choroba nerek
cPNH	kłon z defektem PNH
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EBM	ang. <i>Evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
ESRD	ang. <i>end-stage renal disease</i> ; schyłkowa choroba nerek
EVA	ang. <i>extravascular haemolysis</i> ; hemoliza pozanaczyniowa
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
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GKS	glukokortykosteroidy
GPI	ang. <i>glycosylphosphatidylinositol</i> ; glikozylofosfatydyloinozytol
GPI-AP	ang. <i>GPI-anchored protein</i> ; białko zakotwiczone przez glikozylofosfatydyloinozytol
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HSC	ang. <i>hematopoietic stem cells</i> ; krwiotwórcze komórki macierzyste
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
IVA	ang. <i>intravascular haemolysis</i> ; hemoliza wewnątrznaczyniowa

Akronim	Wyjaśnienie
kkcz	koncentrat krwinek czerwonych
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> ; dehydrogenaza mleczanowa
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> ; zespoły mielodysplastyczne
NAb	ang. <i>neutralizing antibody</i> , przeciwciała neutralizujące
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych wg Narodowego Instytutu Raka
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NO	Tlenek azotu
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
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
PHARAOH	akronim otwartego, prospektywnego, nierandomizowanego, badania I fazy, w którym badano pojedynczą i wielokrotnie rosnącą dawkę pegcetakoplanu
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny
PNH	ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
RCP	ang. <i>randomized controlled period</i> faza badania prowadzona z grupą kontrolną i randomizacją
RP	Rada Przejrzystości
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
WHO	Ang. <i>World Health Organisation</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [4]
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	Technologię medyczną 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. 1398, z późn. zm.2) 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

Przedstawienie problemu decyzyjnego, jak również określenie zakresu i kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1 080 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.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w ramach proponowanego, zmodyfikowanego o zapisy dla wnioskowanej interwencji, programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” [3].

Schemat PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) określony na potrzeby niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi zastosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [1] i proponowanym programem lekowym [3];

(C) komparatory – ekulizumab; lek hamujący składową C5 układu dopełniacza;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie): 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, stabilizacja stężenia hemoglobiny, przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek, duże zdarzenia naczyniowe, kliniczna manifestacja nocnej napadowej hemoglobinurii, preferencje chorych co do rodzaju terapii, ocena liczby retykulocytów, ocena jakości życia; w zakresie bezpieczeństwa - ryzyka: rezygnacja 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/działania niepożądanych, wystąpienia zgonu.

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Nocna napadowa hemoglobinuria to bardzo rzadka nabyta choroba klonalna 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 zakotwiczanych przez GPI, w tym inhibitorów dopełniacza - czynnika przyspieszającego rozpad dopełniacza CD55 i glikoproteiny CD59 [5]. Nazwa nocnej napadowej hemoglobinurii została sformułowana w 1928 roku i wywodziła się od jej nagłego, epizodycznego charakteru – „napadowa”; występowania w nocy – „nocna”; obecnością krwi w moczu – „hemoglobinuria” [5], [6]. Obecnie nazwa uchodzi za mylącą z uwagi na fakt, że choroba nie zawsze wiąże się z krwiomoczem występującym w nocy. Powyższy objaw najczęściej występuje w godzinach porannych lub może się w ogóle nie ujawniać [6].

Prawidłowa diagnoza nocnej napadowej hemoglobinurii zajmuje średnio blisko 2 lata, co spowodowane jest rzadkością występowania tej choroby i różnorodnością jej objawów. Pacjenci najczęściej zwracają się o pomoc medyczną do lekarza pierwszego kontaktu w przypadku pojawienia się zmęczenia, nadmiernego osłabienia lub ciemnego moczu. Należy podkreślić fakt, że znaczne opóźnienie w diagnozie może przyczynić się do zwiększenia śmiertelności pacjentów [19].

Chorobę można rozpoznać na podstawie dokładnej oceny klinicznej biorąc pod uwagę szczegółową historię pacjenta i wykonując szereg specjalistycznych testów. Diagnostyka opiera się głównie o badanie z zastosowaniem cytometrii przepływowej; oprócz niej wykonuje się również badania laboratoryjne markerów hemolizy, rozmaz krwi obwodowej, analizę szpiku kostnego oraz badania genetyczne [25], [21].

W zależności od manifestacji klinicznej choroby wyróżnia się trzy kategorie nocnej napadowej hemoglobinurii: klasyczną, ze współistniejącą chorobą szpiku kostnego oraz subkliniczną [8].

Objawami, które są najczęściej zgłaszane przez pacjentów i wskazują na wysoką aktywność choroby są: u 80% pacjentów zmęczenie, u 63% - bóle głowy, u 38% mężczyzn zaburzenia erekcji oraz bóle jamy brzusznej i problemy w połykaniu. Powyższe objawy wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów cierpiących na PNH [24]. Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią cierpią na anemię, która jest skutkiem hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej. Niedokrwistość w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii charakteryzuje się niskim poziomem granulocytów i trombocytów, małą liczbą retikulocytów oraz niewielkim wzrostem poziomu dehydrogenazy mleczanowej lub jego brakiem [11], [56].

Nocna napadowa hemoglobinuria to schorzenie, które może być rozpoznane w każdym wieku, ale najczęściej występuje u osób młodych. Zachorowalność szacuje się na 1,3 na milion osób/rok [77]; 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 [25]. 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 [25].

Zgodnie z Uchwałą nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich [75], Rozporządzeniem (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. [81] oraz Załącznikiem nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [83] za 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.**

Od początku 2021 roku do końca II półrocza tego samego roku w związku z wykonywaniem programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) 59 pacjentów było leczonych ekulizumabem [55], podczas gdy w lipcu 2022 roku w ramach tego Programu leczono 78 pacjentów.

Nocna napadowa hemoglobinuria wiąże się z dużym obciążeniem chorobą, o czym świadczy odsetek pacjentów, którzy doświadczają wysokiej aktywności choroby, poważnych niepożądanych zdarzeń naczyniowych, zdarzeń zakrzepowych, transfuzji krwinek czerwonych i upośledzonej czynności nerek, jeśli nie są oni leczeni [28]. Koszty uzyskania dobrej lub dobrej do pełnej odpowiedzi na leczenie były niższe u pacjentów leczonych pegcetakoplanem niż u pacjentów leczonych ekulizumabem, zgodnie z kategoriami odpowiedzi hematologicznej opartymi na konsensusie *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) [76]. Zgłaszane przez pacjentów oceny w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i FACIT-F wykazały, że w porównaniu z pacjentami bez zakrzepicy w wywiadzie, pacjenci z wcześniejszą trombocytopenią mieli istotnie statystycznie gorszy ogólny stan zdrowia i jakość życia, sprawność fizyczną oraz funkcjonowanie społeczne i wykazywali znacznie większe zmęczenie [27].

Obecnie jedyną metodą wyleczenia PNH jest przeszczep allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych [19]. Ze względu na znaczne wyzwania i zagrożenia, przeszczep szpiku kostnego nie jest odpowiednią opcją terapeutyczną dla większości pacjentów i jest zwykle zalecany pacjentom z ciężką niewydolnością szpiku kostnego, nawracającymi zagrażającymi życiu przypadkami zakrzepicy zatorowej oraz oporną na leczenie niedokrwistością hemolityczną zależną od transfuzji [16], [18]. Strategia leczenia 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) [16], [18], [36]-[39], [44].

U pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią hemoliza w znacznym stopniu przyczynia się do niedokrwistości i **jest konsekwencją cytolizy za pośrednictwem dopełniacza, a więc hamowanie dopełniacza jest logicznym podejściem w leczeniu podstawowej hemolizy u pacjentów z PNH [44]**. Inhibitory C5 są wysoce skuteczne odnośnie wpływu na hemolizę wewnątrznaczyniową w przebiegu PNH, ale **większość pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem będzie nadal doświadczać łagodnej do umiarkowanej hemolizy pozanaczyniowej** [11], [50]. Pomimo leczenia inhibitorem C5, w 30 miesiącu długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia ekulizumabem około 40% pacjentów pozostawało zależnych od transfuzji [52]. Podawanie dożylnie, jak w przypadku stosowanego i refundowanego w Polsce inhibitora C5 – ekulizumabu, wymaga zabiegów inwazyjnych i skutkuje wysokim wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej [51].

Interwencję wnioskowaną stanowi zastosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Pegcetakoplan 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 napadową nocną hemoglobinurią 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 (ang. *membrane attack complex*, 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 [1].

Pegcetakoplan (produkt leczniczy Aspaveli®) nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych [2], [26]; produkt ten uzyskał status leku sierociego [73], [84] i **stanowi przełomowe leczenie dla populacji o niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych, czyli w grupie pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące**. Zastosowanie pegcetakoplanu rekomendowane jest w najnowszych wytycznych *Deutsche Gesellschaft für hematologie und medizinische onkologie* (DGHO) z 2022 roku [48].

Biorąc pod uwagę zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych), w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, **za odpowiedni komparator do porównania z produktem leczniczym Aspaveli® (pegcetakoplan) wybrano ekulizumab**.

Wyniki badań klinicznych wskazują, że pegcetakoplan 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 [56]. Lek ten wpływa zarówno na hamowanie hemolizy zewnątrznaczyniowej, jak i wewnątrznaczyniowej, które są przyczyną wystąpienia kluczowych objawów choroby. W referencyjnym badaniu klinicznym wykazano przewagę pegcetakoplanu nad komparatorem w zakresie zwiększenia stężenia hemoglobiny oraz odnośnie redukcji uczucia zmęczenia, zastosowanie tego leku redukowało również konieczność przeprowadzenia zabiegu transfuzji krwi, które mogą prowadzić m.in. do wystąpienia reakcji poprzetoczeniowej, zakażeń, powstawania przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym, przeładowania żelazem, które z kolei skutkują 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 nie wymuszają przerwania terapii [56].

Jak do tej pory (lipiec 2022) *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *Haute Autorité de Santé* (HAS) oraz *Scottish Medicines Consortium* (SMC) wydały pozytywne rekomendacje odnoszące się do zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych

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 Problemu Decyzyjnego (APD).



pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Inne agencje HTA nie wydały jeszcze pozytywnej rekomendacji, co zapewne wynika z niedawnego dopuszczenia tego leku do obrotu (2022 rok) na terenie Unii Europejskiej w analizowanym wskazaniu [61]-[72]. *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) nie wydała rekomendacji dotyczącej pegcetakoplanu powołując się na pozytywną opinię *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [67]. Wniosek o finansowanie Aspaveli® jest obecnie rozpatrywany przez niemiecką agencję *Der Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-Ba) z planowaną datą publikacji w połowie września 2022 roku [71].

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do 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.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w analizowanym wskazaniu.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Daje to możliwość wyboru najlepiej dopasowanych komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) na potrzeby porównania klinicznego oraz ekonomicznego względem produktu leczniczego Aspaveli® w analizowanym wskazaniu, jak również pozwala określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Aspaveli®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie charakterystyki interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Aspaveli®);
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu);
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania interwencji wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania interwencji wnioskowanej oraz komparatora w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1] jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Produkt leczniczy Aspaveli® nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu [26].

Podstawowe informacje dotyczące włączenia i wyłączenia z leczenia pegcetakoplanem (Aspaveli®) w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.96. zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 1]. Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dla pegcetakoplanu [3] pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem [1].

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia pegcetakoplanem w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.96. [3].

Kryteria kwalifikacji do leczenia pegcetakoplanem
1) rozpoznanie nocnej napadowej hemoglobinurii, 2) wiek ≥ 18 lat, 3) obecność niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące
Określenie czasu leczenia w programie
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu
Dawkowanie pegcetakoplanu
Zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Aspaveli®
Kryteria wyłączenia z programu
1) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne; 2) karmienie piersią; 3) nadwrażliwość na pegcetakoplan lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4) niewyleczone zakażenie wywołane przez bakterie otoczkowe, w tym Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae; 5) pacjenci aktualnie niezaszczepieni przeciwko Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae, dopóki nie otrzymują zapobiegawczego leczenia odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; LDH – dehydrogenaza mleczanowa

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) to bardzo rzadka nabyta choroba klonalna 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 glikozylfosfatydyloinozytolu (GPI) i białek zakotwiczanych przez GPI, w tym inhibitorów dopełniacza - czynnika przyspieszającego rozpad dopełniacza CD55 i glikoproteiny CD59 [5]. Nazwa nocnej napadowej hemoglobinurii została sformułowana w 1928 roku i wywodziła się od jej nagłego, epizodycznego charakteru – „napadowa”; występowania w nocy – „nocna”; obecnością krwi w moczu – „hemoglobinuria” [5], [6]. Obecnie nazwa uchodzi za mylącą z uwagi na fakt, że choroba nie zawsze wiąże się z krwiomoczem występującym w nocy. Powyższy objaw najczęściej występuje w godzinach porannych lub może się w ogóle nie ujawniać [6].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10), nocna napadowa hemoglobinuria klasyfikowana jest pod kodem D59.5 [7].

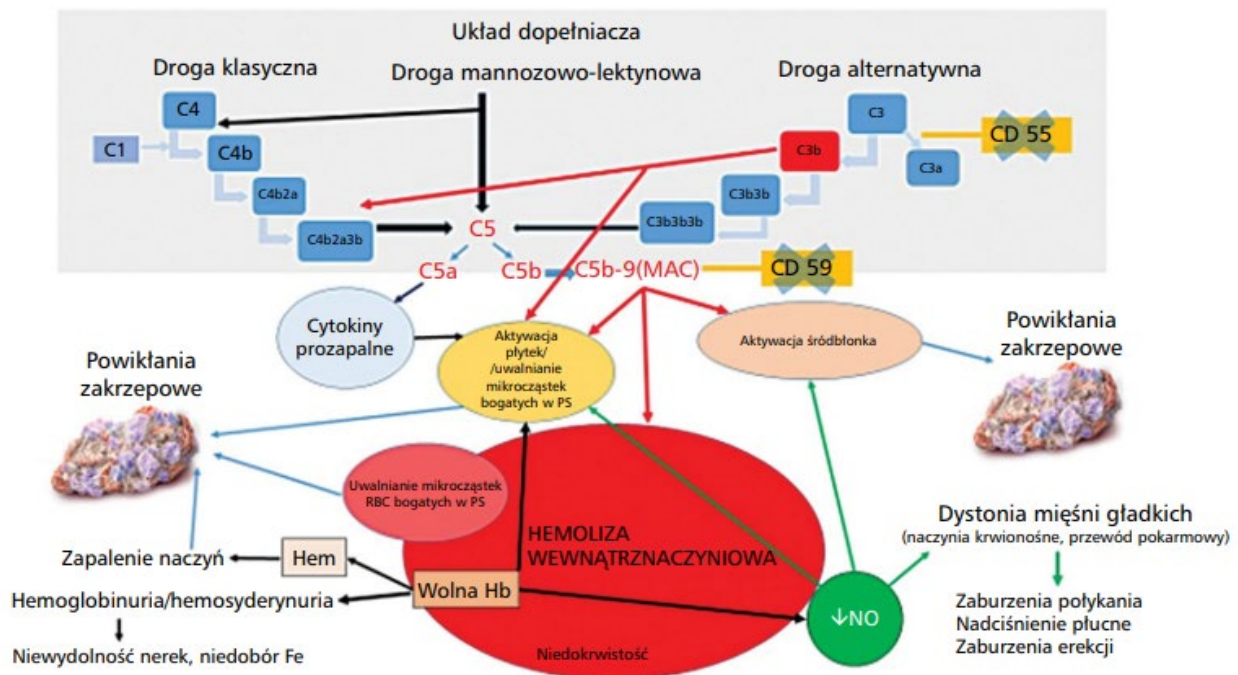
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Nocna napadowa hemoglobinuria powstaje w wyniku somatycznych mutacji genu PIGA, który koduje podjednostkę A transferazy fosfatydyloinozytolowo-N-acetylo-glukozaminowej niezbędnej do biosyntezy glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI). PIGA położony jest na chromosomie X, dlatego jedna somatyczna mutacja w obrębie tego genu może być wystarczająca do spowodowania niedoboru GPI u większości pacjentów z PNH [5]. GPI służy jako mechanizm zakotwiczenia dla funkcjonalnie zróżnicowanej grupy białek związanych z błoną, z których ponad 20 ulega ekspresji na komórkach linii krwiotwórczej u ludzi [8], [12]. Wynikiem pojawienia się mutacji jest dysfunkcja GPI lub brak jego wytwarzania. Ponieważ komórki macierzyste są prekursorami różnych typów komórek krwi, takich jak erytrocyty, leukocyty i płytki krwi, utrata kotwicy GPI prowadzi do niedostatecznej ekspresji różnych białek powierzchniowych na tych komórkach [9], [10].

Dwa białka powierzchniowe zakotwiczone przez GPI mają szczególne znaczenie w patologii nocnej napadowej hemoglobinurii: CD55 i CD59. Zarówno CD55, jak i CD59, gdy ulegają ekspresji na powierzchni komórek krwi, zabezpieczają je przed układem dopełniacza, którego rolą jest ochrona żywiciela przed patogennymi mikroorganizmami. Z uwagi na to układ ten jest zdolny do aktywacji w dowolnym momencie. W prawidłowych krwinkach CD59 i CD55 są częścią mechanizmu samorozpoznawania gospodarza i chronią komórki przed zniszczeniem, jeśli układ dopełniacza zostanie aktywowany w celu zwalczania infekcji [8], [11]. Niedobór lub całkowity brak CD59 i CD55 na erytrocytach skutkuje wystąpieniem epizodów hemoglobinurii, zakrzepicy oraz przewlekłą wewnątrznaczyniową hemolizą [12].

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 [5], [8]. Nie jest jeszcze jasne, w jaki sposób zmutowane klony uzyskują przewagę wzrostu nad prawidłowymi komórkami. Dlatego postulowano, że szkodliwa mutacja w PIGA ma kluczowe znaczenie dla PNH, ale nie jest jedyną determinantą [5].

Jedynym znanym czynnikiem ryzyka nocnej napadowej hemoglobinurii jest anemia aplastyczna (ang. *aplastic anemia*, AA). U pacjentów z AA ryzyko rozwoju klinicznej PNH wynosi 15%-25% [13].



Rysunek 1. Patofizjologia powikłań obserwowanych w nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) — wybrane skutki niekontrolowanej aktywacji układu dopełniacza [24].

MAC - kompleks atakujący błonę; PS - fosfatydyloseryna; Hb - hemoglobina; Fe - żelazo; NO - tlenek azotu; RBC -krwinka czerwona (erytrocyt).

2.3. ROZPOZNIANIE NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Prawidłowa diagnoza nocnej napadowej hemoglobinurii zajmuje średnio blisko 2 lata, co spowodowane jest rzadkością występowania tej choroby i różnorodnością jej objawów [19]. Ponad jedna trzecia pacjentów zgłosiła, że otrzymała diagnozę po ponad 2 latach od wystąpienia objawów; w niektórych przypadkach zajęło to ponad 5 lat [19], [20]. Pacjenci najczęściej zwracają się o pomoc medyczną do lekarza pierwszego kontaktu w przypadku pojawienia się zmęczenia, nadmiernego osłabienia lub ciemnego moczu. Inne często zgłaszane dolegliwości pacjentów to trudności w oddychaniu (duszność) oraz ból brzucha lub pleców. Chociaż większość pacjentów (54%) konsultowała się z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej, znaczna ich część (około 15%) udaje się na oddział ratunkowy w celu uzyskania pomocy. Tylko jedna trzecia z pacjentów szukających pomocy w leczeniu ich objawów zostaje później skierowana do hematologa. Należy podkreślić fakt, że znaczne opóźnienie w diagnozie może przyczynić się do zwiększenia śmiertelności pacjentów [19].

Pacjenci powinni być poddani badaniom przesiewowym w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii, jeśli występuje u nich:

- hemoliza i posiadają ujemny wynik BTA – bezpośredniego testu antyglobulinowego (może to współistnieć z hemoglobinurią lub hemosyderinurią, neutropenią lub małopłytkowością, niewydolnością nerek, zmęczeniem, dusznością, bólem jamy brzusznej, dysfagią, zaburzeniami erekcji, zakrzepicą żylną lub tętniczą);

- dysfunkcja szpiku kostnego (zespół mielodysplastyczny [MDS], hipoplazja szpiku, niewyjaśniona cytopenia) z towarzyszącymi cechami hemolizy, niedoborem żelaza, opornością na leczenie, niewyjaśnioną zakrzepicą;
- anemia aplastyczna (wszystkich pacjentów z AA przesiewowo bada się w kierunku PNH);
- niewyjaśniona zakrzepica żylna lub tętnicza w przypadku młodego wieku pacjentów lub nietypowej jej lokalizacji, może temu towarzyszyć hemoliza, cytopenia, nieadekwatna odpowiedź na terapię przeciwwkrzepliwą [24].

Chorobę można rozpoznać na podstawie dokładnej oceny klinicznej biorąc pod uwagę szczegółową historię pacjenta i wykonując szereg specjalistycznych testów. Jako główne badanie diagnostyczne wymienia się cytometrię przepływową [25]. Najważniejsze badania wykonywane podczas rozpoznawania i klasyfikacji choroby opisano poniżej.

2.3.1. Cytometria przepływowa

Badanie metodą cytometrii przepływowej stanowi „złoty standard” w diagnostyce nocnej napadowej hemoglobinurii. Jest to najbardziej czuły i wiarygodny test diagnostyczny, który wykonuje się za pomocą przeciwciał monoklonalnych skierowanych do różnych białek połączonych z błoną komórkową poprzez kotwice GPI oraz odczynnik FLAER. Najczęściej ocenianym białkiem jest CD59 z uwagi na jego obecność we wszystkich prawidłowych liniach krwiotwórczych [11], [12], [23]. Cytometria przepływowa umożliwia zarówno identyfikację defektywnych komórek, jak również ocenę wielkości klonu z defektem PNH (cPNH), czyli niepowstałych potomnych komórek krwiotwórczych szpiku pozbawionych GPI [25]. Badanie pozwala również na ocenę stopnia niedoboru GPI na komórkach. Na tej podstawie erytrocyty są dzielone na 3 typy:

- a) z normalną ekspresją białek powierzchniowych wymagających kotwicy GPI;
- b) z obniżoną ekspresją (o ok. 10 proc.), o zwiększonej wrażliwości na układ dopełniacza;
- c) z brakiem ekspresji, bardzo wrażliwe na lizę [22].

2.3.2. Badania laboratoryjne markerów hemolizy

Markerami, które mogą wskazywać na hemolizę, czyli rozpad erytrocytów są: nagłe zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby retikulocytów, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej, zmniejszenie stężenia haptoglobiny, hiperbilirubinemia, zwiększenie stężenia ferrytyny, hemoglobinuria i hemosydenuria. Ich oznaczenie jest istotne podczas diagnostyki i klasyfikacji PNH. Charakterystyczny jest ujemny wynik testu Coombsa, który różnicuje chorych na nocną napadową hemoglobinurię z pacjentami cierpiącymi na autoimmunizacyjną niedokrwistość hemolityczną [22].

2.3.3. Rozmaz krwi obwodowej i analiza szpiku kostnego

W zależności od kategorii nocnej napadowej hemoglobinurii w rozmazie krwi obwodowej i szpiku kostnego będą uwidocznione różne nieprawidłowości. Mogą one dotyczyć kształtu erytrocytów, odsetka retikulocytów, wybarwienia oraz obecności erytroblastów. W analizie szpiku kostnego w zespołach mielodysplastycznych

charakterystyczny jest bogatokomórkowy obraz szpiku, a w przypadku anemii aplastycznej ubogokomórkowy [22].

2.3.4. Badania genetyczne

Potwierdzeniem diagnozy jest stwierdzenie mutacji PIGA w badaniach genetycznych, jednak te badania nie są wykonywane rutynowo [22].

2.4. KLASYFIKACJA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

W zależności od manifestacji klinicznej choroby wyróżnia się trzy kategorie nocnej napadowej hemoglobinurii: klasyczną, ze współistniejącą chorobą szpiku kostnego oraz subkliniczną [8].

2.4.1. Klasyczna nocna napadowa hemoglobinuria

Pacjenci z klasyczną nocną napadową hemoglobinurią mają objawy chorobowe wskazujące na hemolizę wewnątrznaczyniową, takie jak podwyższona liczba retikulocytów (nie DOJRZAŁYCH krwinek czerwonych), nieprawidłowo wysokie stężenie LDH i bilirubiny pośredniej oraz nieprawidłowo niskie stężenie haptoglobiny w surowicy. Pacjenci ci nie mają powiązanej niewydolności szpiku kostnego. Skład komórkowy szpiku wykazuje nieprawidłowo wysoką liczbę DOJRZAŁYCH krwinek czerwonych (rozrost erytroidalny) i prawidłową lub prawie prawidłową morfologię, ale bez nieprawidłowości chromosomalnych. Pacjenci z klasyczną PNH mają zazwyczaj > 50% granulocytów z niedoborem białka zakotwiczonego przez GPI (ang. *GPI-anchored protein*, GPI-AP) [8].

2.4.2. Nocna napadowa hemoglobinuria ze współistniejącą chorobą szpiku kostnego

W tej kategorii pacjenci mają historię związaną z chorobą szpiku kostnego. Badania do analizy zmian szpiku kostnego i chromosomów są wykorzystywane do określenia, czy choroba wystąpiła w związku z niedokrwistością aplastyczną, zespołem mielodysplastycznym (MDS) lub inną mielopatią (tj. zwłóknieniem szpiku). Identyfikacja nieprawidłowości kariotypu, które są typowe dla konkretnego zaburzenia szpiku kostnego, przyczynia się do dalszej diagnozy (tj. nieprawidłowości chromosomów 5q, 7 i 20q są związane z MDS). Wielkość klonu granulocytów z niedoborem GPI-AP wynosi zwykle < 50% [8].

2.4.3. Subkliniczna nocna napadowa hemoglobinuria

W tej kategorii znajdują się bezobjawowi pacjenci, u których nie ma klinicznych ani laboratoryjnych dowodów hemolizy. Małe klony PNH, określone przez populacje komórek krwiotwórczych z niedoborem GPI-AP (eryocyty krwi obwodowej, granulocyty lub oba), są wykrywane za pomocą bardzo czułego badania cytometrii przepływowej. Subkliniczne PNH obserwuje się w powiązaniu z zespołami niewydolności szpiku kostnego, zwłaszcza niedokrwistością aplastyczną i oporną na leczenie niedokrwistością-MDS. Wielkość klonu granulocytów z niedoborem GPI-AP u tych pacjentów wynosi < 10% [8].

2.5. OBRAZ KLINICZNY NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

2.5.1. Hemoliza

Hemoliza to zjawisko pęknięcia krwinek czerwonych, w wyniku którego uwalnia się ich zawartość komórkowa do otaczającego środowiska. W przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii dochodzi do hemolizy zewnątrznaczyniowej – liza komórek zachodzi w krążeniu oraz wewnątrznaczyniowej – niszczenie czerwonych krwinek ma miejsce poza krążeniem, najczęściej w śledzionie lub wątrobie. Hemoliza 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 nocną napadową hemoglobinurią doświadczają również przewlekłej hemolizy podstawowej, która z niejasnych powodów nasila się podczas snu [5], [11]. W wyniku hemolizy wzrasta poziom krążącego enzymu – dehydrogenazy mleczanowej (LDH). LDH jest uwalniana tylko w przypadku uszkodzenia komórek lub tkanek, a czerwone krwinki zawierają ten enzym. Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej w surowicy jest czułą miarą hemolizy; stężenie LDH jest zwykle podwyższone, co wykorzystywane jest zarówno jako narzędzie diagnostyczne, jak i do monitorowania ciężkości hemolizy [14].

W przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii może również dojść do wystąpienia przełomu hemolitycznego (ang. *breakthrough hemolysis*, BTH) powiązanego ze zwiększoną aktywnością dopełniacza, objawiającego się przetrwałą lub postępującą niedokrwistością. Przełom może być wynikiem infekcji, zabiegu chirurgicznego, ciąży lub innych czynników; jeśli BTH pojawia się pod koniec cyklu dawkowania inhibitora składowej C5 dopełniacza, należy rozważyć zwiększenie dawki leczenia [15], [24], [46].

2.5.2. Anemia / niedokrwistość

Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią cierpią na anemię jako skutek hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej. Niedokrwistość w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii charakteryzuje się niskim poziomem granulocytów i trombocytów, małą liczbą retikulocytów oraz niewielkim wzrostem poziomu dehydrogenazy mleczanowej lub jego brakiem [11], [56].

2.5.3. Zmęczenie i hemoglobinuria

Zmęczenie stanowi główny objaw wśród pacjentów z PNH i jest najbardziej widoczne podczas epizodu hemolizy. Hemoglobinuria występuje u prawie 50% pacjentów. Zarówno zmęczenie, jak i hemoglobinuria mogą się nasilać podczas infekcji, ćwiczeń, ciąży lub po nadmiernym spożyciu alkoholu [5].

2.5.4. Toksyczność względem nerek

Rozpad krwinek czerwonych uwalnia do surowicy wolną hemoglobinę, która jest toksyczna dla nerek i może skutkować wystąpieniem przewlekłej choroby nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD). Stąd niewydolność nerek jest źródłem zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z PNH [15], [16], [24].

2.5.5. Dystonia mięśni gładkich

Innym skutkiem uwalniania wolnej hemoglobiny jest spadek poziomu tlenu azotu (NO), który jest istotny dla regulacji komórek mięśni gładkich. Brak lub mniejsze ilości NO mogą w konsekwencji powodować skurcze żołądkowo-jelitowe, bóle brzucha, trudności w połykaniu, zwężenie naczyń krwionośnych, nadciśnienie płucne i układowe oraz zaburzenia erekcji [17].

2.5.6. Zakrzepica

Zakrzepica występuje u około 40% pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią i jest istotnym źródłem zachorowalności i śmiertelności. W przypadku pacjentów nieleczonych jest powodem do 50% zgonów. Najczęściej występuje zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda-Chiari), żył jamy brzusznej (żyły wrotnej, żyły krezki, żyły śledziony) i mózgu (żył zatoki strzałkowej i jamistej). Ponadto często występują zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zakrzepica skóry. Ryzyko rozwoju zakrzepicy jest skorelowane z odsetkiem klonów PNH i nasileniem hemolizy wewnątrznaczyniowej, która powoduje uwalnianie hemoglobiny i niedobór tlenu azotu, co z kolei aktywuje płytki krwi [5], [17], [18].

2.5.7. Niewydolność szpiku kostnego

Zaburzenia w funkcjonowaniu szpiku są obserwowane u wszystkich pacjentów cierpiących na nocną napadową hemoglobinurię. U niektórych mogą przyjmować postać niedokrwistości aplastycznej, zespołu mielodysplastycznego, czy ostrej białaczki szpikowej [12]. W przeciwieństwie do hemolizy wewnątrznaczyniowej i zakrzepicy, niewydolność szpiku nie jest następstwem somatycznych mutacji PIGA. Niewydolność szpiku kostnego związana z PNH jest niezależnie spowodowana komórkową autoimmunizacją na HSC [5]. U większości chorych obserwuje się cytopenię, 88–94% pacjentów już przy rozpoznaniu choroby ma niedokrwistość, 51–80% trombocytopenię, a 41–72% leukopenię. Obniżenie poziomu powyższych komórek krwi obwodowej nie wynika z ich niszczenia, a z niedostatecznej produkcji [12].

Objawami, które są najczęściej zgłaszane przez pacjentów i wskazują na wysoką aktywność choroby są: u 80% pacjentów zmęczenie, u 63% - bóle głowy, u 38% mężczyzn zaburzenia erekcji oraz bóle jamy brzusznej i problemy w połykaniu. Powyższe objawy wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów cierpiących na nocną napadową hemoglobinurię [24].

2.6. EPIDEMIOLOGIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Nocna napadowa hemoglobinuria to schorzenie, które może być rozpoznane w każdym wieku, ale najczęściej ma to miejsce w przypadku osób młodych. Zapadalność na świecie szacuje się na 1,3 na milion osób/rok [77], przy czym z uwagi na rzadki charakter schorzenia dane dotyczące epidemiologii w Polsce i na świecie są znacznie ograniczone.

Tabela 2. Chorobowość nocnej napadowej hemoglobinurii w Unii Europejskiej [73].

Referencja/ źródło danych	Chorobowość	Ekstrapolowana chorobowość na 10 000 osób z Unii Europejskiej
Hill i wsp. 2006	59 osób w Wielkiej Brytanii w okresie 15 lat	0,15
Schubert i wsp. 2012	Chorobowość w Wielkiej Brytanii i Francji oszacowano na 0,016/10 000	0,016
Griffin i wsp. 2017	15,9 na milion osób w Europie	0,159
Orphanet 2020	Chorobowość oszacowano na 1/80 000 we Francji	0,125

Na podstawie przedstawionych w tabeli powyżej doniesień stwierdzono, że chorobowość nocnej napadowej hemoglobinurii wynosi od 0,005 do 0,1 na 10 000 osób. W raporcie Hansen i wsp. 2020 [100], w którym dane dotyczyły duńskiego krajowego rejestru pacjentów z lat 1977-2016; zgłoszona chorobowość nocnej napadowej hemoglobinurii w Danii w 2015 roku wyniosła 0,104/10 000 osób [100]. W publikacji Richards i wsp. 2021 wzięto pod uwagę dane pacjentów z *Haematological Malignancy Research Network*, kierowanych do badań przesiewowych z szerokim zakresem wskazań klinicznych, w tym PNH [101]. Szacunki współczynnika chorobowości dotyczyły pacjentów z wykrywalnymi klonami PNH we krwi obwodowej i oszacowano na 0,381/10 000 osób. Dość dużą różnicę w szacunkach z tych dwóch badań można w dużej mierze wyjaśnić różnicami w definicjach PNH i metodach ustalania danych. Stwierdzono, że stosując konserwatywne podejście z bardzo szeroką definicją nocnej napadowej hemoglobinurii, chorobowość szacuje się na około 0,4/10 000 osób [73].

Szacunkowa częstość występowania nocnej napadowej hemoglobinurii wynosi 1/770 000 rocznie, a przewidywana częstość występowania w Wielkiej Brytanii wynosi około 1/62 500. Sugeruje się, że wyższa częstotliwość występuje w Azji Południowo-Wschodniej i na Dalekim Wschodzie; mężczyźni i kobiety są w równym stopniu dotknięci PNH [74].

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 [25]. 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 [25].

Od początku 2021 roku do końca II półrocza tego samego roku w związku z wykonywaniem programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)“:

- 6 pacjentów było hospitalizowanych;

- 47 odbyło hospitalizację w trybie jednodniowym;
- 13 przyjęto w trybie ambulatoryjnym;
- 540 kwalifikowano do leczenia w programie lekowym oraz weryfikowano jego skuteczność (dane z programów lekowych B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”; B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (AHUS)” oraz B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)”);
- 1 był hospitalizowany w związku z podaniem leku u pacjenta z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2;
- 56 było diagnozowanych;
- a 59 pacjentów było leczonych ekulizumabem [55].

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaną nocną napadową hemoglobinurią i leczonych ekulizumabem w latach 2008-2021.

Tabela 3. Liczba pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią włączonych do programu lekowego z ekulizumabem [25], [95].

Rok realizacji	Liczba pacjentów z PNH włączonych do programu lekowego z ekulizumabem – dane z NFZ
2018*	21
2019*	25
2020**	11
2021	59
2022	75

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

*pacjenci włączeni do programu lekowego od 04.2018 r.

**liczba pacjentów włączonych do programu lekowego do końca 06.2020 r.

Według danych NFZ od 2018 roku do pierwszej połowy 2020 roku włączono do programu lekowego w sumie 57 osób, 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 [25].

W 2019 roku było 37 pacjentów przyjmujących ekulizumabu w ramach programu lekowego B.96. (stan na wrzesień 2019 roku).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Aktualnie w programie lekowym B.96.

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 Problemu Decyzyjnego (APD).



„Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” ekulizumabem leczonych jest ██████████
██████████
██████████

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia pegcetakoplanem (Aspaveli®) w ramach wnioskowanego wskazania zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

Napadowa nocna hemoglobinuria jako choroba rzadka

Zgodnie z Uchwałą nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich [75], Rozporządzeniem (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. [81], Załącznikiem nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [83] jako choroby rzadkie uważa się schorzenia występujące z częstotnością niższą niż 5 na 10 000 osób w populacji. **Biorąc po uwagę powyżej przedstawione dane epidemiologiczne, nocną napadową hemoglobinurię można klasyfikować jako chorobę rzadką.**

Na platformie Orphanet nocna napadowa hemoglobinuria jest również definiowana jako choroba rzadka [73]. Istotne jest podkreślenie faktu, że zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [75].

2.7. OBCIĄŻENIE CHOROBA I ROKOWANIE PACJENTÓW Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIA

Ociążenie chorobą

Śmiertelność

U pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią o znanej przyczynie zgonu, głównym źródłem śmiertelności jest choroba zakrzepowo-zatorowa odpowiedzialna za od 40% do 67% zgonów [27]. Kolejnym istotnym źródłem śmiertelności jest niewydolność nerek, która odpowiada za 8–18% zgonów [15]. Na podstawie danych z Międzynarodowego Rejestru nocnej napadowej hemoglobinurii niewydolność szpiku kostnego jest najczęstszą przyczyną zgonu spełniających kryteria diagnostyczne zarówno dla PNH i AA (11,7%) [5].

Ociążenie chorobą u nieleczonych pacjentów

Nocna napadowa hemoglobinuria wiąże się z dużym obciążeniem chorobą, o czym świadczy odsetek pacjentów, którzy doświadczają wysokiej aktywności choroby, poważnych niepożądanych zdarzeń naczyniowych, zdarzeń zakrzepowych, transfuzji krwinek czerwonych i upośledzonej czynności nerek, jeśli nie są oni leczeni [28]. Nieleczona niedokrwistość może powodować niewydolność wielonarządową - między

innymi niewydolność serca, dusznicę bolesną, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia funkcji poznawczych i niewydolność nerek [29], [30]. Objawem choroby jest również anemia, którą często leczy się poprzez transfuzje czerwonych krwinek. Jest to proces czasochłonny i mogący powodować przeładowanie żelazem, co może prowadzić do postępującego uszkodzenia wątroby, serca i układu hormonalnego [31], [32]. Ponad 80% pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią zgłasza zmęczenie, które może skutkować utratą niezależności, zmniejszoną aktywnością fizyczną i pogorszeniem funkcjonowania, jeśli nie jest leczone [5], [27], [28], [33]. Nieleczona PNH ma klinicznie istotny wpływ na jakość życia wszystkich pacjentów [34], [27], [35].

Obciążenie społeczne i ekonomiczne choroba

W kluczowym badaniu porównującym terapię pegcetakoplanem i ekulizumabem o akronimie PEGASUS oszacowano, że koszty uzyskania dobrej lub dobrej do pełnej odpowiedzi na leczenie były niższe u pacjentów leczonych pegcetakoplanem niż u pacjentów leczonych ekulizumabem, zgodnie z kategoriami odpowiedzi hematologicznej opartymi na konsensusie *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Średni koszt na leczonego pacjenta w tym badaniu wyniósł 182 762\$ (z dawką nasycającą inhibitora C5) i 176 504\$ w ciągu 16 tygodni odpowiednio dla pegcetakoplanu i ekulizumabu [76].

Istotne wydaje się być również zagadnienie wpływu nocnej napadowej hemoglobinurii na zatrudnienie pacjenta, co poddano ocenie w przypadku pacjentów w wieku 18-59 lat. Osiedziesięciu ośmiu z 506 pacjentów (17,4%) zgłosiło ta chorobę jako powód, dla którego albo nie pracowali, albo pracowali mniej (np. w niepełnym wymiarze godzin, a nie w pełnym wymiarze godzin). Spośród 312 pracowników zatrudnionych w pełnym lub niepełnym wymiarze czasu pracy 82 (26,3%) zaprzestało pracy z powodu choroby [27].

Rokowanie

Nocna napadowa hemoglobinuria to choroba rozpoznawana jest niezależnie od wieku. Mediana wieku pacjenta przy diagnozie wynosi 30-35 lat. Choroba w równym stopniu dotyka mężczyzn i kobiety. Szacowane 5-letnie przeżycie pacjentów wzrosło z poziomu 66,8% (brak leczenia ekulizumabem) do 95,5% (po wdrożeniu terapii ekulizumabem) [25]. Pomimo najlepszego leczenia wspomagającego w ciągu 5 lat od rozpoznania nocnej napadowej hemoglobinurii umiera 35% pacjentów, najczęściej przyczyną zgonu są powikłania zakrzepowe [99].

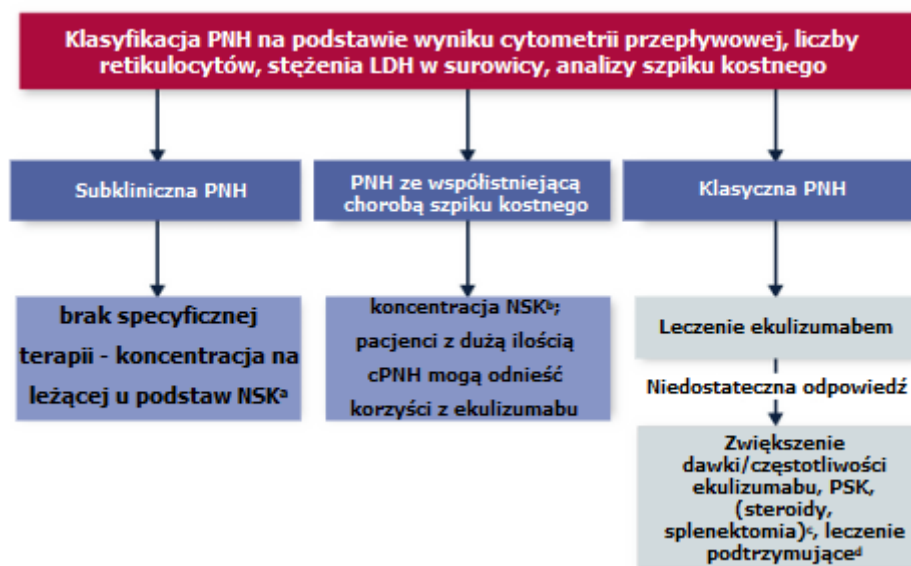
Jakość życia u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią

Zgłaszane przez pacjentów oceny w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i FACIT-F wykazały, że w porównaniu z pacjentami bez zakrzepicy w wywiadzie, pacjenci z wcześniejszą trombocytopenią mieli istotnie statystycznie ($p < 0,05$) gorszy ogólny stan zdrowia i jakość życia, sprawność fizyczną oraz funkcjonowanie społeczne i znacznie większe zmęczenie. Statystycznie istotnie niższe wyniki oceny jakości życia dla wszystkich domen kwestionariusza EORTC zgłaszali pacjenci, którzy mieli kliniczne objawy bólu brzucha, bólu w klatce piersiowej, splątania, dysfagii, duszności, zaburzeń erekcji, zmęczenia, bólu głowy, hemoglobinurii lub żółtaczkę twardówki w ciągu sześciu miesięcy przed wypełnieniem kwestionariusza wyjściowego w porównaniu z pacjentami, którzy

nie doświadczyli tych objawów. W ciągu sześciu miesięcy przed wypełnieniem kwestionariusza wyjściowego 194 z 856 pacjentów (22,7%) zgłosiło hospitalizację z powodu nocnej napadowej hemoglobinurii. Pacjenci byli znacznie bardziej narażeni na hospitalizację, jeśli mieli historię zakrzepicy lub doświadczyli samodzielnego zgłaszania objawów związanych z PNH tj. żółtaczka twardówki, ból w klatce piersiowej, dysfagia, ból brzucha, hemoglobinuria, duszność lub zmęczenie w ciągu ostatnich sześciu miesięcy [27].

2.8. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Na wybór opcji terapeutycznej wpływają: kategoria choroby oraz nasilenie jej objawów. Jeśli choroba przebiega z dominującą niewydolnością szpiku bez cech hemolizy, a wielkość klonu wynosi <10%, postępowanie skupia się na cytopeniach. W przypadku anemii aplastycznej współistniejącej z nocną napadową hemoglobinurią stosuje się immunoablację, immunosupresję, analogi trombopoetyny lub przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Uzasadnione jest jednoczesne lub sekwencyjne blokowanie układu dopełniacza i zastosowanie immunoablacji, jeśli w przebiegu choroby występuje niewydolność szpiku o pochodzeniu immunologicznym wraz z cechami hemolizy. W przypadku klasycznej PNH stosuje się inhibitory dopełniacza w celu zapobiegania powikłaniom hemolizy [24].



Rysunek 2. Postępowanie w nocnej napadowej hemoglobinurii. Na podstawie [8].

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; NSK – niewydolność szpiku kostnego; PSK – przeszczep szpiku kostnego.

^a Niektóre, ale nie wszystkie badania sugerują pozytywną odpowiedź na leczenie immunosupresyjne.

^b Przeszczep szpiku kostnego eradykuje klony PNH, zazwyczaj leczenie lekami immunosupresyjnymi nie wpływa na wielkość klonu PNH.

^c Należy rozważyć u pacjentów z klinicznie istotną hemolizą pozanaczyniową spowodowaną opsonizacją C3.

^d Transfuzja, suplementacja erytropoetyną, jeśli jest uzasadniona na podstawie stężenia erytropoetyny w osoczu.

Przeszczep allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych

Obecnie jedyną metodą wyleczenia nocnej napadowej hemoglobinurii jest przeszczep allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych [19]. Ze względu na znaczne wyzwania i zagrożenia, przeszczep szpiku kostnego nie jest opcją terapeutyczną dla większości pacjentów i jest zwykle zalecany pacjentom z ciężką niewydolnością szpiku kostnego, nawracającymi zagrażającymi życiu przypadkami zakrzepicy zatorowej oraz oporną na leczenie niedokrwistością hemolityczną zależną od transfuzji [16], [18].

Leczenie objawowe

Strategia leczenia koncentruje się głównie na radzeniu sobie z różnymi objawami choroby. W tym celu stosuje się poniższe opcje terapeutyczne:

Inhibitory C5

Do tej pory FDA oraz EMA zatwierdziły dwa leki hamujące składową C5 układu dopełniacza – **ekulizumab** i **rawulizumab** [36]-[39]. Ekulizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które podaje się pacjentom we wlewie dożylnym, jest specjalnie zaprojektowane do celowania w białko C5 dopełniacza, zapobiegające w ten sposób jego rozszczepieniu i tworzeniu końcowego kompleksu dopełniacza [36]. Zapobiega to lizie komórek krwi i hemolizie za pośrednictwem dopełniacza. Pacjenci przyjmujący ekulizumab mają zatem poprawioną anemię i poziom hemoglobiny, przez co wymagają rzadszego przetaczania krwi [40]. Wprowadzenie terapii ekulizumabem przyczyniło się do redukcji śmiertelności u pacjentów z PNH [41], [42]. Rawulizumab, podobne do ekulizumabu przeciwciało monoklonalne podawane we wlewie dożylnym, zapewnia takie same korzyści jak ekulizumab (na podstawie wyników badań *non-inferiority*), ale ma czterokrotnie dłuższy okres półtrwania co przekłada się na konieczność rzadszego podawania tego leku i mniejsze obciążenie leczeniem; ekulizumab podaje się dożylnie co 2 tygodnie, rawulizumab natomiast co 8 tygodni [43].

Transfuzja krwi

W zależności od objawów niedokrwistości pacjenci mogą otrzymywać leczenie wspomagające, takie jak transfuzja krwi/erytrocytów. Transfuzje tymczasowo poprawiają hemolizę i podwyższają poziom hemoglobiny, ponieważ przetoczone komórki prezentujące CD59 i CD55 na swojej powierzchni komórkowej są odporne na lizę inicjowaną przez dopełniacz. Wprowadzenie leków immunoterapeutycznych, takich jak ekulizumab i rawulizumab, istotnie zmniejszyło jednak częstość transfuzji w porównaniu z brakiem leczenia [18].

Steroidy

Stosowanie kortykosteroidów w celu poprawy niedokrwistości hemolitycznej jest kontrowersyjne. Są zalecane tylko do krótkotrwałej terapii w objawowej hemolizie pozanacyniowej ze względu na jego znaczne skutki uboczne. Podstawowy mechanizm działania w zapobieganiu hemolizie nie jest jeszcze dobrze poznany [44].

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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Antykoagulanty

W celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy ważną opcją terapeutyczną może być profilaktyczna terapia przeciwzakrzepowa pochodnymi kumaryny i heparyną. W przypadku ostrej zakrzepicy stosuje się terapię przeciwzakrzepową heparyną [44]. Nawet przy zapobiegawczej terapii przeciwzakrzepowej ryzyko trombohemolizy pozostaje wysokie [27].

Suplementacja

Suplementacja kwasem foliowym i witaminą B12 może być stosowana w celu wspomagania zwiększonej erytropoezy w szpiku kostnym. Niedobór kwasu foliowego może towarzyszyć hemolizie, ponieważ organizm próbuje zrekompensować utratę komórek krwi poprzez ich większą produkcję [44].

INTERWENCJE FINANSOWANE W POLSCE W LECZENIU NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. obejmuje ekulizumab, finansowany w ramach programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” [2], [26].

W 2021 roku został złożony wniosek o refundację leku Ultomiris® (rawulizumab); dnia 6 kwietnia 2021 roku Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem”; dnia 7 kwietnia 2021 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” [25], [79], [80].

2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii u pacjentów dorosłych [Tabela 4].

Tabela 4. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych (stan na maj 2022).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
[45]	Brazylia	ABHH – Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular	2020	<p>W konsensusie dotyczącym diagnostyki i leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii postępowanie w PNH podzielono w zależności od klasyfikacji choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klasyczna PNH – ekulizumab; • PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego - ekulizumab może przynieść korzyści; • subkliniczne PNH - brak specyficznej terapii, leczenie zależne od nasilenia niewydolności szpiku kostnego. <p>Jako leczenie objawowe wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • suplementację (żelazem, kwasem foliowym i witaminą B12); • przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych; • antybiotykoterapię (w celu uniknięcia zaostrzenia przełomu hemolitycznego spowodowanego przez infekcje bakteryjne); • GKS (w celu zmniejszenia nasilenia i czasu trwania przełomu hemolitycznego); • terapia immunosupresyjna (stwierdzona PNH/AA i niewydolność szpiku kostnego, nie jest wskazana w leczeniu przełomów hemolitycznych i aktywności hemolizy). <p>Ekulizumab jest rekomendowany u pacjentów, którzy mają charakterystyczne objawy dla PNH, hemolizę i zakrzepicę powiązaną z PNH lub powikłania hemolizy (dysfunkcję nerek oraz nadciśnienie płucne). Leczenie ekulizumabem powinno być rozważone niezależnie od liczebności klonu z defektem PNH oraz potrzeby przetoczeń. W przypadku wystąpienia oznak nasilenia hemolizy należy rozważyć skrócenie odstępu czasowego (do 12 dni) między podawaniem leku lub zwiększenie dawki ekulizumabu (do 1200 mg).</p> <p>Rawulizumab ma podobną skuteczność do ekulizumabu przy porównywalnym bezpieczeństwie. Ma dłuższy biologiczny okres półtrwania i podawany jest co 8 tygodni. Na czas wydania konsensusu jest na etapie klinicznym. Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych</p> <p>Pomimo faktu, że allo-HSCT jest metodą wyleczenia PNH, ogranicza się na ogół do najczęściej dotkniętych pacjentów ze względu na znaczną chorobowość i śmiertelność. Kandydaci do allo-HSCT zazwyczaj obejmują osoby z chorobą zagrażającą życiu: ciężka postać anemii aplastycznej (AA) z dostępną dawką dopasowaną pod względem HLA; niektóre zespoły mielodysplastyczne wysokiego ryzyka; powikłania PNH nieodpowiadające na ekulizumab lub brak dostępności ekulizumabu. Ta decyzja powinna zostać omówiona i udostępniona każdemu potencjalnemu kandydatowi, przy udziale klinicysty posiadającego doświadczenie w zarządzaniu PNH.</p>
[46]	Kanada	CPNHN - Canadian PNH Network	2018	<p>Terapię ekulizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozpocząć u chorych z liczebnością klonu z defektem PNH >10%, że znaczącą objawową niedokrwistością i hemolizą wewnątrznaczyniową, zakrzepicą, niewydolnością nerek i płuc, nadciśnieniem płucnym, bólem brzucha lub dysfagią, które wymagają przyjęcia lub analgezji opioidowej; • razem z terapią immunosupresyjną stosuje się w sytuacjach, gdy jest to wskazane;

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<ul style="list-style-type: none"> • należy poprzedzić szczepieniem przeciwko meningokokom i należy się doszczepiać co 3-5 lat w trakcie terapii, jeśli wystąpi poszczepienna przełomowa hemoliza należy podać dodatkową dawkę ekulizumabu lub przetoczyć kkc (koncentrat krwinek czerwonych); • należy rozpocząć wraz z antybiotykoterapią w przypadku, jeśli ma być podany wcześniej niż dwa tygodnie po podaniu szczepionki; • należy prowadzić razem z długoterminową antybiotykoterapią przeciwko meningokokom, jeśli nie występują przeciwwskazania; • należy kontynuować w ciąży tylko, jeśli stwierdzono przewagę korzyści nad ryzykiem stosowania ekulizumabu; • w przypadku wystąpienia hemolizy zewnątrznaczyniowej należy wykonać splenektomię lub wdrożyć terapię GKS. <p>Allo-HSCT jest rekomendowane u pacjentów z ciężką AA i obecnością klonu z defektem PNH według praktyki w przypadku ciężkiej AA oraz u pacjentów ze stwierdzonym MDS lub białaczką.</p> <p>Przetrwiała lub postępująca niedokrwistość u pacjenta z PNH leczonego ekulizumabem może wskazywać na przełom hemolityczny (BTH) z powodu niewystarczającej supresji końcowej fazy dopełniacza. Wytyczne sugerują, że w przypadku wystąpienia BTH należy monitorować przyczynę i schemat jego występowania. W sytuacji wystąpienia izolowanych przypadków przełomu hemolitycznego zmiana dawkowania ekulizumabu nie jest konieczna. Regularny przełom hemolityczny należy opanować przez zwiększenie dawki ekulizumabu lub skrócenie czasu między podaniami leku. Wytyczne sugerują, aby hemoliza pozanaczyniowa, która może wystąpić u pacjentów otrzymujących ekulizumab była identyfikowana przez nowo dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego (C3d+). Można rozważyć leczenie kortykosteroidami lub splenektomię, ale należy dokładnie rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z obu metod.</p>
[47]	USA	NORD - National Organization for Rare Disorder	2019	<p>Jako leczenie objawowe wytyczne wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • suplementację kwasem foliowym i żelazem; • zastosowanie GKS (prednizonu) w celu spowolnienia tempa rozpadu erytrocytów, terapia nie jest zalecana dla wszystkich pacjentów, z uwagi na to, że może wywołać poważne skutki uboczne, nie jest wskazane długotrwałe leczenie za pomocą GKS; • wdrożenie terapii przeciwzakrzepowej -można ją stosować długoterminowo, także w przypadku pacjentów z PNH oraz zespołem Budd-Chiariego, terapia wymaga ścisłej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych (w tym krwotoków); • terapię immunosupresyjną, która może być korzystna w przypadku PNH razem z niewydolnością szpiku kostnego; • przetoczenie kkc, • zastosowanie erytropoetyny, która jest w stanie zmniejszyć zapotrzebowanie na kkc; • terapię czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów w przypadku pacjentów, którzy mają niski poziom białych krwinek, • w celu złagodzenia objawów anemii - androgeny (danazol). <p>Ekulizumab i rawulizumab to leki zatrzymujące rozpad czerwonych krwinek i mogące zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy oraz wpłynąć na poprawę ogólnej jakości życia. Rawulizumab to lek podawany co 8 tygodni, a ekulizumab co 2</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>tygodnie. Należy podkreślić konieczność szczepienia przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem terapii powyższymi lekami.</p> <p>Allo-HSCT jest sposobem na wyeliminowanie wadliwych macierzystych komórek PNH i jest w stanie wyleczyć chorobę. Zarówno allo-HSCT, jak i przeszczep szpiku kostnego są wskazane u pacjentów z poważnymi powikłaniami – ciężką niewydolnością szpiku kostnego lub powtarzającym się tworzeniem zakrzepów.</p>
[48]	Niemcy	DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hematologie und medizinische Onkologie	2022	<p><u>Jako terapie wspomagającą w wytycznych wymienia się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przetoczenie kkc; • suplementację kwasem foliowym, ewentualnie witaminą B12; • kontrolowaną suplementację żelazem; • wczesną i konsekwentną antybiotykoterapię w przypadku wystąpienia zakażeń bakteryjnych; • wystarczające nawodnienie w kontekście krytycznej hemolizy; • leczenie antykoagulacyjne; • terapię immunosupresyjną. <p>Jako terapię leczniczą wytyczne podkreślają rolę allo-HSCT w przypadku PNH współistniejącej z ciężką niedokrwistością aplastyczną. Jednak przeszczep ten wiąże się ze znaczną chorobowością i śmiertelnością. Długoterminowe przeżycie wynosi 50% - 60%.</p> <p><u>Hamowanie składowej C5 dopełniacza przez ekulizumab lub rawulizumab</u> Humanizowane przeciwciała monoklonalne, ekulizumab lub rawulizumab wiążą czynnik C5 dopełniacza, zapobiegają jego rozszczepieniu na fragmenty C5a i C5b, a tym samym blokują późniejsze tworzenie końcowego kompleksu dopełniacza. W przypadku leczenia tymi lekami konieczne jest jednoczesne szczepienie przeciwko meningokokom. Ekulizumab należy stosować przede wszystkim w przypadku powikłań, takich jak konieczność przetoczeń krwi z powodu hemolizy, po wystąpieniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, niewydolności nerek związanej z PNH i innych poważnych objawów związanych z PNH. Rawulizumab od 2019 został zatwierdzony do leczenia hemolizy u pacjentów z PNH, jeśli jeden lub więcej objawów klinicznych wskazuje na wysoką aktywność choroby, a u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po co najmniej 6 miesiącach leczenia ekulizumabem.</p> <p><u>Inhibitory składowej C3 dopełniacza C3 lub jego wzmacniacze</u> Pegcetakoplan jest bezpośrednim inhibitorem C3 i C3b. W badaniu III fazy był wyraźnie lepszy od ekulizumabu u pacjentów z PNH z objawami hemolizy mierzonymi na podstawie istotnej retikulocytozy, którzy mieli niedokrwistość (hemoglobina < 10,5 g/dL) w trakcie leczenia ekulizumabem. Pegcetakoplan okazał się lepszy w zakresie poprawy niedokrwistości, braku przetoczeń, a także w odniesieniu do jakości życia pacjentów. EMA zatwierdziła pegcetakoplan w przypadku pacjentów, którzy byli poddani inhibicji składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 3 miesiące i mieli objawową niedokrwistość, która rozwinęła się z powodu hemolizy pozanaczyniowej. Kryteria rozpoznania hemolizy pozanaczyniowej podczas aktywnej blokady C5 opierają się na widocznej retikulocytozie, tylko nieznacznie podwyższonym poziomie LDH ($\leq 1,5$-</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				krotność górnej granicy normy) oraz wzroście bilirubiny. Należy jednak wykluczyć nowo powstałą niewydolność szpiku.

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; GSK – glikokortykosteroidy; AA – anemia aplastyczna; kkc – koncentrat krwinek czerwonych; allo-HSCT - przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych; EMA - European Medicines Agency (Europejska Agencja Leków); HLA - ludzkie antygeny leukocytarne; BTH – przełom hemolityczny

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Analizowana interwencja Aspaveli® (pegcetakoplan) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące został wymieniony w niemieckich wytycznych *Deutsche Gesellschaft für hematologie und medizinische onkologie* (DGHO) z 2022 roku [48]. Brak bezpośredniego wskazania pegcetakoplanu w przeważającej części wytycznych wynikać może z faktu, iż w większości zostały one wydane przed pierwszym dopuszczeniem go do stosowania w praktyce klinicznej w danym wskazaniu (tj. przed majem 2021 roku [dopuszczenie przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration, FDA*] [49]).

Wymienione wytyczne kliniczne podkreślają rolę objawowego leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii polegającego na zastosowaniu suplementacji kwasem foliowym, żelazem, witaminą B12; wdrożeniu terapii GKS; antybiotykoterapii, leczenia przeciwzakrzepowego; w niektórych przypadkach terapii immunosupresyjnej oraz przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek. We wszystkich wytycznych zalecana jest terapia inhibitorem składowej C5 dopełniacza – ekulizumabem w przypadku objawowej nocnej napadowej hemoglobinurii. W nowszych wytycznych wspomniany jest również kolejny lek z tej grupy – rawulizumab [45], [46], [47], [48].

Podczas terapii ekulizumabem, w przypadku wystąpienia oznak nasilenia hemolizy należy rozważyć skrócenie odstępu czasowego między podawaniem leku lub zwiększenie dawki produktu leczniczego [45], [46].

Opisane powyżej wytyczne praktyki klinicznej wskazują przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych jako metodę leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii, **jednak allo-HSCT jest wskazana tylko dla szczególnych grup pacjentów, w tym chorych z ciężką postacią anemii aplastycznej z dostępną dawką dopasowaną pod względem HLA; z niektórymi zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka; z powikłaniami PNH nieodpowiadającymi na terapię ekulizumabem lub jeśli ekulizumab jest niedostępny [45], [46], [47], [48].**

Podsumowując, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące rekomendowane jest zastosowanie inhibitora składowej C3 – pegcetakoplanu [48]. **Inhibitory C5 (w tym ekulizumab i rawulizumab) są rekomendowane niezależnie od statusu niedokrwistości u pacjentów [45], [46], [47], [48].**

3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

Inhibitory dopełniacza są jedynymi metodami leczenia hemolizy w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii

U pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, hemoliza w znacznym stopniu przyczynia się do niedokrwistości, a leczenie jej jest wskazane z kilku powodów:

- pacjenci z przewlekłą hemolizą, której wynikiem jest zmniejszenie poziomu hemoglobiny, skarżą się na letarg, złe samopoczucie, zmęczenie i utratę dobrego samopoczucia, co znacznie obniża jakość życia;
- istnieją dowody, że przewlekła hemoliza ma negatywny wpływ na czynność nerek;
- dysfagia i impotencja męska w przebiegu PNH wydają się być związane z hemolizą;
- może istnieć korelacja między zakrzepicą a hemolizą;

zatem istotnym aspektem jest leczenie i zapobieganie niedokrwistości [44].

Leczenie podtrzymujące, takie jak kortykosteroidy, jest ograniczone przez niespójne wskaźniki odpowiedzi i niekorzystny profil toksyczności. Nie ma danych eksperymentalnych, które dostarczałyby wiarygodnego wyjaśnienia, dlaczego steroidy powinny łagodzić hemolizę. Suplementacja kwasem foliowym jest zalecana w celu skompensowania zwiększonego wykorzystania związanego ze zwiększoną erytropoezą, która jest konsekwencją hemolizy, ale nie jest stosowana w leczeniu choroby podstawowej. **Ponieważ hemoliza jest konsekwencją cytolizy za pośrednictwem dopełniacza, hamowanie dopełniacza jest logicznym podejściem do leczenia podstawowej hemolizy w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii [44].**

Zmniejszenie nasilenia zmęczenia

Stężenie hemoglobiny może odzwierciedlać stan hemolizy i nasilenie choroby u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. **Spadek poziomu hemoglobiny ma związek z odczuwaniem zmęczenia, które w znaczny sposób wpływa na jakość życia pacjentów. Terapia inhibitorami C5 daje ograniczone korzyści kliniczne, stąd skuteczne leczenie pacjentów pozostaje stanowi aktualnie niezaspokojoną potrzebę zdrowotną populacji z nocną napadową hemoglobinurią [99].**

Inhibitory C5 i brak zapobiegania hemolizie pozanaczyniowej

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 pozanaczyniowej (zewnątrznaczyniowej)**; w przypadku ponad 50% pacjentów leczonych ekulizumabem rozwija się dodatni bezpośredni test antyglobulinowy (C3 dodatni, ale IgG ujemny) w połączeniu z łagodną do umiarkowanej niedokrwistością i podwyższoną liczbą retikulocytów [11], [50]. 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 pozanaczyniowej hemolizy z powodu odkładania się składowej C3d dopełniacza na czerwonych krwinkach u pacjentów leczonych ekulizumabem [11]. **Zatem istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia skutecznej i bezpiecznej terapii, która redukowałaby zarówno hemolizę wewnątrznaczyniową, jak i zewnątrznaczyniową.**

Inhibitory C5 i niedokrwistość oraz uzależnienie od transfuzji:

- w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej stwierdzono, że pomimo leczenia inhibitorem C5, 72% pacjentów (leczonych ekulizumabem przez co najmniej 13 miesięcy przy włączeniu do badania) miało niedokrwistość z poziomem hemoglobiny poniżej 12 g/dL po 48 tygodniowym okresie obserwacji [53];
- pacjenci pomimo leczenia inhibitorami C5 doświadczają wielu objawów, które można powiązać z utrzymującym się pogorszeniem jakości życia tych pacjentów [35], [54];
- w 30 miesiącu długoterminowego badania dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia ekulizumabem około 40% pacjentów pozostawało zależnych od transfuzji [52].

Transfuzje krwi wiążą się z ryzykiem alergicznej lub anafilaktycznej reakcji poprzetoczeniowej, zakażeń, powstawaniem przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym lub innym składnikom krwi oraz wysypkami skórnymi a także mogą powodować przeładowanie żelazem, co może prowadzić do postępującego uszkodzenia wątroby, serca i układu hormonalnego [31], [32], [85]. Dostęp do terapii, która umożliwiłaby redukcję konieczności stosowania leczenia wspomagającego pod postacią transfuzji jest istotny, szczególnie w populacji pacjentów z niedokrwistością w wyniku leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem).

Obciążenie wlewami dożylnymi w porównaniu z wlewami podskórnymi

Stosowany i refundowany w Polsce inhibitor C5 – ekulizumab wymaga podawania 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 [51], [86]. Pegcetakoplan stanowi pierwszą, samodzielną terapię podskórną w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Taki sposób podawania terapii biologicznych jest generalnie preferowany zarówno przez pracowników służby zdrowia, jak i pacjentów; jest prostszy niż podawanie dożylne, zmniejsza koszty opieki zdrowotnej i zużycie zasobów. Samodzielne podawanie również przynosi korzyści dzięki dostępności leczenia w domu, unikaniu potencjalnych barier dostępności, takich jak podróże, oraz znacznego zaangażowania czasowego wymaganego od pacjentów oraz od ich opiekunów w celu dożylnego podawania inhibitorów C5 [86]. **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.**

4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Interwencję wnioskowaną stanowi zastosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji) 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 [1].

Produkt leczniczego Aspaveli® należy do grupy farmakoterapeutycznej leków immunosupresyjnych, selektywnych leków immunosupresyjnych, kod ATC: L04AA54 [1].

Mechanizm działania produktu leczniczego Aspaveli® [1]

Pegcetakoplan jest symetryczną cząsteczką złożoną z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalennie 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 (ang. *membrane attack complex*, 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.

Dawkowanie i sposób podania produktu leczniczego Aspaveli®

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

Pegcetakoplan może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub przez pacjenta, lub opiekuna po odpowiednim poinstruowaniu.

Pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej 1080 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.

Nocna napadowa hemoglobinuria 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 1080 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 1080 mg co trzy dni (np. dzień 1, dzień 4, dzień 7, dzień 10, dzień 13 itd.), jeśli u pacjenta występuje stężenie dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) 2 x powyżej górnej granicy normy. W przypadku zwiększenia dawki należy monitorować stężenie LDH dwa razy na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aspaveli® należy podawać wyłącznie podskórnie za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej. Ten produkt leczniczy może być podawany samodzielnie przez pacjenta. W przypadku rozpoczynania samodzielnego podawania pacjent zostanie poinstruowany przez wykwalifikowaną osobę należącą do personelu medycznego w zakresie technik infuzji, stosowania strzykawkowej pompy infuzyjnej, prowadzenia notatek dotyczących leczenia, rozpoznawania możliwych działań niepożądanych i działań, które w takim przypadku należy podjąć.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Aspaveli® 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 - opracowano na podstawie danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1] oraz opublikowanych wynikach badań [56]

Badanie PEGASUS

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo terapii pegcetakoplanem były oceniane w kluczowym randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy o akronimie PEGASUS, w którym badano dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, którzy otrzymywali leczenie ekulizumabem, ale nadal mieli poziom hemoglobiny <10,5 g/dL; w badaniu porównywano dwie grupy pacjentów, pierwszą leczoną pegcetakoplanem i drugą – ekulizumabem [56] oraz w otwartym, prospektywnym, nierandomizowanym, badaniu I fazy o akronimie PHARAOH, w którym badano w czterech grupach pacjentów cztery różne dawki pegcetakoplanu [57].

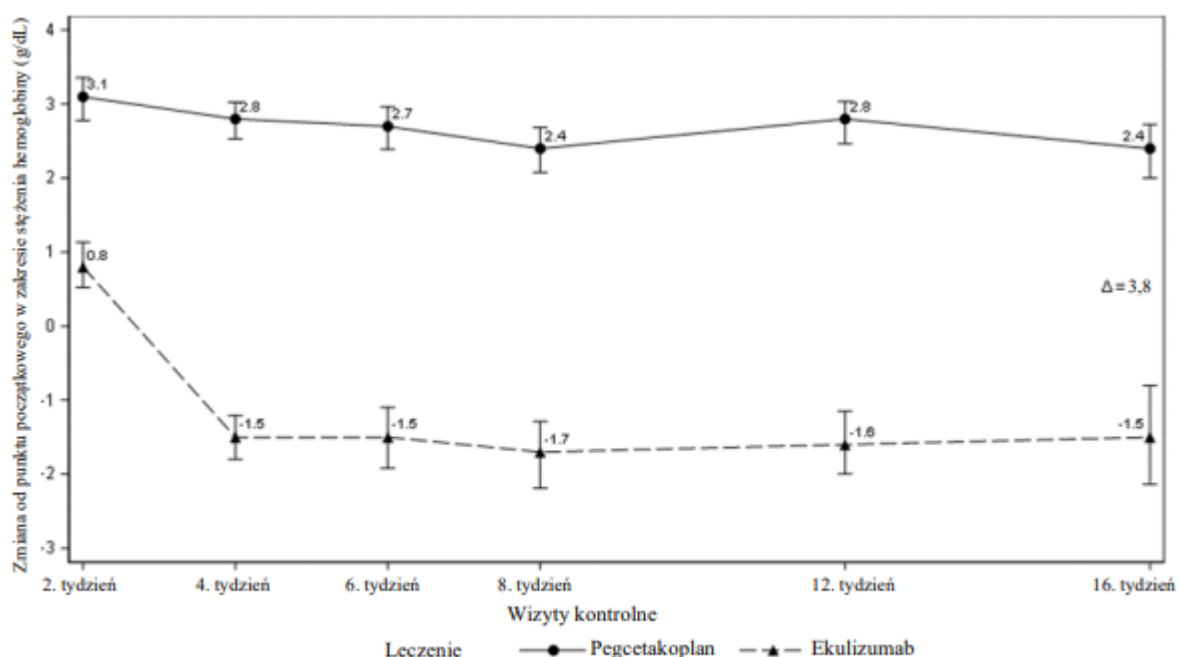
W badaniu PEGASUS dawka pegcetakoplanu wynosiła 1080 mg dwa razy na tydzień. Kwalifikujący się pacjenci rozpoczęli badanie od trwającego 4 tygodnie okresu wstępnego, podczas którego otrzymywali produkt leczniczy pegcetakoplan razem z aktualną dawką ekulizumabu. Następnie pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej 1080 mg pegcetakoplanu dwa razy na tydzień lub do grupy otrzymującej aktualną dawkę ekulizumabu podczas trwającej 16 tygodni fazy badania prowadzonej z grupą kontrolną i randomizacją (ang.

randomized controlled period, RCP). W razie konieczności dawkowanie produktu leczniczego Aspaveli® można było dostosować do 1080 mg co 3 dni [56].

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła zmiana stężenia hemoglobiny od punktu początkowego do 16 tygodnia (podczas fazy RCP badania). Punkt początkowy zdefiniowano jako średnią pomiarów wykonanych przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (na początku okresu wstępnego). Jako kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności zdefiniowano unikanie przetoczeń (odsetek pacjentów, którzy nie wymagali transfuzji podczas fazy RCP badania), zmianę od punktu początkowego do 16 tygodnia w zakresie bezwzględnej liczby retikulocytów (ang. *absolute reticulocyte count, ARC*), stężenia dehydrogenazy mleczanowej i wyniku na skali zmęczenia FACIT.

W okresie wstępnym włączono łącznie 80 pacjentów. Trwającą 16 tygodni fazę RCP badania ukończyło 38/41 pacjentów w grupie pegcetakoplanu i 39/39 pacjentów w grupie otrzymującej ekulizumab. Trzech pacjentów z grupy pegcetakoplanu przerwało stosowanie badanego leczenia z uwagi na wystąpienie hemolizy. Pacjenci, którzy ukończyli fazę randomizowaną wzięli udział w trwającym 32 tygodnie badaniu otwartym. U dwóch spośród 41 pacjentów w grupie otrzymującej pegcetakoplan konieczne było dostosowanie dawki do 1080 mg leku podawanego co 3 dni [56].

Pegcetakoplan był istotnie bardziej skuteczny względem ekulizumabu pod względem zmiany stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej, mierzonej w 16 tygodniu badania, co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania. 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 [56].



Wykres 1. Skorygowana średnia zmiana stężenia hemoglobiny (g/dL) od punktu początkowego do 16 tygodnia [1].

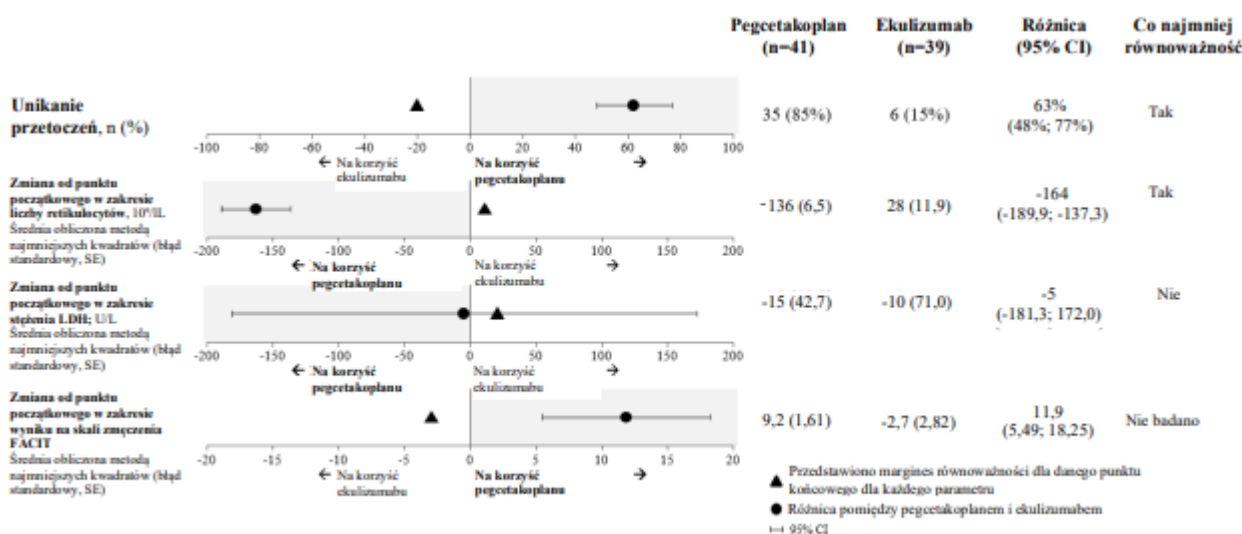
Co najmniej równoważność w zakresie kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wykazano dla uniknięcia przetoczenia krwi i zmiany bezwzględnej liczby retikulocytów względem punktu początkowego. Co najmniej równoważności nie wykazano dla zmiany stężenia dehydrogenazy mleczanowej względem punktu początkowego [56].

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%) ($p < 0,001$) [56].

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 $28 \pm 12 \times 10^9$).

Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej w poziomie dehydrogenazy mleczanowej wyniosła -15 ± 43 U/l w grupie pegcetakoplanu oraz -10 ± 71 U/l w grupie ekulizumabu. U 71% pacjentów leczonych pegcetakoplanem w porównaniu do 15% u pacjentów leczonych ekulizumabem poziom LDH uległ normalizacji [56].

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; 73% chorych z grupy leczonej pegcetakoplanem osiągnęło poprawę w wynikach kwestionariusza FACIT-F [56].



Wykres 2. Analiza kluczowych drugorzędowych punktów końcowych [1].

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 napadawą hemoglobinuria z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [56]. Lek ten wpływa zarówno na hamowanie hemolizy zewnątrznaczyniowej, jak i wewnątrznaczyniowej, będącymi przyczyną wystąpienia kluczowych objawów choroby. Wyniki porównania z ekulizumabem wskazują, że analizowana interwencja wykazywała przewagę nad komparatorem w zakresie zwiększenia stężenia hemoglobiny oraz odnośnie redukcji uczucia zmęczenia. Pegcetakoplan redukował również konieczność przeprowadzenia zabiegu 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 nie wymuszają przerwania terapii [56].

W badaniu PHARAOH pacjentów przydzielano do jednej z czterech kohort z różnym dawkowaniem pegcetakoplanu: kohorta 1 - pierwsza dawka 25 mg, powtarzana dawka 5 mg/dobę; kohorta 2 - pierwsza dawka 50 mg, powtarzana dawka 30 mg/dobę; kohorta 3 - dawka wielokrotna 180 mg/dobę; kohorta 4 - dawka wielokrotna 270 mg/dobę. W przypadku pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę pegcetakoplanu zaobserwowano korzyść kliniczną wynikającą z podania pojedynczej dawki, odzwierciedloną we wzroście wskaźnika punktacji w kwestionariuszu FACIT-F; w fazie wielodawkowej wyniki różniły się w zależności od kohorty. Nie odnotowano żadnych klinicznych korzyści z dawkowania w kohortach 1 lub 2; wzrost wyniku FACIT-F odnotowano u pacjentów w kohorcie 3 i kohorcie 4 w dniach 1-28, z wyjątkiem jednego pacjenta,

który miał już wysoki wynik na początku badania; podwyższony wynik FACIT-F utrzymywał się na ogół przez cały okres dalszego dawkowania w kohorcie 4. Tylko jeden pacjent w kohorcie 4 miał transfuzję podczas otrzymywania pegcetakoplanu. W kohortach transfuzje miały miejsce głównie przed osiągnięciem stanu stacjonarnego pegcetakoplanu, podczas przerw w dawkowaniu lub po przerwaniu leczenia w ramach badania. W kohorcie 4 (n = 4) pegcetakoplan w dawce 270 do 440 mg/dobę powodował wzrost stężenia hemoglobiny, poprawę w unikaniu transfuzji, poprawę zmęczenia i szeroką kontrolę hemolizy; podczas pierwszej fazy badania zaobserwowano utrzymujący się wzrost poziomu hemoglobiny; trzech z czterech pacjentów miało poziom hemoglobiny w normalnym zakresie po zakończeniu 2 lat leczenia; gdy stężenie pegcetakoplanu w surowicy osiągnęło stan stacjonarny (68 tygodni), żaden pacjent nie otrzymał transfuzji w kohorcie 4; pod koniec badania pacjenci z kohorty 4 mieli średnią zmianę w porównaniu do wartości wyjściowej w wysokości +9,0 w skali FACIT-F; wyjściowa liczba retikulocytów była podwyższona u wszystkich pacjentów z powodu trwającej hemolizy pozanacyniowej. Codzienne dawkowanie pegcetakoplanu powodowało znaczne zmniejszenie bezwzględnej liczby retikulocytów.

Wszyscy pacjenci z kohorty 4 odnotowali spadek poziomu dehydrogenazy mleczanowej w stosunku do wartości początkowej do dnia 29, przy czym 5/6 pacjentów miało poziom dehydrogenazy mleczanowej w granicach lub poniżej normalnej wartości referencyjnej do dnia 29; powyższy efekt utrzymywał się przez cały okres badania i po 2 latach leczenia u wszystkich 4 pacjentów stwierdzono poziom dehydrogenazy mleczanowej $\leq 1,5$ razy w stosunku do górnej granicy normy. W przypadku wszystkich pacjentów z kohorty 4 stwierdzono poziom bilirubiny powyżej normalnej wartości referencyjnej na początku badania. U wszystkich pacjentów stwierdzono zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej podczas przyjmowania badanego leku, a po 2 latach leczenia u wszystkich pacjentów stężenie bilirubiny całkowitej mieściło się w zakresie normalnej wartości referencyjnej.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [1]

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aspaveli® były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia). Innymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych u więcej niż 10% pacjentów były infekcje górnych dróg oddechowych, ból brzucha, biegunka, ból głowy, zmęczenie i gorączka. Hemoliza i małopłytkowość stanowiły najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane.

Tabela 5. Działania niepożądane [1].

Klasyfikacja układów i narządów 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
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
Zaburzenia 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

Działania niepożądane wymienione w tabeli pochodzą z badań klinicznych PEGASUS, PHARAOH, badania 202, badania 204.

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.

5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Aspaveli®) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u dorosłych, u których wystąpiła niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5, 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 [45], [46], [47], [48], [58], [59].

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Pegcetakoplan nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

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 [45], [46], [47], [48]; w przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego możliwa jest modyfikacja dawki ekulizumabu lub skrócenie czasu między podaniem produktu leczniczego [45], [46];
- allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych [45], [46], [47], [48];
- leczenie wspomagające, obejmujące przetaczanie koncentratu czerwonych krwinek; suplementację kwasem foliowym, żelazem, witaminą B12 oraz leczenie przeciwzakrzepowe [45], [47], [48].

Z grona komparatorów wykluczono allo-HSCT, ponieważ jest on stosowany w specyficznych przypadkach, w tym u chorych z ciężką postacią anemii aplastycznej z dostępnym dawcą dopasowanym pod względem HLA; z niektórymi zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka; z powikłaniami PNH nieodpowiadającymi na terapię ekulizumabem lub jeśli ekulizumab jest niedostępny [46], [47], [48], [49].

W 2021 roku został złożony wniosek o refundację leku Ultomiris® (rawulizumab) w ramach wyżej wspomnianego programu lekowego; ten produkt leczniczy nie jest aktualnie (lipiec 2022) refundowany w tym wskazaniu [25]. Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się

z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie końcowego kompleksu dopełniacza [C5b9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych. Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [58]. Rawulizumab nie jest aktualnie refundowany w Polsce we wskazaniu obejmującym PNH, w związku z czym został wykluczony z grona komparatorów [37].

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 [2]. Ekulizumab jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych [36].

Teoretycznie, w rozważanym stanie klinicznym lub stanach klinicznych występujących po tym wnioskowanym można rozważyć:

- intensyfikację najlepszej opieki podtrzymującej (ang. *best supportive care*, BSC) z lub bez kontynuacji leczenia inhibitorem C5;
- kontynuację leczenia inhibitorem C5 z lub bez intensyfikacji schematu podawania.

Badania kliniczne PEGASUS, na podstawie wyników którego zarejestrowano wnioskowaną technologię, uwzględniało jako kontrolę kontynuację stosowania ekulizumabu. W badaniu możliwe było przerwanie leczenia ekulizumabem, intensyfikacja schematu podawania ekulizumabu oraz w pewnym zakresie dostosowanie BSC do potrzeb pacjenta (w tym również intensyfikacja liczby przetoczeń) [56].

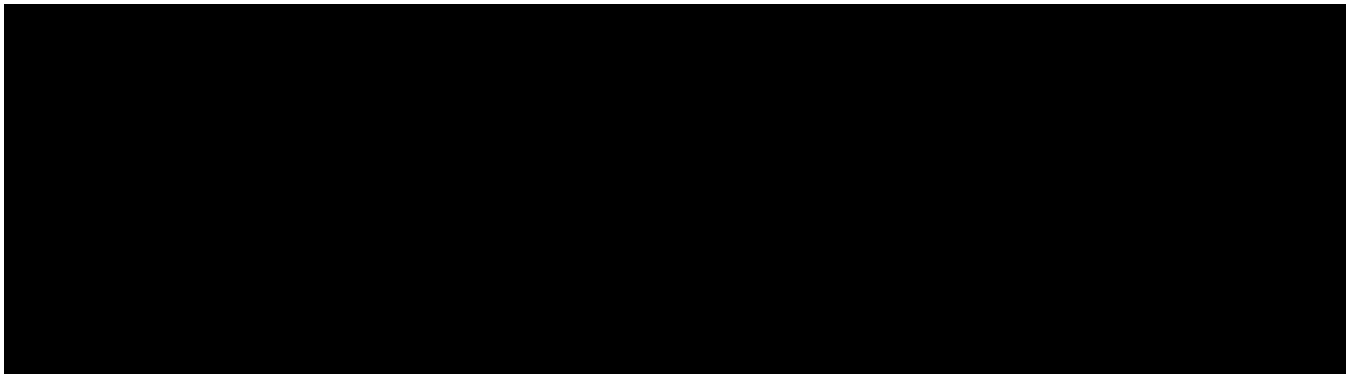
Uwzględnienie kontynuacji leczenia ekulizumabu w grupie kontrolnej badania PEGASUS oznacza, że interwencja ta stanowi standardową opiekę wśród pacjentów z analizowanej populacji. W przeciwnym razie badanie kliniczne PEGASUS nie zostałyby dopuszczone do realizacji z przyczyn etycznych. Co więcej raporty HTA (np. NICE) z innych krajów również wskazują na uwzględnienie jedynie kontynuacji leczenia inhibitorem C5 jako komparatora dla wnioskowanej technologii [86].

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 ekulizumabem w warunkach polskich [2]. Również wytyczne kliniczne [45], [46] oraz opinie ekspertów klinicznych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [25] wskazują w analizowanym stanie klinicznym kontynuację stosowania inhibitora C5 z ewentualną modyfikacją częstotliwości podawania tego inhibitora.

Informacje przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [25] świadczą o bardzo niskiej częstotliwości dyskontynuacji leczenia ekulizumabem w warunkach polskich. W okresie od kwietnia 2018 roku do czerwca 2020 roku odnotowano tylko 4 dyskontynuacje leczenia ekulizumabem 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) [25]. 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 ekulizumabem w warunkach polskich, kontynuacja leczenia ekulizumabem 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).



Podsumowując, jako komparator dla pegcetakoplanu w terapii nocnej napadowej hemoglobinurii, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące wybrano ekulizumab.

6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- stabilizacja stężenia hemoglobiny;
- normalizacja aktywności LDH;
- zmiana aktywności LDH;
- częstość występowania normalizacji aktywności LDH;
- czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH;
- jakość życia;
- częstość występowania przełomów hemolitycznych;
- unikanie przetoczeń;
- 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 oraz jakości życia) 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 analizowanej interwencji.

7. SKALE I KWESTIONARIUSZE WYKORZYSTYWANE W OCENIE PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

Skala FACIT-F

Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue questionnaire, FACIT-F) jest podskala skali FACIT i służy ocenie jakości życia chorych cierpiących na schorzenia przewlekłe; w Polsce jest stosowana wersja europejska tej skali. 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 przedstawiane w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższa liczba punktów wskazuje na mniejsze zmęczenie [78] co przekłada się na wyższą jakość życia.

8. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

8.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/ lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące przeszukano stronę internetową AOTMiT.

Tabela 6. Oceniana interwencja wnioskowana (pegcetakoplan) oraz komparator (ekulizumab), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (lipiec 2022)

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii	Brak opinii [60]	Brak rekomendacji [60]
Ekulizumab [Komparator]	Brak opinii	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml., kod EAN 5909990643776; w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem bardzo znacznego obniżenia ceny leku do wartości ją uzasadniającej. Rada zgłasza uwagi dotyczące kryteriów włączenia do leczenia oraz stosowania ekulizumabu profilaktycznie [96].</p> <p><u>Uchwała Rady Przejrzystości nr 442/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku</u> Niniejszą uchwałą Rada Przejrzystości zmienia treść stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2016 z dnia 7 listopada 2016, usuwając treść pierwszych pięciu akapitów uzasadnienia i zastępując ją treścią podaną w Uchwale [97].</p>	<p><u>Rekomendacja nr 70/2016 z dnia 10 listopada 2016 r.</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)” [98].</p>

Jak do tej pory (lipiec 2022) nie zostały wydane stanowiska Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Prezesa AOTMiT odnoszące się do zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [60].

Rada Przejrzystości działająca przy AOTMiT uznała za zasadne objęcie refundacją ekulizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)” [96], [97], natomiast Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację [98].

8.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla technologii wnioskowanej (pegcetakoplanu) 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 Problemu Decyzyjnego (APD).



komparatora (ekulizumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana (pegcetakoplan) i komparator (ekulizumabu), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (lipiec 2022).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [61]	-
	Ekulizumab (Soliris®) [Komparator]	Pozytywna rekomendacja - PBAC rekomenduje finansowanie ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii [87], [88].	Listopad 2008 - Listopad 2021
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [62]	-
	Ekulizumab (Soliris®) [Komparator]	Negatywna rekomendacja - CADTH nie rekomenduje finansowania ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii [89].	Luty 2010
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja - NICE rekomenduje pegcetakoplan, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcję w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u dorosłych, u których wystąpiła niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5, pod warunkiem, że firma dostarczy pegcetakoplan zgodnie z umową handlową [64].	Maj 2022
	Ekulizumab (Soliris®) [Komparator]	Brak rekomendacji [63].	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja (ograniczony dostęp) – SMC rekomenduje finansowanie pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych z napadową nocną hemoglobinurią z niedokrwistością po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem dopełniacza. Pegcetakoplan jest rekomendowany w ramach ograniczonego dostępu (pacjenci muszą być leczeni zgodnie z zaleceniami National PNH Service; SMC uwzględnia poufną zniżkę oferowaną przez firmę farmaceutyczną, która poprawia opłacalność pegcetakoplanu) [65].	Lipiec 2022
	Ekulizumab (Soliris®) [Komparator]	Negatywna rekomendacja - SMC nie rekomenduje finansowania ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii [91].	Kwiecień 2016
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji – AWMSG nie wydała rekomendacji dotyczącej pegcetakoplanu powołując się na rekomendacje NICE [67].	-
	Ekulizumab (Soliris®) [Komparator]	Pozytywna rekomendacja (ograniczony dostęp) - ekulizumab jest zalecany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Wales zgodnie z uzgodnionymi wytycznymi dotyczącymi leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii. AWMSG jest zdania, że ekulizumab nie nadaje się do opieki wspólnej w ramach NHS Wales [92].	Czerwiec 2009
Haute Autorité de Santé (HAS)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja – HAS pozytywnie opiniuje wpisanie pegcetakoplanu na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania szpitalnego w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, tylko w przypadku stężenia hemoglobiny <10,5 g/dl; w innych sytuacjach klinicznych opinia jest niekorzystna dla refundacji przez solidarność narodową [69]. Proponowany poziom refundacji: 65%	Luty 2022
	Ekulizumab (Soliris®) [Komparator]	Pozytywna rekomendacja – HAS rekomenduje wpisanie ekulizumabu do wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania przez szpitale i różne służby publiczne we wskazaniach i dawkach uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu [93].	Październik 2007

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	G-Ba dnia 4 stycznia 2022 roku rozpoczęło procedurę oceny korzyści finansowania pegcetacoplanu. Publikacja planowana jest na połowę września 2022 roku [71].	Planowana data wydania decyzji – wrzesień 2022
	Ekulizumab (Soliris®) [Komparator]	Brak rekomendacji [94]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [72]	-
	Ekulizumab (Soliris®) [Komparator]	Brak rekomendacji [72]	-

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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Jak do tej pory (lipiec 2022) *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *Haute Autorité de Santé* (HAS) oraz *Scottish Medicines Consortium* (SMC) wydały pozytywną rekomendację odnoszącą się do zastosowania pegcetakoplanu (interwencji wnioskowanej) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Inne agencje HTA nie wydały jeszcze pozytywnej rekomendacji, co zapewne wynika z niedawnego dopuszczenia tego leku do obrotu (2022 rok) na terenie Unii Europejskiej w analizowanym wskazaniu [61]-[72].

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) nie wydała rekomendacji dotyczącej pegcetakoplanu powołując się na pozytywną opinię *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [67].

Wniosek o finansowanie Aspaveli® jest obecnie rozpatrywany przez niemiecką agencję *Der Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-Ba) z planowaną datą publikacji w połowie września 2022 roku [71].

Opinie pozytywne w zakresie finansowania ze środków publicznych ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii wydały:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* [87], [88];
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [92];
- *Haute Autorité de Santé* [93].

Negatywną rekomendację w ww. wskazaniu wydały:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [89];
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC) [91].

Pozostałe agencje HTA nie wydały pozytywnej rekomendacji dotyczącej stosowania ekulizumabu w nocnej napadowej hemoglobinurii [63], [94], [72].

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213153802/anx_153802_pl.pdf (maj 2022)
- [2] Program lekowy B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” <https://www.gov.pl/attachment/9cb5cfec-5813-49a4-8418-e9a3c51a095d> (maj 2022)
- [3] Zmodyfikowany program lekowy B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”
- [4] Rozporządzenie 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. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf>. (maj 2022)
- [5] 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.
- [6] <https://www.aamds.org/diseases/pnh> (maj 2022)
- [7] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/D59.5> (maj 2022)
- [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.
- [9] Mon Père N, Lenaerts T, Pacheco JM, Dingli D. Evolutionary dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLoS Comput Biol*. 2018 Jun 18;14(6):e1006133. doi: 10.1371/journal.pcbi.1006133. PMID: 29912864; PMCID: PMC6023248.
- [10] Devalet B, Mullier F, Chatelain B I wsp. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015 Sep;95(3):190-8
- [11] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct;124(18):2804-11.
- [12] https://journals.viamedica.pl/hematologia_in_clinical_practice/article/view/37127/34408 (maj 2022)
- [13] Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH I wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) recommendations from the Society for Diagnosis and Therapy of Haematological and Oncological Diseases. *DGHO Onkopedia*; March 2012.
- [14] Gediz F, Payzin BK, Cakmak OZ i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the differential diagnosis of thrombocytopenia. *Hematol Rep*. 2017 Feb;9(1):6862.
- [15] Kokoris SI, Gavriilaki E, Miari A I wsp. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an update on clinical features, pathophysiology and treatment. *Hematology*. 2018 Sep;23(8):558-66.
- [16] Sahin F, Akay OM, Ayer M I wsp. PESG PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res*. 2016;6(2):19-27.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Shammo J, Mitchell R, Ogborn K i wsp. Path to diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the results of an exploratory study conducted by the Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome International Foundation and the National Organization for Rare Disorders utilizing an internet-based survey, #3264. Presented at the 57th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology; December 5-8, 2015. Orlando, FL; <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogrmscheduler/Paper80822.html> (maj 2022)
- [21] Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009 Jun;113(26):6522-7.
- [22] <https://podyplomie.pl/onkologia/28778,nocna-napadowa-hemoglobinuria-od-teorii-do-praktyki-klinicznej?page=2> (maj 2022)

- [23] Sahin F, Keklik Karadağ F, Saydam G. The evaluation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients who underwent ekulizumab therapy. *Res Pract Thromb Haemostasis*. 2019;3:414-15.
- [24] Piekarska A, Lewandowski K. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria — current state of knowledge, diagnostics, accessible therapies and future perspectives. *Hematology in Clinical Practice*. *Hematologia* 2020;11(1):30-44. DOI: 10.5603/Hem.2020.0004
- [25] 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 (maj 2022)
- [26] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> (maj 2022)
- [27] Schrezenmeier H, Muus P, Socie G i wsp. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International PNH Registry. *Haematologica*. 2014 May;99(5):922-9.
- [28] Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ i wsp. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020 May;99(7):1505-14.
- [29] Badireddy M, Baradhi KM. Chronic anemia. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521224> (maj 2022)
- [30] Schneider AL, Jonassaint C, Sharrett AR i wsp. Hemoglobin, anemia, and cognitive function: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Jun;71(6):772-9.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Tennant KF. *Assessment of fatigue in older adults: the FACIT fatigue scale (Version 4)*. New York: The Hartford Institute for Geriatric Nursing; 2019.
- [34] Hinz A, Singer S, Brahler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol*. 2014 Jul;53(7):958-65.
- [35] Ueda Y, Obara N, Yonemura Y i wsp. Effects of ekulizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol*. 2018 Jun;107(6):656-65.
- [36] Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf (maj 2022)
- [37] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (maj 2022)
- [38] Ulotka FDA Soliris® https://alexion.com/Documents/Soliris_USPI.pdf (maj 2022)
- [39] Ulotka FDA Ultomiris® https://alexion.com/Documents/Ultomiris_USPI.pdf (maj 2022)
- [40] Villegas A, Nunez R, Gaya A i wsp. Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. *Ann Hematol*. 2017 Oct;96(10):1727-33.
- [41] DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to ekulizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2013 Jan;90(1):16-24.
- [42] Stern RM, Connell NT. Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719874728.
- [43] Kulasekararaj A, Risitano AM, Maciejewski JP i wsp. A phase 2 open-label study of danicopan (ACH-0144471) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) who have an inadequate response to ekulizumab monotherapy. *Blood*. 2019a;134(Suppl 1):3514.
- [44] Parker C, Omine M, Richards S i wsp. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Dec;106(12):3699-709.

- [45] 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>
- [46] 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>
- [47] National Organization for Rare Disorders, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, 2019 <https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/> (maj 2022)
- [48] 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> (maj 2022)
- [49] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215014Orig1s000Approv.pdf (maj 2022)
- [50] 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.
- [51] Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous administration of biotherapeutics: an overview of current challenges and opportunities. *BioDrugs*. 2018 Oct;32(5):425-40.
- [52] Hillmen P, Muus P, Roth A i wsp. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):62-73.
- [53] McKinley C, Richards S, Munir T i wsp. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: defining the clinical syndrome. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3471.
- [54] Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L i wsp. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019b Feb;133(6):530-9.
- [55] Uchwała Nr 3/2022/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosc/284/6592/1/tabele_iv_kw_2021.zip (maj 2022)
- [56] 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.
- [57] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02264639> (maj 2022)
- [58] Rozporządzenie 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. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf>. (maj 2022)
- [59] Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>. (maj 2022).
- [60] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4731-182-2016-zlc> (maj 2022)
- [61] <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (maj 2022)
- [62] <https://www.cadth.ca> (maj 2022)
- [63] <https://www.nice.org.uk/> (maj 2022)
- [64] NICE pegcetacoplan <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/resources/pegcetacoplan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82611503088325> (maj 2022)
- [65] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6980/de-pegcetacoplan-aspaveli-smc2451.pdf> (lipiec 2022)
- [66] <https://awmsg.nhs.wales/> (maj 2022)
- [67] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pegcetacoplan-aspaveli/> (maj 2022)
- [68] <https://www.has-sante.fr/>
- [69] HAS pegcetaoplan https://www.has-sante.fr/jcms/p_3322083/fr/aspaveli-16022022-avis-ct19617 (maj 2022)
- [70] <https://www.g-ba.de/> (maj 2022)
- [71] G-Ba pegcetacoplan <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/812/> (maj 2022)
- [72] <https://www.sbu.se/en/> (maj 2022)

- [73] https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/aspaveli-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf (czerwiec 2022)
- [74] https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=447 (czerwiec 2022)
- [75] 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=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdjLWE4ZTgtZDNkODhjOWFiOTZi~ (czerwiec 2022)
- [76] <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/4956/481980/Cost-per-Responder-Analysis-for-Pegcetacoplan-and> (czerwiec 2022)
- [77] Żupańska B, Spychalska J, Pyl H i wsp. Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystykakliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylofosfatydyloinozytolowej (GPI), PTH1T, 2012 [https://doi.org/10.1016/S0001-5814\(12\)31008-6](https://doi.org/10.1016/S0001-5814(12)31008-6)
- [78] Skala FACIT-F <https://www.facit.org/measure-english-downloads/FACIT-F-English-Downloads> (czerwiec 2022)
- [79] Rekomendacja nr 42/2021 z dnia 7 kwietnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/REK/42_2021_Ultomiris.pdf (czerwiec 2022)
- [80] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/SRP/U_15_97_06042021_s_42_Ultomiris_ravulizumabum.pdf (czerwiec 2022)
- [81] 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> (czerwiec 2022)
- [82] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze. Ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Farmakoterapia* 22; 312(251).
- [83] 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).
- [84] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli> (czerwiec 2022)
- [85] 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.
- [86] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11006527501> (lipiec 2022)
- [87] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/ekulizumab-psd-nov-2021.pdf> (lipiec 2022)
- [88] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/pbac-psd-ekulizumab-july08> (lipiec 2022)
- [89] https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf (lipiec 2002)
- [90] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6980/de-pegcetacoplan-aspaveli-smc2451.pdf> (lipiec 2022)
- [91] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/ekulizumab_soliris_pnh_final_march_2016_for_website.pdf (lipiec 2022)
- [92] <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-ekulizumab-soliris-117/> (lipiec 2022)
- [93] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf (lipiec 2022)
- [94] <https://www.g-ba.de/> (lipiec 2022)
- [95] Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych do spraw leczenia dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią w Polsce.
- [96] [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/SRP/U_40_430_20161107_stanowisko_118_Soliris_hemoglobinuria.p](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/SRP/U_40_430_20161107_stanowisko_118_Soliris_hemoglobinuria.pdf)df (lipiec 2022)
- [97] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/SRP/U_41_442_20161121_korekta_stanowiska_118_Soliris_hemoglobinuria.pdf (lipiec 2022)
- [98] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/REK/RP_70_2016_Soliris_PNH_MKP.pdf (lipiec 2022)
- [99] Prezentacja przedstawiona na spotkaniu ekspertów klinicznych w dniu 15.07.2022.
- [100] Hansen DL, Möller S, Andersen K i wsp. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol.* 2020 May 22;12:497-508. doi: 10.2147/CLEP.S250250. PMID: 32547241; PMCID: PMC7250289.

[101] Richards SJ, Painter, D, Dickinson AJ i wsp. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *European Journal of Haematology*, 2021. 107(2), 211–218. doi:10.1111/ejh.13640

10. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Patofizjologia powikłań obserwowanych w nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) — wybrane skutki niekontrolowanej aktywacji układu dopełniacza [24].....	13
Rysunek 2. Postępowanie w nocnej napadowej hemoglobinurii. Na podstawie [8].....	22

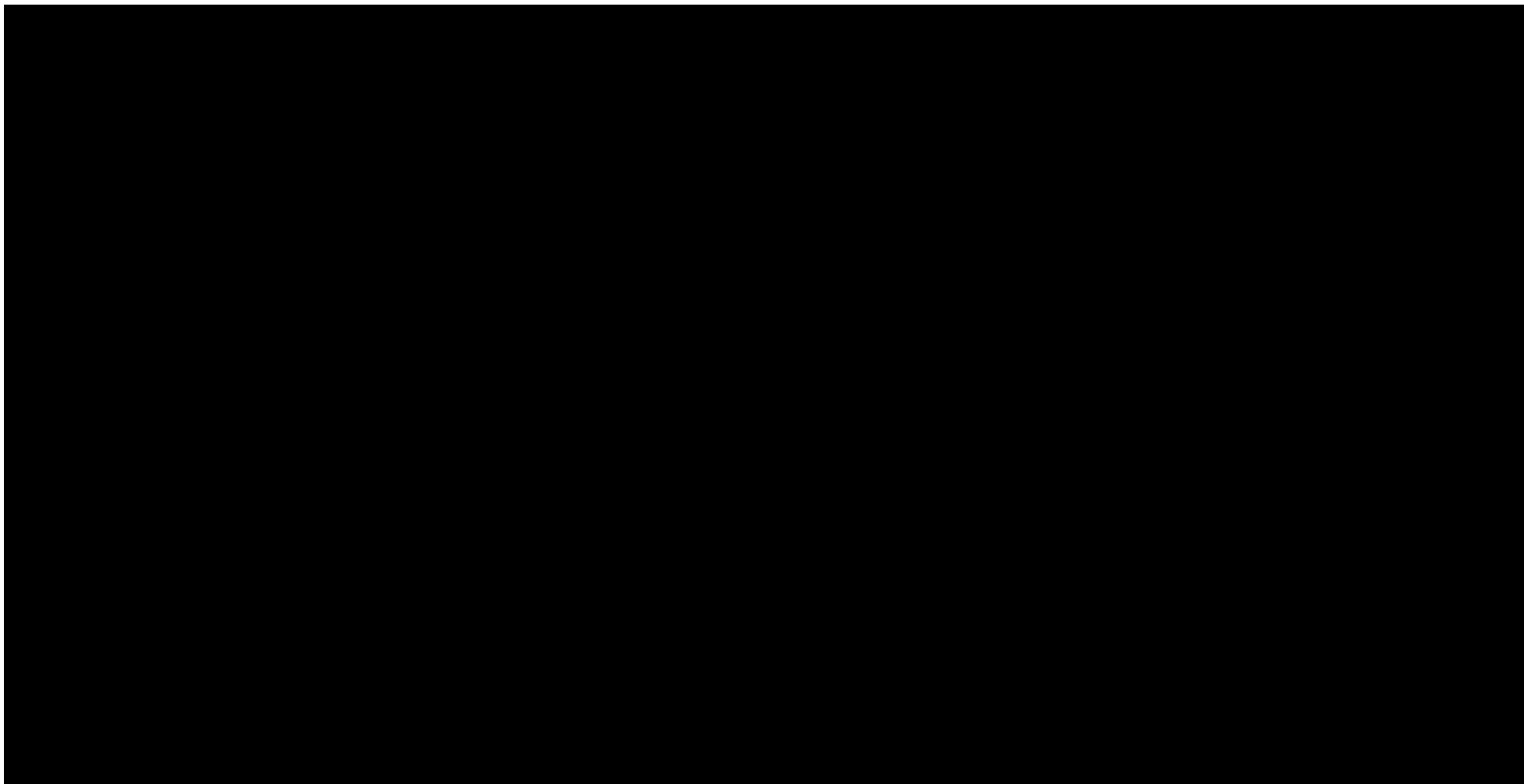
11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia pegcetakoplanem w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.96. [3].....	10
Tabela 2. Chorobowość nocnej napadowej hemoglobinurii w Unii Europejskiej [74].....	18
Tabela 3. Liczba pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią włączonych do programu lekowego z ekulizumabem [25].	19
Tabela 4. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych (stan na maj 2022).	26
Tabela 5. Działania niepożądane [1].	39
Tabela 6. Oceniana interwencja wnioskowana (pegcetakoplan) oraz komparator (ekulizumab), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące (lipiec 2022)...	46
Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana (pegcetakoplan) i komparator (ekulizumabu), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące (lipiec 2022)...	48
Tabela 8. Konsensus ekspertów klinicznych dotyczący praktyki klinicznej leczenia dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią w Polsce [95].	57
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Aspaveli® [1] i Soliris® [36].	59

12.ANEKS



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 Problemu Decyzyjnego (APD).



12.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Aspaveli® (pegcetakoplan) oraz komparatora - produktu leczniczego Soliris® (ekulizumab).

Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Aspaveli® [1] i Soliris® [36].

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA54	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA25
Postać farmaceutyczna	Roztwór do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór wodny o wartości pH 5,0.	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny roztwór o pH 7,0.
Mechanizm działania	<p>Pegcetakoplan 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 (ang. membrane attack complex, 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.</p>	<p>Ekulizumab, substancja czynna produktu Soliris®, jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p> <p>U pacjentów z PNH niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do hemolizy wewnątrznaczyniowej wyzwalanej przez dopełniacz jest blokowana przez leczenie produktem Soliris®. U większości pacjentów z PNH stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 35 mikrogramów/ml wystarcza do właściwie całkowitego uniknięcia hemolizy wewnątrznaczyniowej wskutek aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U pacjentów z PNH długotrwałe podawanie produktu Soliris® powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie działania hemolitycznego wyzwalanego przez aktywację dopełniacza. U pacjentów z aHUS niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do wyzwalanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii jest blokowana w wyniku stosowania produktu Soliris®. U wszystkich pacjentów podawanie produktu Soliris® zgodnie z zaleceniami, powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U wszystkich pacjentów z aHUS stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 50-100 mikrogramów/ml jest wystarczające do zasadniczo całkowitego zablokowania aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U pacjentów z aHUS długotrwałe podawanie produktu Soliris® powodowało szybkie i trwałe złagodzenie zakrzepowej mikroangiopatii wyzwalanej przez dopełniacz. U pacjentów z oporną na</p>

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
		<p>leczenie gMG w wyniku niekontrolowanej końcowej fazy aktywacji dopełniacza w płycie nerwowo-mięśniowej (NMJ, ang. neuromuscular junction) dochodzi do lizy zależnej od kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. membrane attack complex) oraz stanu zapalnego zależnego od peptydu C5a, co uniemożliwia transmisję nerwowo-mięśniową. Długotrwałe podawanie produktu Soliris® skutkuje natychmiastowym, całkowitym i utrzymującym się zahamowaniem końcowej fazy aktywacji dopełniacza (stężenie ekulizumabu w surowicy ≥ 116 mikrogramów/ml). U pacjentów z NMOSD niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza wywołana przez przeciwciała przeciwko AQP4 prowadzi do powstawania stanu zapalnego zależnego od MAC i C5a, który skutkuje nekrozą astrocytów i zwiększoną przepuszczalnością bariery krew-mózg, a także obumieraniem otaczających oligodendrocytów i neuronów. Długotrwałe podawanie produktu Soliris skutkuje natychmiastowym, całkowitym i utrzymującym się zahamowaniem końcowej fazy aktywacji dopełniacza (stężenie ekulizumabu w surowicy ≥ 116 mikrogramów/ml).</p>
Wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Aspaveli® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią z obecnością niedokrwiistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.</p>	<p>Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń. - Atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome). <p>Soliris jest wskazany w leczeniu dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG, ang. generalized myasthenia gravis) u pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. acetylcholine receptor). - Chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorder) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. aquaporin-4) w przypadku rzutowego przebiegu choroby.
Dawkowanie i sposób podania	<p>Pegcetakoplan może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub przez pacjenta, lub opiekuna po odpowiednim poinstruowaniu.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Pacjenci zmieniający leczenie na produkt leczniczy Aspaveli® z inhibitora C5</p>	<p>Soliris® musi być podawany przez personel medyczny, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi. U pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje w podawane w placówce medycznej, można rozważyć podawanie wlewu w warunkach domowych.</p> <p>Decyzję o wykonywaniu infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego. Infuzje w warunkach domowych powinien prowadzić wykwalifikowany personel medyczny.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Dorośli: W napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH)</p>

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
	<p>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.</p> <p>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 (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>, LDH) 2 x powyżej górnej granicy normy. W przypadku zwiększenia dawki należy monitorować stężenie LDH dwa razy na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.</p> <p>Pominięcie dawki produktu leczniczego Aspaveli® W przypadku pominięcia dawki pegcetakoplanu należy ją podać możliwie jak najszybciej, a następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów Osoby w podeszłym wieku (>65 lat) Mimo że w badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych wyraźnych różnic w zależności od wieku, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca, aby móc określić, czy odpowiedź tych pacjentów na leczenie różni się od odpowiedzi na leczenie młodszych pacjentów. Nie ma dowodów wskazujących, że wymagane jest stosowanie jakichkolwiek specjalnych środków ostrożności podczas leczenia osób w podeszłym wieku.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) nie miały wpływu na farmakokinetykę pegcetakoplanu; dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania pegcetakoplanu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymagających hemodializy.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest jednak zalecane, ponieważ nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na klirens pegcetakoplanu</p> <p>Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ASPAVELI u dzieci z PNH w wieku od 0 do <18 lat. Dane nie są dostępne. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku <12 lat,</p>	<p>Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego.</p> <p>- Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu Soliris®, podawana w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie.</p> <p>- Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) co 14 ± 2 dni.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Soliris® można podawać pacjentom w wieku 65 lat i starszym. Dostępne dane nie wskazują na to, aby w leczeniu osób w podeszłym wieku konieczne były szczególne środki ostrożności, choć doświadczenia ze stosowaniem produktu Soliris® w tej populacji pacjentów są wciąż ograniczone.</p> <p><i>Niewydolność nerek</i> Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością nerek.</p> <p><i>Niewydolność wątroby</i> Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Soliris® u pacjentów z niewydolnością wątroby.</p> <p><i>Sposób podawania</i> Nie należy podawać leku w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). Produkt Soliris® należy podawać jedynie w infuzji dożylną, zgodnie z poniższym opisem.</p> <p>Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem. Rozcieńczony roztwór produktu Soliris® należy podawać w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) w przypadku dorosłych oraz 1–4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńczonego roztworu produktu Soliris® przed światłem podczas podawania go pacjentowi. Pacjenta należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylną. W razie wystąpienia działania niepożądanego podczas podawania produktu Soliris®, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylną całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych oraz czterech godzin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infuzji w warunkach domowych. Dlatego zaleca się zastosowanie dodatkowych środków ostrożności, takich jak dostępność do możliwości doraźnego leczenia reakcji na wlew lub reakcji anafilaktycznej.</p>

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
	<p>ponieważ dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie są dostępne dla tej grupy wiekowej.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Aspaveli® należy podawać wyłącznie podskórnie za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej. Ten produkt leczniczy może być podawany samodzielnie przez pacjenta. W przypadku rozpoczęcia samodzielnego podawania pacjent zostanie poinstruowany przez wykwalifikowaną osobę należącą do personelu medycznego w zakresie technik infuzji, stosowania strzykawkowej pompy infuzyjnej, prowadzenia notatek dotyczących leczenia, rozpoznawania możliwych działań niepożądanych i działań, które w takim przypadku należy podjąć. Produkt leczniczy Aspaveli® należy podawać w postaci infuzji w brzuch, uda lub górną część ramion. Miejsca infuzji powinny być oddalone od siebie o co najmniej 7,5 cm. Należy zmieniać miejsca infuzji pomiędzy podaniami. Należy unikać wykonywania infuzji w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona lub twarda. Należy unikać wykonywania infuzji w tatuaże, blizny lub rozstępy. Czas trwania infuzji wynosi zazwyczaj około 30 minut (w przypadku stosowania dwóch miejsc infuzji) lub około 60 minut (w przypadku stosowania jednego miejsca infuzji). Infuzję należy rozpocząć niezwłocznie po pobraniu tego produktu leczniczego do strzykawki. Produkt leczniczy należy podać w ciągu 2 godzin po przygotowaniu strzykawki. Instrukcja dotycząca przygotowania i infuzji produktu leczniczego.</p>	
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na pegcetakoplan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Leczenia pegcetakoplanem nie wolno rozpoczynać u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>; - aktualnie niezaszczepionych przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>, dopóki nie otrzymują zapobiegawczego leczenia odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu. 	<p>Nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Nie rozpoczynać leczenia produktem Soliris® u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z niewyleczonym zakażeniem <i>Neisseria meningitidis</i>, - którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> (o ile nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe</u></p> <p>Stosowanie pegcetakoplanu może predysponować niektóre osoby do ciężkich zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>. 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 rozwinięcia się zakażenia.</p> <p><u>Pacjenci ze znanym statusem szczepień</u></p> <p>Przed otrzymaniem leczenia produktem leczniczym ASPAVELI u pacjentów ze znanym statusem szczepień należy upewnić się, że pacjenci otrzymali szczepionki przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i></p>	<p>Nie przypuszcza się, aby Soliris® miał wpływ na aplastyczną składową niedokrwistości u pacjentów z PNH.</p> <p><u>Zakażenia meningokokowe</u></p> <p>Ze względu na mechanizm działania, stosowanie produktu Soliris® zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwoinkami zapalenia opon mózgowych (<i>Neisseria meningitidis</i>). Może wystąpić zakażenie meningokokami jakiegokolwiek grupy serologicznej. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniu meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris®, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris® przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris® wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki</p>

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
	<p>typu A, C, W, Y i B oraz Haemophilus influenzae typu B w okresie 2 lat przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Aspaveli®.</p> <p><u>Pacjenci z nieznanym statusem szczepień</u> 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.</p> <p><u>Monitorowanie pacjentów w kierunku ciężkich zakażeń</u> 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 wywołanych 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®.</p> <p><u>Nadwrażliwość</u> Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego Aspaveli® i wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</u> W przypadku podawania podskórnego produktu leczniczego Aspaveli® zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Pacjentów należy odpowiednio przeszkolić w zakresie odpowiednich technik wstrzykiwania.</p> <p><u>Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH</u> 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.</p> <p><u>Wpływ na badania laboratoryjne</u> Pegcetakoplan może wpływać na odczynniki krzemionkowe wykorzystywane podczas badań koagulologicznych, co skutkuje sztucznie wydłużonym czasem częściowej trombolastyiny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time, aPTT); z</p>	<p>przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Szczepienie może powodować dalszą aktywację układu dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych. Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy zwrócić uwagę na oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych produktem Soliris® notowano przypadki ciężkiego lub śmiertelnego zakażenia meningokokowego. Posocznica jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych produktem Soliris®. Każdego pacjenta należy obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokami; jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o tych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu Soliris® i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania (ich opis można znaleźć w Ulotce dołączonej do opakowania).</p> <p><u>Inne zakażenia układułowe</u> Ze względu na mechanizm działania leku, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Soliris® pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. U pacjentów może występować zwiększonopodatność na zakażenia, zwłaszcza na infekcje spowodowane przez bakterie z rodzaju Neisseria i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju Neisseria (innymi niż Neisseria meningitidis), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe. Pacjentowi należy udostępnić informacje znajdujące się w Ulotce dołączonej do opakowania w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych poważnych zakażeniach i ich objawach podmiotowych i przedmiotowych. Lekarz powinien poinformować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.</p> <p><u>Reakcje na infuzję dożylna</u> Podanie produktu Soliris® może wywołać reakcje na infuzję lub odczyny immunologiczne, które mogą powodować alergię lub reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne). W badaniach klinicznych u 1 (0,9%) pacjenta z gMG</p>

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
	<p>tego powodu należy unikać stosowania odczynników krzemionkowych podczas badań koagulologicznych.</p> <p><u>Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH</u></p> <p>Jeśli pacjenci z PNH przerywają 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 wyłukania go z organizmu w celu wykrycia ewentualnej ciężkiej hemolizy i innych reakcji. Ponadto należy rozważyć powolne odstawienie.</p> <p><u>Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym</u></p> <p>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.</p> <p><u>Akumulacja polietylenu glikolowego (ang. polyethylene glycol, PEG)</u></p> <p>Aspaveli® jest pegylovanym produktem leczniczym. Potencjalny długotrwały wpływ akumulacji PEG na nerki, splot naczyniówkowy mózgu i inne narządy jest nieznan. Zaleca się regularne przeprowadzanie badań laboratoryjnych czynności nerek.</p> <p><u>Materiały edukacyjne</u></p> <p>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.</p> <p><u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u> <i>Zawartość sorbitolu</i></p>	<p>wystąpiła reakcja na infuzję dożylną, która powodowała konieczność przerwania podawania produktu Soliris®. U żadnego pacjenta z PNH, aHUS lub NMOSD nie wystąpiły reakcje na infuzję dożylną, które powodowałyby konieczność przerwania podawania produktu Soliris®. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną, należy przerwać podawanie produktu Soliris® i zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Immunogenność</u></p> <p>Niezbyt często, we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących pacjentów leczonych produktem Soliris® obserwowano pojawianie się przeciwciał. W badaniach kontrolowanych placebo dotyczących PNH stwierdzano pojawianie się niewielkiej ilości przeciwciał, z częstością (3,4%) zbliżoną do obserwowanej w przypadku placebo (4,8%). U 3/100 (3%) pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris wykryto przeciwciała specyficzne względem produktu Soliris, wykorzystując oznaczenia metodą mostkowania ECL. U 1/100 (1%) pacjentów z aHUS stwierdzono słabo pozytywny wynik badań na obecność przeciwciał neutralizujących. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym odpornej na leczenie gMG u żadnego (0/62) z pacjentów otrzymujących produkt Soliris nie stwierdzono odpowiedzi w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelektowych w ciągu 26 tygodni aktywnego leczenia, natomiast w badaniu przedłużonym dotyczącym odpornej na leczenie gMG ogółem u 2,6% pacjentów stwierdzono dodatni wynik na obecność ADA w czasie dowolnej wizyty po ocenie wyjściowej. Dodatkowo wyniki oznaczeń ADA wydawały się mieć charakter przemijający, gdyż nie obserwowano dodatnich mian w czasie kolejnych wizyt, a u pacjentów tych nie stwierdzono wyników klinicznych sugerujących wpływ dodatnich mian ADA. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym NMOSD u 2/95 (2,1%) pacjentów leczonych produktem Soliris stwierdzono odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelektowych po rozpoczęciu badania. U obu pacjentów wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był ujemny. Próbkę z dodatnim wynikiem na obecność ADA charakteryzowały się niskim mianem, a wynik dodatni miał charakter przemijający. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Soliris® zaleca się rozpoczęcie immunizacji pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji. Ponadto każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniom meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinienia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi</p>

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
	<p>Produkt leczniczy Aspaveli® 1 080 mg zawiera 820 mg sorbitolu w każdej fiołce. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.</p> <p><i>Zawartość sodu</i></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>	<p>grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli dostępne.</p> <p>Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko Haemophilus influenzae i przeciwko zakażeniom pneumokokami, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle stosować się do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.</p> <p>Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych.</p> <p><u>Stosowanie leków przeciwzakrzepowych</u></p> <p>Leczenie produktem Soliris® nie powinno mieć wpływu na stosowanie leków przeciwzakrzepowych.</p> <p><u>Terapie z zastosowaniem leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej</u></p> <p><i>Oporna na leczenie gMG</i></p> <p>W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej konieczne jest ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem objawów zaostrzenia choroby.</p> <p><i>Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego</i></p> <p>W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwego rzutu NMOSD.</p> <p><u>Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH</u></p> <p>Należy obserwować, czy u pacjentów z PNH nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym kontrolować aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. U pacjentów z PNH leczonych produktem Soliris® należy kontrolować wystąpienie hemolizy wewnątrznaczyniowej, mierząc aktywność LDH. Może być również konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 ±2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (maksymalnie co 12 dni).</p> <p><u>Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH</u></p> <p>Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z PNH, którzy przerwą leczenie produktem Soliris®, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę rozpoznaje się, gdy aktywność LDH</p>

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
		<p>w surowicy jest większa niż przed leczeniem i występuje jedno z poniższych zjawisk: bezwzględne zmniejszenie wielkości klonu komórek PNH przekraczające 25% (przy braku rozcieńczenia związanego z przetoczeniem) w ciągu jednego tygodnia lub w czasie krótszym, stężenie hemoglobiny 4 g/dl w ciągu tygodnia lub w czasie krótszym, dławica piersiowa, zmiana stanu psychicznego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o 50% lub zakrzepica. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego produkt Soliris® należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Jeżeli po odstawieniu produktu Soliris® wystąpi ciężka hemoliza, należy rozważyć następujące sposoby postępowania (leczenia): przetoczenie krwi (masy erytrocytarnej) lub transfuzja wymienna, jeżeli odsetek komórek PNH oznaczony metodą cytometrii przepływowej wynosi >50% wszystkich krwinek czerwonych, podawanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie kortykosteroidów lub ponowne zastosowanie produktu Soliris®. W badaniach klinicznych dotyczących PNH 16 pacjentów przerwało leczenie produktem Soliris®. Nie zaobserwowano ciężkiej hemolizy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Materiały edukacyjne</u></p> <p>Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt Soliris®, musi upewnić się, że zna wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu Soliris® i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania. Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia gorączki, bólu głowy przebiegającego z gorączką i (lub) sztywnością karku lub wrażliwością na światło, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zakażenie meningokokami.</p> <p style="text-align: center;"><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Produkt leczniczy zawiera 5 mmol sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie danych z badań <i>in vitro</i> pegcetakoplan ma małą zdolność interakcji klinicznych z lekami.</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na potencjalny hamujący wpływ ekulizumabu na zależną od układu dopełniacza cytotoxyczność rytuksymabu, ekulizumab może zmniejszać spodziewane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu.</p> <p>Przewlekłe leczenie dożylną immunoglobuliną ludzką (IVIg, ang. intravenous human immunoglobulin) może wpływać na związany z noworodkowym receptorem Fc (FcRn, ang. neonatal Fc receptor) endosomalny mechanizm recyklingu przeciwciał monoklonalnych, takich jak ekulizumab, i tym samym zmniejszać stężenia ekulizumabu w surowicy.</p>

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania</p> <p>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.</p> <p>Zakażenia</p> <p>Biorąc pod uwagę mechanizm działania, stosowanie pegcetakoplanu może potencjalnie zwiększać ryzyko zakażeń, w szczególności zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> typu A, C, W, Y i B oraz <i>Haemophilus influenzae</i> (patrz punkt 4.4). Nie zgłaszano żadnych zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe w trakcie badania APL2-302. 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.</p> <p>Hemoliza</p> <p>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.</p> <p>Immunogenność</p> <p>Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ang. <i>anti-drug antibody</i>, 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</p>	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 31 zakończonych badań klinicznych, które obejmowały 1503 pacjentów poddanych ekspozycji na ekulizumab w populacjach osób z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSS. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie dawkowania), a najcięższym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa.</p> <p>Opis wybranych działań niepożądanych</p> <p>We wszystkich badaniach klinicznych najpoważniejszym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa, która jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych produktem Soliris®. Zgłaszano przypadki zakażeń innymi gatunkami z rodzaju <i>Neisseria</i>, w tym posocznice wywołaną przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Neisseria sicca/subflava</i>, nieokreślone gatunki z rodzaju <i>Neisseria</i>. Przeciwciała wobec produktu Soliris® wykryto u 2% pacjentów z PNH, z wykorzystaniem testu ELISA, u 3% pacjentów z aHUS i u 2% pacjentów z NMOSS z wykorzystaniem metody mostkowania ECL. W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących opornej na leczenie gMG nie obserwowano przypadków powstawania przeciwciał przeciwleukowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich białek, istnieje możliwość działania immunogennego. Zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących PNH przypadki hemolizy były związane z pominięciem lub opóźnieniem przyjęcia dawki produktu Soliris®. Zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących aHUS przypadki powikłań w postaci zakrzepowej mikroangiopatii były związane z pominięciem lub opóźnieniem przyjęcia dawki produktu Soliris®.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z PNH (w wieku od 11 do poniżej 18 lat) włączonych do badania M07-005 populacji pediatrycznej z PNH był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych z PNH. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u dzieci i młodzieży był ból głowy. U dzieci i młodzieży z aHUS (w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat) zakwalifikowanych do badań C08-002, C08-003, C09-001r oraz C10-003 dotyczących aHUS, profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych z aHUS. Profil bezpieczeństwa dla różnych podgrup wiekowych dzieci i młodzieży wydaje się być podobny. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Soliris® u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie gMG lub NMOSS.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Ogółem, nie stwierdzono różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania między pacjentami w podeszłym wieku (≥65 lat) a młodszymi pacjentami (<65 lat) cierpiącymi na oporną na leczenie gMG.</p> <p>Pacjenci z innymi chorobami</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 Problemu Decyzyjnego (APD).



	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	Soliris® (ekulizumabu) [36]
	<p>pacjentów pojawiły się przeciwciała skierowane przeciwko peptydom pegcetakoplanu. U obydwu pacjentów uzyskano również dodatni wynik testu w kierunku przeciwciał neutralizujących (ang. <i>neutralizing antibody</i>, 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.</p>	<p><i>Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z innych badań klinicznych</i> Uzupełniające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskano w 12 zakończonych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło łącznie 934 pacjentów otrzymujących ekulizumab, w innych populacjach osób z chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD. U jednego niezaszczepionego pacjenta z meningokokowym zapaleniem opon mózgowych rozpoznano idiopatyczną glomerulonefropatię błonową. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD były podobne do tych, które zgłaszano u pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG lub NMOSD (patrz Tabela 1 powyżej). W tych badaniach klinicznych nie zaobserwowano występowania specyficznych działań niepożądanych.</p>
Specjalne środki osrożności dotyczące przechowywania	<p>Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.</p>	<p>Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Fiolki produktu Soliris® w oryginalnym opakowaniu mogą zostać wyjęte z lodówki tylko raz, na okres nie dłuższy niż 3 dni. Pod koniec tego okresu produkt może zostać ponownie umieszczony w lodówce</p> <p>Produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie po rozcieńczeniu. Wykazano jednak, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Sztokholm Szwecja</p>	<p>Alexion Europe SAS 103-105 rue Anatole France 92300 Levallois-Perret FRANCJA</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/21/1595/001 EU/1/21/1595/002</p>	<p>EU/1/07/393/001</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia		<p>20 czerwca 2007</p>

12.3. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii u pacjentówz obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	31.05.2022

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział /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 problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2 i Streszczenie
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3, 2.4
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Nie dotyczy.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.7
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano, że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz.2
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestrowanych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 4
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 3

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 5
<p><i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, <ul style="list-style-type: none"> • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, <ul style="list-style-type: none"> • rejestry? 	Tak, rozdz. 5
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 5
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 6