



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Aspaveli (pegcetakoplan)**  
w leczeniu nocnej napadowej  
hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)  
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.65.2022

Data ukończenia: 21.03.2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981) <i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności

<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	randomizowane badania kliniczne
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów terapeutycznych
<b>SWIAD</b>	baza świadczeń NFZ
<b>Technologia</b>	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WBC</b>	liczba leukocytów
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMIT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>1. Informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b> .....	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej .....	15
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej.....	15
3.3.2. Liczebność populacji.....	15
3.3.3. Dane dla programu lekowego B.96 .....	19
3.3.4. Wielkość refundacji .....	22
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych.....	23
3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne .....	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	48
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>49</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	49
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	49
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	54
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>56</b>
8.1.1.	Uwagi analityków Agencji .....	56
8.1.2.	Uwagi ekspertów.....	57
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>60</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>62</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>63</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>64</b>
<b>13.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>69</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.11.2022 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1799.2022.14.RBO  
PLR.4500.1800.2022.14.RBO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295  
Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 1 fiolka ██████████ zł
  - 8 fiolek ██████████ zł
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

## Podmiot odpowiedzialny

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE-112 76 Sztokholm  
Szwecja

---

## Wnioskodawca

Swedish Orphan Biovitrum sp. z o.o.  
ul. Sienna 82  
00-815 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.11.2022 r., znak PLR.4500.1799.2022.14.RBO i PLR.4500.1800.2022.14.RBO (data wpływu do AOTMiT 25.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2555, 2674 ze zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295,
- Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301,

w ramach programu lekowego „leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

W odpowiedzi na wniosek Prezesa Agencji znak OT.070.1.2022.JC.3, pismem z dnia 13 stycznia 2023 r., znak MMI.7802.7.2023.TM, Minister Zdrowia wyraził zgodę na przyjęcie daty wpływu zlecenia jako 27 stycznia 2023 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 9 lutego 2022 r., znak OT.4231.65.2023.KW.11. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem w dniu 27.02.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- 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, Centrum HTA, Kraków, lipiec-sierpień 2022 r.
- Produkt leczniczy Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań, Centrum HTA, Kraków czerwiec 2022 r.
- Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza ekonomiczna, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2022 r. (luty 2023 r.)
- Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2022 r. (luty 2023 r.)
- Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza racjonalizacyjna, Centrum HTA, Kraków lipiec 2022 r. (luty 2023 r.)
- Aspaveli (pegcetakoplan) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH). Uzupełnienie, Centrum HTA, Kraków, luty 2023 r.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295 Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301
<b>Kod ATC</b>	L04AA54 L – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące L04A – leki immunosupresyjne L04AA – selektywne leki immunosupresyjne
<b>Substancja czynna</b>	pegcetakoplan
<b>Dawkowanie</b>	<p>Pegcetakoplan może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub przez pacjenta, lub opiekuna po odpowiednim poinstruowaniu. Pegcetakoplan podaje się <b>dwa razy na tydzień</b> 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 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 do przerwania stosowania tego produktu leczniczego.</p> <p>Pacjenci zmieniający leczenie na produkt leczniczy Aspaveli z inhibitora C5. Przez pierwsze 4 tygodnie pegcetakoplan należy podawać dwa razy na tydzień podskórnie w dawce 1 080 mg dodatkowo do aktualnie przyjmowanej przez pacjenta dawki inhibitora C5 w celu zminimalizowania ryzyka hemolizy po nagłym przerwaniu leczenia. Po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie inhibitora C5, a następnie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Aspaveli w monoterapii.</p> <p><u>Dostosowywanie dawki produktu leczniczego Aspaveli</u></p> <p>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 LDH 2 x powyżej górnej granicy normy. W przypadku zwiększenia dawki należy monitorować stężenie LDH dwa razy na tydzień przez co najmniej 4 tygodni.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki pegcetakoplanu należy ją podać możliwie jak najszybciej, a następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania.</p> <p><u>Przerwanie leczenia pegcetakoplanem</u></p> <p>Jeśli pacjenci z PNH przerwą leczenie produktem leczniczym Aspaveli, należy uważnie monitorować ich stan pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę wewnątrznaczyniową rozpoznaje się na podstawie zwiększenia aktywności LDH w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenia naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia erekcji.</p> <p>Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia tym produktem leczniczym, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej hemolizy po przerwaniu stosowania należy rozważyć następujące zabiegi/terapię: <b>przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, transfuzję wymienną krwi, podawanie leków przeciwzakrzepowych i stosowanie kortykosteroidów</b>. 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.</p> <p>Ponadto <u>należy rozważyć powolne odstawienie</u>.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>podskórnie <b>za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej</b></p> <p>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.</p>

<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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>
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p>[Redacted content]</p>
<b>Czas leczenia</b>	<p>[Redacted content]</p>

Kryteria wyłączenia	<p>[Redacted text]</p>
Badania przy kwalifikacji	<p>[Redacted text]</p>

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 grudnia 2021 r. EMA pozwolenia nr: EU/1/21/1595/001, EU/1/21/1595/002
Status leku sierocego	tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Aspaveli do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny <b>musi uzgodnić</b> z właściwymi krajowymi organami treść i formę programu edukacyjnego i dystrybucji kontrolowanej, w tym środek komunikacji, metody dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.</p>

Źródło: ChPL Aspaveli

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Aspaveli nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W leczeniu PNH Agencja oceniła refundowany ekulizumab<sup>1</sup> oraz aktualnie nier refundowany rawulizumab<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/4732-zlecenie-182-2016> Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), 30 tabl., EAN 5909990643776, w ramach programu lekowego: Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7255-16-2021-zlc> Ultomiris, ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300mg, 1 fiol., GTIN: 05391527743552 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/7848-zlecenie-97-2022> Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1, fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162, Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1, fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179 w ramach programu lekowego: Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Kod ICD-10 D59.5 – nocna napadowa hemoglobinuria.

Nocna napadowa hemoglobinuria jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej.

Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek. Inhibicja układu dopełniacza może polegać na specyficznym wiązaniu białka C5, wchodzącego w skład układu dopełniacza. Związanie białka C5 uniemożliwia rozpad białka na podjednostki C5a i C5b, a co za tym idzie, nie pozwala na stworzenie kompleksu atakującego błonę C5b-9.

Najważniejsze znaczenie kliniczne w przebiegu PNH ma proces hemolizy erytrocytów, warunkujący obraz kliniczny – zaawansowanie i stadium.

Źródło: Wróbel 2011, Sychalska 2013

### Rozpoznanie

PNH można podejrzewać u osób z objawami hemolizy wewnątrznaczyniowej (np. hemoglobinuria, wysokie stężenie LDH w surowicy) bez znanej przyczyny. Diagnozę można postawić na podstawie dokładnej oceny klinicznej, szczegółowej historii pacjenta i szeregu specjalistycznych testów.

Głównym badaniem diagnostycznym dla osób z podejrzeniem PNH jest cytometria przepływowa z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych i odczynnika FLAER. Za pomocą cytometrii przepływowej ocenia się stosunek ilościowy klonu z defektem PNH (cPNH) – komórek potomnych (nowopowstałych) krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku pozbawionych cząsteczek glikozylofosfatydylinozytolu.

Źródło: Sychalska 2013, NORD 2019

### Klasyfikacja

Wyróżnia się trzy postaci nocnej napadowej hemoglobinurii w zależności od tego, czy w obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna czy zahamowanie hematopozy w szpiku:

- klasyczna – cPNH 50-100%.

Cechą dominującą jest znaczna wewnątrznaczyniowa hemoliza. Mogą towarzyszyć epizody hemoglobinurii. U większości pacjentów oprócz niedokrwistości występuje granulocytopenia i/lub trombocytopenia.

- (*typ drugi*) PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego u pacjentów z tą postacią PNH występuje niedokrwistość aplastyczna (AA), czy zespół mielodysplastyczny.

cPNH stanowi 25-50% (0,01-50%).

U pacjentów najczęściej występuje łagodna hemoliza wewnątrznaczyniowa.

- subkliniczna – cPNH <25%, najczęściej <1%.

Nie obserwuje się cech hemolizy, dominują natomiast objawy niewydolności szpiku. W przypadku AA z towarzyszącym klonem PNH po skutecznej terapii immunoablacyjnej może dojść do regeneracji hematopoetycznej cPNH i przejścia z podtypu subklinicznego do postaci klasycznej.

Źródło: Piekarska 2015, Sychalska 2013

### Epidemiologia

PNH rozpoznaje się w każdym wieku, najczęściej u osób młodych. Zachorowalność szacuje się na 1,3/mln osób/rok. W polskim badaniu dotyczącym PNH przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów zdiagnozowanych w latach 1995 – I połowa 2011 w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego pod koniec grudnia 2021 r. ludność Polski liczyła 37 907 700 osób<sup>4</sup>. 105 pacjentów zdiagnozowanych w ciągu 16,5 roku przekłada się na zapadalność na poziomie 0,017 na 100 000 osób/rok.

Źródło: Piekarska 2015, Żupańska 2012, GUS 2021

Łącznie zidentyfikowano 337 pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizy na podstawie rozpoznania. Dynamika przyrostu populacji rozpoznawanej w danym roku sprawozdawczym pozostawała na trendzie wzrostowym do 2020 roku. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano spadek populacji o 1,5% w porównaniu do roku poprzedniego. Powyżej 18 roku życia, pacjenci rozumiani jako populacja dorosłych, było 310 pacjentów, stanowiących 91,99% populacji ogółem. Części udziałów dla grup w strukturze wiekowej zasadniczo były zbliżone, z zachowaną tendencją malejącą dla populacji generalnej społeczeństwa, z tym że w populacji w przedziale 57-62 odnotowano mniejszą liczbę pacjentów w porównaniu do przedziałów okalających. Udziały płci były porównywalne, z nieznaczną przewagą kobiet (53%). Nie zidentyfikowano zmian demografii pacjentów z PNH identyfikowanych w bazach NFZ w analizowanym okresie czasu, przez co nie przedstawiano danych w podziale na poszczególne lata sprawozdawcze. Aktualność dostępnych danych umożliwia analizę przeżycia pacjentów zdiagnozowanych do końca 2020 roku (baza zgonów przekazana przez MZ obejmuje maksymalnie okres sprawozdanych zgonów do końca grudnia roku 2020). Dla tak zdefiniowanych kryteriów na ogółem 313 zidentyfikowanych pacjentów odnotowano zgon w przypadku 52 pacjentów, co można wskazać jako przeżycie na poziomie 85%.

## Rokowanie

PNH jest chorobą rozpoznawaną w każdym wieku (mediana wieku pacjenta przy rozpoznaniu 30-35 lat). Dotyka w równym stopniu mężczyzn i kobiety. Szacowane 5-letnie przeżycie wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem).

Zgony spowodowane bezpośrednio przebiegiem choroby

- Najczęstszą przyczyną zgonów w PNH jest zakrzepica szacowana na przyczynę około połowy wszystkich zgonów w tej grupie pacjentów,
  - 29–44% pacjentów doświadcza przynajmniej jednego incydentu zakrzepowo-zatorowego.
- Około 64% chorych na PNH cierpi na przewlekłą chorobę nerek, która odpowiada za 8–18% zgonów.

Około 66% chorych na PNH zgłasza duszność, której przyczyną może być między innymi nadciśnienie płucne, potwierdzone w badaniach u przynajmniej 47% chorych.

Do innych objawów PNH rzutujących na jakość życia pacjentów należą:

- zmęczenie (80%),
- bóle głowy (63%),
- zaburzenia erekcji (38% płci męskiej),
- silne bóle jamy brzusznej oraz zaburzenia połykania.

Zaburzenia erekcji i połykania są związane z dystonią mięśni gładkich.

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.

Źródło: ABHH 2020, Piekarska 2015, Kelly 2011

<sup>4</sup> Małgorzata Cierniak-Piotrowska, Agata Dąbrowska, Karina Stelmach, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2021 r. Stan w dniu 31 grudnia

[https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/31/1/ludnosc\\_stan\\_i\\_struktura\\_oraz\\_ruch\\_naturalny\\_w\\_prze\\_kroju\\_terytorialnym\\_na\\_31-12-2021.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/31/1/ludnosc_stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_prze_kroju_terytorialnym_na_31-12-2021.pdf)



### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii napadowej nocnej hemoglobinurii, określonej jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

#### 3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD<sup>5</sup>, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Analizy obejmowały wszystkich pacjentów, u których rozpoznano napadową nocną hemoglobinurię D59.5. Przeszukiwanie dotyczyło rozpoznania zarówno głównych jak i współistniejących niezależnie od zaszeregowania, obejmując jako punkt wyjścia rozpoznanie w najszerszym możliwym rodzaju, rozumianym jako D59 z podkodami: XXX.0 – XXX.9.

Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest ograniczona. Możliwe jest wskazanie ogólnej liczby pacjentów potencjalnie spełniających kryterium rozpoznanej napadowej nocnej hemoglobinurii oraz wskazanie liczby pacjentów, którzy na koniec okresu obserwacji w bazie stosowali ekulizumab przez co najmniej 6 miesięcy. Jednocześnie należy podkreślić, że na podstawie bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej nie jest możliwe wskazanie pacjentów z hemolizą lub zakrzepicą, stanowiących podstawowe kryteria kwalifikacyjne do programu.

#### 3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2022 r. W dalszej części raportu ze względu na aktualność uwzględniono dane do pełnych lat sprawozdawczych. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach:

- Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie D59.5 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem D59.5 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano że cechuje się większą wiarygodnością. (**Metoda II**)
- Zdecydowano również na przeprowadzenie prognozy pacjentów w oparciu o dane ograniczone do programu lekowego właściwego do leczenia PNH, uwzględniono w prognozie ogólny trend dla zidentyfikowanych zmian w liczbie pacjentów identyfikowanych Metodą II, wraz z liczbą pacjentów poza programem leczonych aktywnym standardem opieki (erythropoetyna, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, podjęcie próby intencji wyleczenia – przeszczepienie HSCT). (**Metoda III**)

<sup>5</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załącznik do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

[https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komun\\_kat-swiaad/](https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komun_kat-swiaad/)

Tabela 4. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem w kodach D59.5 niezależnie od zaszeregowania w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda I = Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	25	26	14	25	17	36	65	75
luty	20	17	16	27	20	37	62	77
marzec	22	25	19	28	23	50	64	71
kwiecień	25	24	16	25	23	48	65	75
maj	20	20	17	23	20	44	64	70
czerwiec	30	22	34	29	29	55	76	68
lipiec	18	24	24	21	30	50	69	68
sierpień	21	18	23	16	36	49	66	63
wrzesień	20	24	19	17	40	60	71	71
październik	26	21	25	23	37	63	74	66
listopad	18	12	17	21	39	72	76	68
grudzień	17	26	23	19	38	64	77	68
suma	72	86	87	99	108	129	131	129
śr.mies.	21,83	21,58	20,58	22,83	29,33	52,33	69,08	70,00
dynamika	-	19,44%	1,16%	13,79%	9,09%	19,44%	1,55%	-1,53%
wsp.epi.	0,19	0,22	0,23	0,26	0,28	0,34	0,34	0,34

śr.mies. – uśredniona liczba pacjentów w ciągu miesiąca danego roku sprawozdawczego

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS<sup>6,7</sup>

Kod D59 opisany jest jako nabyta niedokrwistość hemolityczna, w jego opis wchodzi niedokrwistości autoimmunohemolityczne i nieautoimmunohemolityczne, zespół hemolityczno-mocznicowy (D59.3), nocna napadowa hemoglobinuria [zespół Marchiafavy-Micheliego] (D59.5) oraz inne niedokrwistości hemolityczne. Mając na uwadze fakt, że oceniany wniosek ograniczony jest do PNH oszacowania zawężono do rozpoznania D59.5 jak wskazano na wstępie. Przeprowadzono wyszukiwanie pacjentów zgodnie z przyjętą Metodą II, uzyskano dokładnie takie samo oszacowanie, przez co nie powielano informacji. Rzadko dochodzi do sytuacji, w której przez cały okres obserwacji pacjent diagnozowany jest odpowiednią liczbą razy do hipotetycznego potwierdzenia postawionego rozpoznania.

Dla przedstawienia skali sprawozdawczości kodu D59.5 na tle innych rozpoznań związanych z niedokrwistościami hemolitycznymi, przeprowadzono wyszukiwanie pacjentów zdiagnozowanych i sprawozdanych z kodem D59 niezależnie od podkodu opisowego, wskazane jako główne.

Tabela 5. Struktura sprawozdawczości - liczba pacjentów z D59

	D59	D59.1	D59.9	D59.8	D59.3	D59.0	D59.4	D59.5	D59.2	D59.6	Suma
l.pts	6 464	2 797	2 444	1 046	660	533	451	284	97	56	11 522

Ogółem w ciągu ostatnich 8 lat zidentyfikowano 11,5 tys. pacjentów z rozpoznaniem D59 wraz z podkodami.

Łącznie zidentyfikowano **337 pacjentów** spełniających kryteria włączenia do analizy na podstawie rozpoznania. Dynamika przyrostu populacji rozpoznawanej w danym roku sprawozdawczym pozostawała na trendzie wzrostowym do 2020 roku. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano spadek populacji o 1,5% w porównaniu do roku poprzedniego. Największy wzrost miał miejsce dla porównania lat 2015 do 2014 oraz 2019

<sup>6</sup> Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

<sup>7</sup> Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAID - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

[https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl\\_lud\\_2021\\_00\\_01.zip&sys=lud](https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud)



do 2018, wówczas odnotowano wzrost populacji o 19%. Średnia miesięczna liczba pacjentów rokrocznie wykazuje wzrost, w roku 2014 było to niespełna 22 pacjentów z PNH diagnozowanych w średnim miesiącu sprawozdawczym, z kolei w roku 2021 była to już wartość 70 pacjentów.

Dla analizowanego problemu zdrowotnego nie odnotowano charakterystycznej zmiany związanej z początkiem epidemii koronawirusa SARS-CoV-2, w miesiącach marzec-maj 2020, kiedy miały miejsce największe ograniczenia związane zarówno z mobilnością społeczeństwa jak i reorganizacją systemu ochrony zdrowia. Wnioski dotyczące redukcji zużycia zasobów powszechnego systemu opieki zdrowotnej w tym okresie zostały odnotowane w przypadku analiz dotyczących: raka piersi (AWA OT.4331.70.2019<sup>8</sup>), raka płuc (AWA OT.4231.17.2022<sup>9</sup>), czy też problemów nieonkologicznych takich jak: atopowe zapalenie skóry (AWA OT.4231.2.2022<sup>10</sup>), zapalenie błony naczyniowej oka (AWA OT.4231.23.2022<sup>11</sup>), raportowane w analizach.

Ze względu na fakt, że liczebność pacjentów określana jest na podstawie rozpoznania podczas udzielania świadczeń, możliwe jest również przeprowadzenie analizy liczebności populacji pacjentów w poszczególnych oddziałach wojewódzkich, do których należeli świadczeniodawcy.

Klasyfikacja oddziałów wojewódzkich NFZ jest następująca:

01 DOLNOŚLĄSKIE	09 PODKARPACKIE
02 KUJAWSKO-POMORSKIE	10 PODLASKIE
03 LUBELSKIE	11 POMORSKIE
04 LUBUSKIE	12 ŚLĄSKIE
05 ŁÓDZKIE	13 ŚWIĘTOKRZYSKIE
06 MAŁOPOLSKIE	14 WARMIŃSKO-MAZURSKIE
07 MAZOWIECKIE	15 WIELKOPOLSKIE
08 OPOLSKIE	16 ZACHODNIOPOMORSKIE

**Tabela 6. Liczebność pacjentów w podziale na Oddział Wojewódzki NFZ (Metoda I = Metoda II)**

OW NFZ	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	wsp.epi.*	Ogółem
01	7	8	9	12	7	6	15	15	0,521	43
02	2	4	2	3	4	6	5	6	0,293	14
03	7	8	9	9	10	17	10	8	0,385	33
04	1	-	1	-	1	-	-	-	-	2
05	2	3	2	3	7	8	10	11	0,455	17
06	9	6	9	11	10	13	18	18	0,528	34
07	13	19	18	21	49	61	77	37	0,683	126
08	-	1	2	2	1	-	-	-	-	5
09	1	4	3	4	7	9	8	8	0,379	21
10	5	7	6	10	9	7	10	7	0,601	24
11	2	4	1	3	3	6	9	11	0,469	16
12	22	23	22	22	19	22	13	16	0,359	62
13	-	-	-	1	1	-	1	-	-	3
14	1	1	-	-	2	2	2	1	0,071	4
15	7	7	8	7	5	6	6	5	0,143	20
16	1	1	5	2	2	3	4	4	0,239	9
<b>Suma</b>	<b>72</b>	<b>86</b>	<b>87</b>	<b>99</b>	<b>108</b>	<b>129</b>	<b>131</b>	<b>129</b>	<b>0,339</b>	<b>337</b>

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców ograniczony wyłącznie dla roku 2021, na podstawie GUS<sup>12</sup>

<sup>8</sup> W roku kolejnym [2020] odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/309/AWA/Tecentrig](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/309/AWA/Tecentrig)

<sup>9</sup> W roku kolejnym [2020] odnotowano, znaczny spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/028/AWA/Tecentrig](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/Tecentrig)

<sup>10</sup> Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...) W maju 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) [bipold.aotm.gov.pl/zlecenia\\_mz/2022/011/AWA/Rinvog](http://bipold.aotm.gov.pl/zlecenia_mz/2022/011/AWA/Rinvog)

<sup>11</sup> (...) największa zmiana została odnotowana dla porównania 2020/2019 r/r, gdzie wykazano 17% spadek populacji (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/037/AWA/Ozurdex](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/037/AWA/Ozurdex)

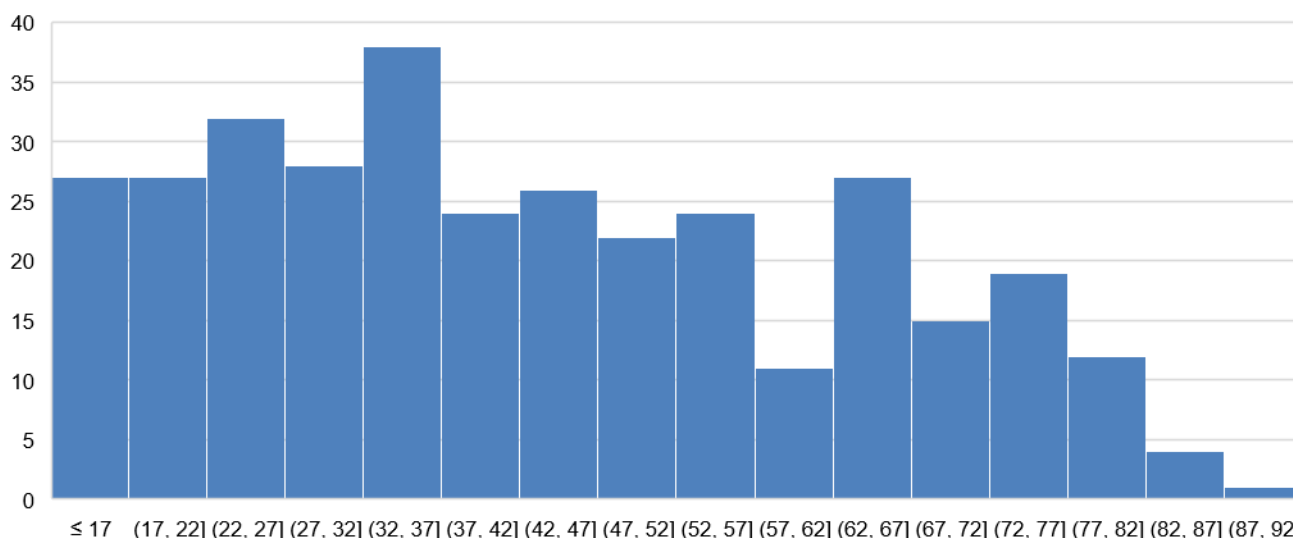
<sup>12</sup> [https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl\\_lud\\_2021\\_00\\_01.zip&sys=lud](https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud)

Oszacowanie rozpowszechnienia nocnej napadowej hemoglobinurii, rozumianego jako chorobowość rejestrowa w województwach w oparciu o oddział NFZ przeprowadzono dla populacji pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z podejściem opisanym jako Metoda I. Oszacowano, że istnieje grupa pacjentów migrująca między oddziałami wojewódzkimi, łącznie było to 28,45% pacjentów ogółem. Najwięcej sprawozdanych pacjentów było w województwach mazowieckim, śląskim oraz dolnośląskim.

Uwzględniając populację województw, w 2021 roku chorobowość wahała się

- od 0 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwach lubuskim, opolskim i świętokrzyskim
- do 0,683 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwie mazowieckim.

Ograniczeniem wnioskowania epidemiologicznego jest fakt, że sprawozdawczość dotyczy świadczeniodawców a nie pacjentów, którym świadczenia są udzielone. Mimo tego ograniczenia, zidentyfikowano znaczne różnice we współczynnikach chorobowości pacjentów z powodu nocnej napadowej hemoglobinurii w Polsce.



Rysunek 1. Histogram rozkładu wieku pacjentów z PNH zidentyfikowanych Metodą I = II

Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych, wykazała że zidentyfikowana populacja pacjentów stanowi populację osób w bardzo zróżnicowanym wieku, przy czym pod uwagę wzięto całą zidentyfikowaną populację na przestrzeni wszystkich ośmiu lat sprawozdawczych. Obliczenia przedstawiono dla minimalnej wartości wieku danego pacjenta – wiek w chwili pierwszego świadczenia zidentyfikowanego zgodnie z przyjętymi warunkami selekcji dla sprawozdanego rozpoznania głównego lub współistniejącego w kodzie D59.5.

Powyżej 18 roku życia, pacjenci rozumiani jako populacja dorosłych, było 310 pacjentów, stanowiących 91,99% populacji ogółem. Części udziałów dla grup w strukturze wiekowej zasadniczo były zbliżone, z zachowaną tendencją malejącą dla populacji generalnej społeczeństwa, z tym że w populacji w przedziale 57-62 odnotowano mniejszą liczbę pacjentów w porównaniu do przedziałów okalających. Udziały płci były porównywalne, z nieznaczną przewagą kobiet (53%). Nie zidentyfikowano zmian demografii pacjentów z PNH zidentyfikowanych w bazach NFZ w analizowanym okresie czasu, przez co nie przedstawiano danych w podziale na poszczególne lata sprawozdawcze.

Tabela 7. Przeżycie pacjentów z PNH zidentyfikowanych Metodą I = II

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
ogółem	72	86	87	99	108	129	131	313
zgon	13	17	15	16	9	7	6	52
% przeżycia	81,94%	80,23%	82,76%	83,84%	91,67%	94,57%	95,42%	84,57%

Aktualność dostępnych danych umożliwia analizę przeżycia pacjentów diagnozowanych do końca 2020 roku (baza zgonów przekazana przez MZ obejmuje maksymalnie okres sprawozdanych zgonów do końca grudnia roku 2020). Dla tak zdefiniowanych kryteriów na ogółem 313 zidentyfikowanych pacjentów odnotowano zgon w przypadku 52 pacjentów, co można wskazać jako przeżycie na poziomie 85%.

Tabela 8. Liczebność populacji zgodna z założeniami identyfikacji wg Metody III

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
<b>ERYTROPOETYNA (epoetyna/darbepoetyna)</b>									
I.pts.	-	1	-	-	-	-	2	1	4
I.swd.	-	1	-	-	-	-	6	2	9
<b>PRZETOCZENIE KONCENTRATU KRWINEK CZERWONYCH</b>									
I.pts.	14	14	15	12	31	32	31	31	101
I.swd.	61	45	53	29	159	215	195	140	897
<b>ECULIZUMABUM - INJ. 1 MG</b>									
I.pts.	-	-	-	-	21	45	60	59	66
I.swd.	-	-	-	-	258	919	1 372	1 427	3 976
<b>PRZESZCZEPNIENIE ALLOGENICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH OD DAWCY ALTERNATYWNEGO</b>									
I.pts.	6	4	6	3	-	2	2	3	26
Suma pts.	17	16	20	15	39	58	73	72	138
Suma swd.	67	50	59	32	417	1 136	1 575	1 572	4 908

*I.pts.* – liczba pacjentów, rozumianych jako unikatowy identyfikator wg zadanych kryteriów bazy

*I.swd.* – liczba udzielonych świadczeń danego rodzaju (nie podawano w przypadku przeszczepień z uwagi na tożsamość danych)

Zgodnie z kryteriami selekcji określonych jako Metoda III zidentyfikowano **138 pacjentów**, spełniających wymagania włączenia do analizy. Uwagę zwraca fakt znacznej penetracji udziałów wśród wybranych technologii. W pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego ekulizumab był zastosowany u 54% pacjentów spełniających kryteria dla roku sprawozdawczego. W roku 2021 odsetek ten wzrósł do 82%. Powyższe można interpretować jako stopniowe, postępujące wysycenie rynku, przez co mało prawdopodobne jest znaczne poszerzenie populacji pacjentów leczonych w ramach programu z ekulizumabem i rawulizumabem w PNH.

### 3.3.3. Dane dla programu lekowego B.96

Według danych od 2018 roku do końca 2021 roku produkt rozliczeniowy o nazwie *kwalfikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* został sprawozdany u 72 pacjentów, z których do leczenia w ramach programu włączono w sumie 66 pacjentów. Analizując wiek wejścia pacjenta do programu lekowego odnotowano, że 1 pacjenta można przypisać do kategorii pediatrycznej, rozumianej jako osoby przed ukończeniem 18-go roku życia. Pacjent w chwili wejścia do programu miał 16 lat. Zgodnie z uproszczonym szacunkiem do programu lekowego średnio rocznie włączano 16 pacjentów dorosłych. Zauważalny jest znaczny spadek w liczbie pacjentów włączanych do analizowanego programu lekowego, tak jak w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej – 2019 – włączono 25 nowych pacjentów, tak w ubiegłym roku, w pełni sprawozdanym – 2021 – włączono zaledwie 3 nowych pacjentów. Może być to związane z wysyceniem populacji pacjentów z PNH, którzy kwalifikowaliby się do leczenia ekulizumabem. Struktura demograficzna pacjentów leczonych ekulizumabem uległa nieznacznej zmianie, w pierwszym roku funkcjonowania programu, 71% pacjentów było płci żeńskiej. Udział ten zmniejszył się do poziomu 64% w roku 2021.

Tabela 9. Charakterystyka populacji włączanej i leczonej w ramach programu B.96 (leczenie PNH)

	2018	2019	2020	2021	Suma końcowa
<b>nowe włączenia</b>					
suma	21	25	17	3	66
<b>leczeni ogółem</b>					
suma	21	45	60	59	66

W związku z faktem, że tylko jeden pacjent należał do kategorii populacji pediatrycznej nie przeprowadzono rozbicia oszacowań w powyższej tabeli. W pierwszym roku funkcjonowania programu włączono 21 pacjentów, w roku kolejnym odnotowano wzrost do poziomu 25 nowych włączeń. W kolejnych latach sprawozdawczych wyraźnie uwidoczniło się spowolnienie rozwoju programu, co wynika z faktu, że zgodnie z przewidywaniami Agencji wyrażonymi w uprzednim postępowaniu ekulizumab w PNH został czasowo usunięty z wykazu.

Dane dla pacjentów leczonych w ramach programu analizowano również pod kątem identyfikacji przypadków:

- przyjmujących standardową dawkę ekulizumabu w ustalonym interwale  $14 \pm 2$  dni,
- ze zmodyfikowanym interwałem leczenia. Modyfikacja polegała na tym, że stosowano zwiększenie dawki ekulizumabu w przypadku wystąpienia zdarzeń CAC-BTH (do 1200 mg) oraz zmianą rozkładu (interwału) pomiędzy dni podania,
- dyskontynuacji leczenia w ramach programu rozumianej jako zaprzestanie stosowania ekulizumabu na co najmniej miesiąc przed końcem maksymalnego okresu obserwacji przyjętego jako 31.12.2021 r.,
- zgon pacjenta – analiza ograniczona do 31.12.2020 r. w związku z różnicą w przekazywaniu informacji o zgonie pacjenta.

Standardową dawkę ekulizumabu określono na podstawie ChPL, w którym wskazano, że faza leczenia początkowego: dawka 600 mg, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg, podawana w piątym tygodniu, a następnie co  $14 \pm 2$  dni. Zweryfikowano przy tym, czy u pacjentów stosowano dawkę podtrzymującą zgodnie z zapisami, ponieważ program nie zezwala na włączenie pacjentów, których leczenie będzie stanowiło kontynuację uprzednio rozpoczętego schematu finansowanego z innych źródeł. Zidentyfikowano, że łącznie u 6 (9,09%) pacjentów nie zastosowano fazy początkowej zgodnie z zapisami.

Analiza wykazała, że u przeważającej części pacjentów modyfikowano interwał dawkowania (62,12%). Modyfikacja polegała zarówno na skróceniu odstępu między co najmniej jednym podaniem do 11-12 dni jak i wydłużeniu odstępu między dawkami do co najmniej 17 dni. W tym miejscu należy przytoczyć treść ChPL, gdzie w ramach specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności odniesiono się do sytuacji przerwania leczenia ekulizumabem pacjentów z PNH. W przypadku zastosowania takiej modyfikacji należy uważnie obserwować, czy u pacjentów, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę rozpoznaje się, gdy aktywność LDH 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 przerywającego leczenie należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Jeżeli po odstawieniu ekulizumabu wystąpi ciężka hemoliza, należy rozważyć następujące sposoby postępowania (leczenia): przetoczenie krwi (masy erytrocytarnej) lub transfuzja wymienna, jeżeli odsetek komórek PNH oznaczany metodą cytometrii przepływowej wynosi  $>50\%$  wszystkich krwinek czerwonych, podawanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie kortykosteroidów lub ponowne zastosowanie ekulizumabu. W badaniach klinicznych dotyczących PNH 16 pacjentów przerwało leczenie i nie zaobserwowano wówczas ciężkiej hemolizy. Aktualne zapisy programu lekowego zakładają, że Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia ekulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych.

Należy również wskazać, że w przypadku sprawy powiązanej, związanej z ponowną oceną wniosku o objęcie refundacją rawulizumabu w leczeniu aHUS, przytoczono wnioski wynikające z opracowania Agencji dotyczącego oceny zasadności **możliwości wydłużenia czasu między dawkami lub odstawienia ekulizumabu w oparciu o wartość stężenia CH50.**

Odnotowano jeden przypadek, w którym zastosowano zwiększenie dawki ekulizumabu, prawdopodobnie w przypadku wystąpienia zdarzeń typu CAC-BTH (do 1800 mg). U tego pacjenta stosowano również znaczne modyfikacje schematu dawkowania (początkowo zwiększanie interwału do 21 dni, następnie skrócenie do 12 dni).

Dyskontynuację leczenia w ramach programu można było przypisać do 15 (22,73%) pacjentów. W jednym przypadku dyskontynuacja była związana ze zgonem pacjenta, jednak należy mieć na uwadze różnicę w aktualności bazy SWIAD zawierającej informacje o leczeniu oraz bazy zgonów. Średni czas trwania leczenia ekulizumabem, określony na podstawie sprawozdanej minimalnej daty dla podania ekulizumabu oraz daty odcięcia lub innej określającej maksymalny czas stosowania, u pacjentów z dyskontynuacją wyniósł  $510,47 \pm 312,06$  dni. W przypadku pacjentów, których nie określono jako pacjentów z dyskontynuacją czas ten wyniósł  $890,47 \pm 321,81$  dni.

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów leczonych w programie B.96 (leczenie PNH)

cecha	kategoria	l.pts.	%	X czas leczenia	SD
modyfikacja interwału ECU	NIE	25	37,88%	748,48	410,57
	TAK	41	62,12%	838,02	318,01
dyskontynuacja leczenia	NIE	51	77,27%	890,47	321,81
	TAK	15	22,73%	510,47	312,06
wartość uśredniona		66	-	804,11	355,51

*l.pts.* – liczba pacjentów, rozumianych jako unikatowy identyfikator wg zadanych kryteriów bazy; % – wartość wyrażona procentem rozpowszechnienia kategorii w ramach zadanej cechy; *X* – wartość średniej arytmetycznej dla zadanej kategorii pacjentów; *SD* – wartość odchylenia standardowego dla średniej.

Dodatkowo zweryfikowano jaka jest liczba pacjentów, którzy potencjalnie mogliby spełniać warunek związany ze stabilizacją choroby, rozumianą jako stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy. Dla uproszczenia przyjęto, że dotyczyć to może każdego pacjenta, spełniającego kryterium czasowe z wyłączeniem pacjentów, u których zastosowano jakąkolwiek z rozpatrywanych modyfikacji dawkowania. Wykazano, że na łącznie leczonych 59 pacjentów w roku sprawozdawczym 2021, kryterium uprawniające do ewentualnej zmiany leczenia na rawulizumab może dotyczyć **18 pacjentów** (31% ogółem).

Łącznie u 66 pacjentów zidentyfikowanych jako leczonych w ramach programu B.96 odnotowano 3 975 wizyt polegających na podaniu pacjentowi ekulizumabu. Rozpatrywano w jakim trybie rozliczne jest podawanie tej substancji czynnej. Łącznie rozliczono:

- 75 (1,89%) wizyt w trybie hospitalizacji standardowej,
- 633 (15,92%) podań ekulizumabu w trybie ambulatoryjnym,
- z kolei najwięcej podań zostało wykonanych jako hospitalizacja jednego dnia – 3 184 (80,10%) przypadki.

Brak sprawozdania produktu rozliczeniowego właściwego do wskazania jako podanie leku w programie lekowym dotyczył łącznie 83 (2,09%) wizyt.

Z uwagi na fakt, że niniejszy wiosek dotyczy włączenia pegcetakoplanu do refundacji w ramach programu lekowego B.96, u pacjentów z niedokrwistością rozwijającą się w przebiegu leczenia ekulizumabem podjęto działania ukierunkowane na weryfikację jak duża część pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu miało zdiagnozowaną co najmniej raz w ciągu okresu obserwacji niedokrwistość. Przyjęto następujące kryteria wystąpienia niedokrwistości u pacjentów leczonych ekulizumabem:

- zdiagnozowana niedokrwistość, rozumiana jako kody zgodne z klasyfikacją ICD-10 D63 z podkodami, D64, D64.8 oraz D64.9 tj. niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne;
- wystąpienie świadczenia sprawozdanego z rozpoznaniem jak powyżej po dacie sprawozdania świadczenia o nazwie ekulizumab w ramach programu leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii w okresie nie krótszym niż 3 miesiące.

Tabela 11. Populacja pacjentów z niedokrwistością w przebiegu leczenia ekulizumabem

	2018	2019	2020	2021	2022*	Suma końcowa
ekulizumab	21	45	60	59	58	73
niedokrwistość	1	8	7	9	4	16
odsetek	4,76%	17,78%	11,67%	15,25%	6,90%	21,92%
pierwszorazowa	1	7	2	5	1	16
odsetek	4,76%	15,56%	3,33%	8,47%	1,72%	21,92%

\* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2022 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

Wykazano, że łącznie 22% pacjentów poddanych leczeniu ekulizumabem zostało sprawozdanych z niedokrwistością zgodnie z przyjętą metodyką. Rocznie około 15% pacjentów diagnozowano jako pacjentów z niedokrwistością, z których połowa była pierwszorazowo diagnozowana z niedokrwistością.



### 3.3.4. Wielkość refundacji

Analicyści Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

**Tabela 12. Wielkość refundacji w zależności od przyjętej metody identyfikacji pacjentów**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
<b>METODA I</b>									
<b>I.pts.</b>	72	86	87	99	108	129	131	129	337
<b>suma*</b>	2,74	1,97	3,19	1,51	12,42	46,12	67,77	72,01	207,74
<b>ref./pts.</b>	37 990,07	22 948,18	36 685,39	15 275,82	115 033,28	357 534,80	517 347,42	558 244,99	616 452,41
<b>METODA III</b>									
<b>I.pts.</b>	17	16	20	15	39	58	73	72	138
<b>suma*</b>	2,12	1,12	2,95	1,31	12,23	45,99	67,65	71,84	205,21
<b>ref./pts.</b>	124 455,05	69 774,07	147 578,20	87 500,42	313 539,31	792 967,48	926 758,46	997 791,21	1 487 033,86
<b>PL B.96</b>									
<b>I.pts.</b>	-	-	-	-	29	46	66	61	75
<b>suma*</b>	-	-	-	-	11,89	45,75	67,28	71,38	196,69
<b>ref./pts.</b>	-	-	-	-	409 841,80	994 547,87	1 019 356,93	1 170 171,08	2 622 526,61

*I.pts.* – liczba pacjentów dla zadanych kryteriów identyfikacji; *suma\** - oznacza łączną kwotę refundacji z tytułu świadczeń i/lub refundacji aptecznej, w tym receptur sporządzanych z przepisu lekarza, wartości podane w mln zł; *ref./pts.* – oznacza średnią wartość refundacji dla zadanych kryteriów w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta

Uwzględniając wartość świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu państwa zarówno rozumianych jako świadczenia w ramach systemu (interwencje nielekowe) jak i świadczenia w ramach farmakoterapii (listy refundacyjne, katalog chemioterapii, program lekowy) ogółem u 337 pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z założeniami metody I i II sprawozdano łączne obciążenie budżetu w kwocie 207,74 mln zł.

- Średnia wartość refundacji przypadająca na pojedynczego pacjenta wyniosła ponad 616 tys. zł. Uwagę zwraca fakt, że wartość finansowania w tej grupie pacjentów wzrosła w roku 2018 (3-krotny wzrost w stosunku do roku 2017), następnie w kolejnych latach wartość była porównywalna i wyniosła nieco ponad pół mln zł. Poziom średniej kwoty refundacji przypadającej na pacjenta wskazuje na podobną dynamikę zmian.
- Zauważając populację na identyfikację pacjentów według metody III nastąpiła znaczna zmiana we wnioskowaniu odnośnie uśrednionej kwoty refundacji na pacjenta, wzrost do 1,5 mln zł.
- Przy dodatkowym uwzględnieniu danych ograniczonych do pacjentów kwalifikowanych do leczenia w ramach programu B.96 wartość uśrednionej kwoty refundacji wzrosła do 2,6 mln zł. Patrząc na dane roczne zarówno dla pacjentów identyfikowanych Metodą I jak i Metodą III można zauważyć utrzymujący się wzrostowy trend, dla porównań 2021/2014 wykazano wzrost o 2633% (około dwudziesto-sześciokrotny wzrost) oraz 3396% (ponad trzydziestotrzykrotny wzrost).

Tabela 13. Średnia cena produktów jednostkowych rozliczanych w programie B.95

	2018	2019	2020	2021
<b>kwalifikacja</b>	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł
<b>ECU</b>	53,97 zł	55,59 zł	54,42 zł	54,43 zł
<b>dgn</b>	4 083,00 zł	4 083,00 zł	4 083,00 zł	4 083,00 zł
<b>hosp 1d</b>	486,72 zł	486,72 zł	486,72 zł	486,72 zł
<b>hosp. dz.</b>	540,80 zł	540,80 zł	-	-
<b>hosp. srd.</b>	486,72 zł	2 228,67 zł	2 190,24 zł	1 257,36 zł
<b>AOS</b>	108,16 zł	108,16 zł	108,16 zł	108,16 zł

**kwalifikacja** - 5.08.07.0000023 kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności; **ECU** - 5.08.09.0000141 eculizumabum - inj. 1 mg; **dgn** - 5.08.08.0000106 diagnostyka w programie leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii; **hosp 1d** - 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. dz.** - 5.08.07.0000002 hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; **hosp. srd.** - 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** - 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

Najbardziej aktualna cena pochodząca z bazy NFZ (do końca października 2022 r.) wynosi **53,8633 zł/mg**.

Ryczałt na diagnostykę obejmuje:

- do dwóch badań obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym,
- 17 oznaczeń zgodnie z pakietem badań: kreatynina, mocznik, aminotransferaza asparaginowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT), bilirubina całkowita,
- 29 oznaczeń zgodnie z pakietem badań: aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), morfologia krwi obwodowej z rozmazem.
- Ponadto w szczególnych sytuacjach w celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego ekulizumab należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni, stosując przy tym właściwy zestaw badań diagnostycznych.

### 3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Dr Dariusz Woszczyk, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii zwrócił uwagę, że oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wg. danych z piśmiennictwa u około 1/3 – 1/2 dotychczas leczonych ekulizumabem [nie znam liczby leczonych w Polsce]. Jako źródło podano pozycję How we(II) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. Risitano AM, Peffault de Latour R.Br J Haematol. 2022 Jan; 196(2):288-303. oraz poz. piśmiennictwa z tej pracy [27,31, 33, 39-41].

Dr Anna Szmigielska-Kapłon prof. UM w Łodzi wskazała, że 30% pacjentów leczonych ekulizumabem ma nadal niedokrwistość. Zdaniem eksperta około 20% pacjentów może kwalifikować się do zastosowania pegcetakoplanu, w związku z czym należy zwrócić uwagę na różnicę około 10pkt.% puli pacjentów leczonych ekulizumabem z niedokrwistością. Nie podano uzasadnienia tej różnicy.

Dr Magdalena Wysocka, Pełnomocnik Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka przekazała, że obecnie leczonych ekulizumabem w ramach programu lekowego jest 62 pacjentów. W SMPT wpisano 83 pacjentów, 8 pacjentów od początku programu zmarło, 2 cofnęło zgody na leczenie. Od marca 2018 do programu lekowego leczenia PNH ekulizumabem zostało włączonych:

- w roku 2018 – 22,
- w 2019 – 26,
- w 2020 – 16,
- w 2021 (do 31 marca<sup>13</sup>) – 3,
- od 1 kwietnia 2022 – 13,
- do 2 marca 2023 – 3.

<sup>13</sup> Ekulizumab nie był refundowany od 1 kwietnia 2021 do 31 marca 2022 roku (przyp. analityka).

### 3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>;
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- Alberta Health Services (AHS), <https://www.albertahealthservices.ca/>;
- American Society of Hematology (ASH), <https://ashpublications.org/>.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono również w bazie MEDLINE (przez Pubmed), a także przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: Aspaveli, pegcetacoplan, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH, guidelines, consensus, recommendations. Poszukiwano zaleceń wydanych przez towarzystwa naukowe, konsensusów eksperckich, wydanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Wyszukiwanie przeprowadzono 10 marca 2023 r. W wyniku przeszukiwania odnaleziono cztery dokumenty:

- wytyczne niemieckich towarzystw onkologii hematologicznej (DGHO 2022);
- wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia PNH opracowane przez panel ekspertów z Belgii (Devos 2018),
- wytyczne Kanadyjskiej Organizacji PNH i przegląd krajowego rejestru w zakresie leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii (CPNHN 2018) oraz
- konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii opracowany przez Brazylijskie Stowarzyszenie Hematologii, Hemoterapii i Terapii Komórkowej (ABHHTC 2021).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Spśród odnalezionych dokumentów, jedynie najnowsze wytyczne DGHO 2022 oraz ABHHTC 2021 wymieniają rawulizumab, jako nowsze przeciwciało monoklonalne, o przedłużonym działaniu. Pegcetacoplan został ujęty wyłącznie w dokumencie niemieckim. Natomiast wszystkie trzy dokumenty odnoszą się do ekulizumabu, wskazując ekulizumab jako leczenie z wyboru u pacjentów objawowych PNH, z zakrzepicą związaną z PNH lub powikłaniami związanymi z hemolizą.



Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>DGHO 2022</b> <b>(Niemcy)</b></p>	<p><b>Wytyczne leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii</b> Jako terapię wspomagającą w wytycznych wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przetoczenie kkc;</li> <li>• suplementację kwasem foliowym, ewentualnie witaminą B12;</li> <li>• kontrolowaną suplementację żelazem;</li> <li>• wczesną i konsekwentną antybiotykoterapię w przypadku wystąpienia zakażeń bakteryjnych;</li> <li>• wystarczające nawodnienie w kontekście krytycznej hemolizy;</li> <li>• leczenie antykoagulacyjne;</li> <li>• terapię immunosupresyjną.</li> </ul> <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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Inhibitory składowego 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 (<b>hemoglobina &lt;10,5 g/dL</b>) w trakcie leczenia ekulizumabem. Pegcetakoplan okazał się lepszy w zakresie poprawy niedokrwistości, braku przetoczeń, a także w odniesieniu do jakości życia pacjentów w porównaniu do ekulizumabu. EMA zatwierdziła pegcetakoplan w przypadku pacjentów, którzy byli poddani inhibicji składowego C5 dopełniacza przez co najmniej 3 miesiące i mieli objawową niedokrwistość, która rozwinęła się z powodu hemolizy pozanaczyniowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kryteria rozpoznania hemolizy pozanaczyniowej podczas aktywnej blokady C5 opierają się na widocznej retikulocytozie, tyko nieznacznie podwyższonym poziomie LDH (<math>\leq 1,5</math>-krotność górnej granicy normy) oraz wzroście bilirubiny.</li> <li>• Należy jednak wykluczyć nowo powstałą niewydolność szpiku.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p><b>ABHHTC 2021</b> <b>(Brazylia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p><b>Konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii opracowany przez Brazylijskie Stowarzyszenie Hematologii, Hemoterapii i Terapii Komórkowej</b></p> <p><u>Kryteria włączenia do terapii ekulizumabem:</u> pacjenci z hemolizą (LDH <math>\geq 1.5</math> ULN), z objawami choroby i spełniający poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &lt; 7 g/dL or Hb &lt; 10 g/dL, iw co najmniej dwóch niezależnych pomiarach u pacjentów z objawami ze strony układu sercowego</li> <li>• zakrzepica związana z PNH</li> <li>• powikłania hemolizy: niewydolność nerek, nadciśnienie płucne</li> <li>• ból podbrzusza i/lub dysfagia i/lub zaburzenia erekcji</li> <li>• ciąża, zwłaszcza u pacjentek z komplikacjami ciążowymi w wywiadzie.</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że powyższe kryteria są wystarczające, aby rozważyć włączenie terapii ekulizumabem niezależnie od konieczności wykonania transfuzji, ani od wiekości klonu PNH (pomimo, iż wiadomo, że wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia hemolizy wewnątrznaczyniowej występuje u pacjentów z dużym odsetkiem klonu PNH [<math>&gt;50\%</math>])</p> <p><u>Postępowanie w PNH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klasyczna: ekulizumab.</li> <li>• PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego: ekulizumab może przynieść korzyści.</li> <li>• subkliniczna: brak specyficznej terapii, leczenie zależne od nasilenia niewydolności szpiku kostnego.</li> </ul> <p><u>Rawulizumab</u> – podobna skuteczność i bezpieczeństwo do ekulizumabu, dłuższy biologiczny okres półtrwania, (podawanie co 8 tygodni).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>CPNHN 2018 (Kanada)</b>  Konflikt interesów: brak</p>	<p><b>Wytyczne Kanadyjskiej Organizacji PNH i przegląd krajowego rejestru w zakresie leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii.</b>  Terapia ekulizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapię ekulizumabem należy rozpocząć u pacjentów z cPNH leukocytów &gt;10%, ze znaczącą hemolizą wewnątrznaczyniową i objawową niedokrwistością, zakrzepicą, niewydolnością nerek, niewydolnością lub nadciśnieniem płucnym, bólem brzucha lub dysfagią wymagającymi przyjęcia lub analgezji opioidowej,</li> <li>• Terapię ekulizumabem należy rozważyć u pacjentów z cPNH leukocytów &gt;10%, ze znaczącą hemolizą wewnątrznaczyniową, którzy odczuwają zmęczenie uniemożliwiające działanie oraz u pacjentek w ciąży.</li> <li>• Ekulizumab i terapia immunosupresyjna powinny być stosowane jednocześnie w sytuacjach, w których obie terapie są wskazane.</li> <li>• W przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego należy monitorować przyczynę i okoliczności jego wystąpienia. W pojedynczych przypadkach nie będzie potrzebna zmiana dawkowania ekulizumabu. Standardowo, zaleca się zwiększyć dawkę ekulizumabu lub skrócić czas pomiędzy infuzjami.</li> <li>• Terapia ekulizumabem powinna być kontynuowana w trakcie ciąży po rozważeniu ryzyka i korzyści, z uwagi na fakt, iż objawy PNH zwykle nasilają się w trakcie ciąży i aktualne dowody naukowe nie wskazują jasne ryzyko dla noworodków. Należy monitorować pacjentki ciężarne, szczególnie po zakończeniu pierwszego semestru, jako że ponad połowa pacjentek wymaga zwiększenia dawki lub częstotliwości podawania ekulizumabu.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p><b>Devos 2018 (Belgia)</b>  Konflikt interesów: firma Alexion Pharma zapewniła wsparcie logistyczne</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia PNH opracowane przez panel ekspertów z Belgii</b>  Wytyczne opracowane przez zespół 8 ekspertów, którzy podczas trzech spotkań opracowali zalecenia postępowania.  Terapia ekulizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka indukcyjna 600 mg jest podawana dożylnie co 7 dni czterokrotnie, następnie dawka podtrzymująca 900 mg wymaga podawania 900 mg ekulizumabu co 14 dni (poziom rekomendacji A)</li> <li>• Pacjenci z dużym odsetkiem klonu PNH (&gt; 50% granulocytów PNH i &gt;10% erytrocytów PNH) w połączeniu ze wzrostem stężenia LDH (wskaźnik hemolizy wewnątrzmięśniowej) i dużą liczbą retikulocytów (wskaźnik właściwej rezerwy szpikowej) powinni skorzystać z terapii ekulizumabem. Leczenie początkowe ekulizumabem pacjentów z poważnymi objawami PNH można rozważyć nawet u pacjentów, u których nie wystąpiła anemia zależna od transfuzji (poziom rekomendacji B)</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji:</i>  A: rekomendacja powstała w oparciu o spójne dowody wysokiej jakości  B: rekomendacja powstała w oparciu o niespójne dowody niższej jakości</p>

**PNH** – nocna napadowa hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*), **cPNH** – klony z defektem PNH

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Dr hab. **Jarosław Czyż** prof. UMK, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii dla województwa kujawsko-pomorskiego, wskazał że 50% pacjentów nie odpowiada adekwatnie na leczenie ekulizumabem – wymaga eskalacji dawki lub częstszego podawania. Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych wydaje się jednak nie potwierdzać wskazanego odsetka.

Dr hab. **Anna Szmigielska-Kapłon** prof. UM w Łodzi przedstawiła stanowisko dotyczące praktyki leczenia pacjentów z niedokrwistością w przebiegu leczenia ekulizumabem w którym zaznaczyła, że u pacjentów z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 można kontynuować leczenie ekulizumabem jeśli chory nie wymaga częstych przetoczeń krwi. Należy rozważyć kwalifikację pacjenta do allogenicznej transplantacji komórek macierzystych hematopoezy. Można rozważyć udział w badaniu klinicznym, jeśli takie jest aktualnie dostępne i prowadzi rekrutację pacjentów. Ekspertka wskazała również, że w przypadku objęcia refundacją pegcetaoplanu zmniejszy się liczba pacjentów:

- poddawanych allogenicznej transplantacji komórek szpiku (jeżeli brak jest efektu leczenia dostępnym inhibitorem C5 i nie ma innej opcji leczenia należy rozważyć transplantację),
- poddawanych transfuzjom krwi (regularne transfuzje stosowane przez długi czas wiążą się z licznymi powikłaniami),
- biorących udział w badaniach klinicznych.

Dodatkowo wskazano, że przedstawiony do oceny program daje możliwość zastosowania leczenia pegcetakoplanem, lekiem, który blokuje układ dopełniacza w innym punkcie niż obecnie stosowany lek

ekulizumab. Około 20% pacjentów leczonym ekulizumabem ma krwinki opłaszczane fragmentami C3 komplementu, co ułatwia ich rozpad w śledzionie i nasila niedokrwistość. W tej sytuacji optymalnym sposobem postępowania jest zastosowanie pegcetakoplanu, który jest aktywny w stosunku do tych właśnie fragmentów układu dopełniacza. Zastosowanie leczenia doprowadza do zahamowania hemolizy i wzrostu stężenia hemoglobiny. U pacjenta ustępuje hiperbilirubinemia (żółtaczka), zmniejsza się lub wyeliminowuje konieczność transfuzji preparatów krwi.

Ekspert dostrzegła również, że pacjenci z towarzyszącą hipoplazją/aplazją komórek hematopoetycznych szpiku, jeśli niedokrwistość wynika z niewydolności szpiku, a nie z hemolizy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii.

Dr **Dariusz Woszczyk**, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii wskazał, że w przypadku istotnej klinicznie niedokrwistości kontynuuje się leczenie ekulizumabem i dodatkowo stosuje przetoczenia krwi. Z aktualnie nier refundowanych metod leczenia można próbować zmiany ekulizumabu na rawulizumab ale brak dowodów na skuteczność takiego postępowania. Brak innych skutecznych metod leczenia w ocenianym wskazaniu. Wśród problemów ze stosowaniem aktualnie dostępnej opcji leczenia dostrzeżono:

- konieczność jednodniowej hospitalizacji co 2 tyg. przy podawaniu ekulizumabu,
- większość chorych [ok. 85%] pomimo leczenia ekulizumabem nie uzyskuje normalizacji Hb,
- utrzymywanie się zależności od przetoczeń pomimo stosowania ekulizumabu w dłuższej perspektywie powoduje przeładowanie ustroju żelazem [wtórna hemochromatoza] i związane z tym toksyczności.

Ekspert zaznaczył, że **stworzenie mechanizmu refundacji oznaczania klonu PNH**, wyznaczenie referencyjnego laboratorium z opcją częściowej /całkowitej refundacji tego badania w sytuacji istotnego podejrzenia choroby byłyby właściwymi rozwiązaniami związanymi z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu. Dla postawienia właściwej diagnozy i w konsekwencji rozpoczęcia leczenia istotne znaczenie ma oznaczenie klonu PNH. Dla zapewnienia właściwego stosowania pegcetakoplanu wskazane byłoby wybranie referencyjnego ośrodka do oznaczania tego klonu. Dodatkowo wskazano na możliwość stworzenia (opracowania) skali składającej się z objawów i wyników badań laboratoryjnych dającej podstawy do wykonania oznaczeń. Wśród problemów ze stosowaniem pegcetakoplanu zwrócono uwagę na aspekty związane z:

- **aspektem ekonomicznym:** *Nie znam kosztów finansowania leczenia pegcetakoplanem w porównaniu do kosztów leczenia ekulizumabem ale tu widzę potencjalny problem stosowania ocenianej technologii.*
- **treścią propozycji programu:** *W załączniku B.96 w kryteriach kwalifikacji do leczenia pegcetakoplanem w pkt 1.5 „obecność niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 m-ce” – proponuję uściślić „niedokrwistość” poprzez wskazanie konkretnej wartości np. „stężenie Hb <10.5 g/dl” [taką wartość przyjęto w badaniu rejestracyjnym pegcetakoplanu]; pkt 2.2 doprecyzować, że oceny skuteczności leczenia po pierwszych 6 miesiącach i po kolejnych 6 miesięcznych okresach dokonywane są przez Zespół koordynacyjny.*

Ekspert wskazuje, że jako grupę specjalnych beneficjentów omawianej terapii można wskazać grupę osób leczonych z powodu PNH u których w okresie dotychczasowego przebiegu choroby doszło do stanu znacznego przeładowania organizmu żelazem [poprzetoczeniowej hemochromatozy]. U tych osób zmiana leczenia z ekulizumabu na pegcetakoplan może być szczególnie wskazana za względu na potencjalną szansę znacznej redukcji liczby przetoczeń ale także prawdopodobnie ze względu na odmienny mechanizm działania [ekulizumab hamuje hemolizę wewnątrznaczyniową, pegcetakoplan zewnątrznaczyniową].

Dr **Magdalena Wysocka**, Pełnomocnik Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka zwróciła uwagę na następujące kwestie związane z ekulizumabem:

- Konieczność przyjazdu pacjentów co 2 tygodnie do szpitala na podanie leku, (utrata zarobków przez nieobecność w pracy, koszt transportu), wprowadzenie terapii poprawi komfort życia pacjentów.
- Dla szpitali – hospitalizacja pacjenta do każdego podania leku angażuje personel, który mógłby zająć się innymi pacjentami.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania (wiążą się ze składową dopełniacza C3 i wywierają silne działanie hamujące na kaskadę dopełniacza), stosowanie pegcetakoplanu może zwiększać ryzyko zakażeń, w szczególności zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B oraz *Haemophilus influenzae* należałoby **rozważyć, czy podmiot odpowiedzialny nie powinien pokryć kosztów szczepień** pacjentów przed rozpoczęciem leczenia i koszty ewentualnej antybiotykoterapii.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 13), obecnie w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” jest produkt leczniczy Soliris.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Leki dostępne w ramach programu lekowego B.96</b>							
<b><i>Eculizumabum</i></b>							
<b>Soliris</b> koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.	05909990643776	18 361,08	19 279,13	19 279,13	0	0

Najbardziej aktualna cena pochodząca z bazy NFZ (do końca października 2022 r.) wynosi **53,8633 zł/mg**.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ekulizumab	Z grona komparatorów wykluczono allo-HSCT, ponieważ jest on stosowany w specyficznych przypadkach, w tym u 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. Rawalizumab nie jest aktualnie refundowany w Polsce we wskazaniu obejmującym PNH, w związku z czym został wykluczony z grona komparatorów. Kontynuacja leczenia ekulizumabem z ewentualną modyfikacją częstotliwości jego podawania lub intensyfikacją BSC stanowi podstawowy komparator dla wnioskowanej technologii w Polsce.	wybór komparatora prawidłowy

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhb itorem C5 przez co najmniej 3 miesiące	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci.	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	Pegcetakoplan, zgodnie z ChPL oraz proponowanym programem lekowym	Niezgodna z kryteriami włączenia	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Ekulizumab	Inny niż wymieniony	Komparatory zdefiniowane poprawnie
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności: unikanie przetoczeń, normalizacja aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH), zmiana aktywności LDH, częstość występowania normalizacji aktywności LDH, czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH, jakość życia, przełom hemolityczny, stabilizacja stężenia hemoglobiny; przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek; duże zdarzenia naczyniowe; kliniczna manifestacja nocnej napadowej hemoglobinurii; preferencje chorych co do rodzaju terapii	Niezgodne z założonymi	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pegcetakoplanu, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne) dedykowane wnioskowanej interwencji.	Niezgodne z założonymi	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
Inne kryteria	Publikacje w językach polskim i angielskim	Publ kacje w językach innych niż polski lub angielski.	Kryteria zdefiniowane poprawnie

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline (PubMed), EMBASE (Ovid), The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 11 lipca 2022 r. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 17 marca 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli pełnotekstową publikację dotyczącą wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla 48 tygodnia obserwacji (De Latour 2022), opublikowaną po dacie złożenia wniosku.



### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT PEGASUS dla PEG vs EKU, przeprowadzone w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią i poziomem hemoglobiny niższym niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. Ponadto włączono badanie PRINCE dotyczące pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz publikację Tamura 2022, będącym opisem przypadku. Wyniki dla badań o niskiej jakości i niespełniających w pełni kryteriów włączenia do przeglądu, tj. PRINCE i Tamura 2022 zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PEGASUS</b></p> <p>Źródło finansowania: Apellis Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p><b>Typ:</b> Randomizowane, otwarte badanie III fazy;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 52 ośrodki w 11 krajach</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority dla pierwszorzędnego punktu końcowego, non-inferiority, dla drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p><b>Interwencja</b> pegcetakoplan 1080 mg, 2 x tydzień.</p> <p><b>Komparator</b> ekulizumab dostosowany indywidualnie, analogiczne jak przed włączeniem do badania;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>faza wstępna: 4 tygodnie.</li> <li>randomizowany okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora: 16 tygodni.</li> <li>faza otwartej próby: 32 tygodnie</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat, pierwotna diagnoza PNH potwierdzona cytometrią przepływową o wysokiej czułości;</li> <li>pacjenci leczeni ekulizumabem; dawka ekulizumabu musi być stabilna przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą przesiewową;</li> <li>hemoglobina <math>1,0 \times \text{GGN}</math> podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>liczba płytek krwi <math>&gt;50\,000/\text{mm}^3</math> na wizycie przesiewowej;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>&gt;500/\text{mm}^3</math> podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>szczepienie przeciwko Neisseria meningitidis typu A, C, W, Y i B, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae typu B (H b) w ciągu 2 lat przed podaniem leczenia pierwszego dnia lub w ciągu 14 dni po rozpoczęciu leczenia pegcetakoplanem, o ile nie istnieją udokumentowane dowody, że osobnicy nie odpowiadają na szczepienie, o czym świadczą miana lub wykazują poziomy miana w dopuszczalnych granicach lokalnych;</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wyn k testu ciążyowego podczas wizyty przesiewowej i w 28 dniu (okres wstępny) oraz muszą wyrazić zgodę na stosowanie metod antykoncepcji określonych w protokole przez cały.</li> <li>czas trwania badania i 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku;</li> <li>mężczyźni muszą wyrazić zgodę na stosowanie metod antykoncepcji określonych w protokole i zobowiązać się do powstrzymania się od dawstwa nasienia przez czas trwania badania i 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku;</li> <li>chęć i zdolność do wyrażenia świadomej zgody;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu hemoglobiny od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia). Pole pod krzywą (AUC) dla zmian od wartości początkowej zostanie obliczone od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia), a następnie średnia zmiana od wartości początkowej zostanie wyprowadzona, dzieląc AUC przez czas trwania oceny (nominalnie 12 tygodni).</li> </ul> <p><u>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej liczby retikulocytów (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia);</li> <li>średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (AUC/czas trwania) od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia);</li> <li>zmiana w 16 tygodniu od wartości początkowej w skali FACIT-F.</li> <li>liczba jednostek koncentratu krwinek czerwonych przetoczonych od 4 do 16 tygodnia (od 28 do 112 dnia);</li> <li>zmiana od wartości początkowej do 16 tygodnia w skali EORTC QLQ-C30.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>chęć i zdolność do samodzielnego podawania pegcetakoplanu (podawanie przez opiekuna będzie dozwolone);</li> <li>wskaźnik masy ciała (BMI) <math>\leq 35,0 \text{ kg/m}^2</math></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> AKL str. 128</p> <p><b>Liczba pacjentów: 80</b> PEG: 41 EKU: 39</p>	

**GGN** – górna granica normy, **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa, **kkcz.** – koncentrat krwinek czerwonych, **EORTC QLQ-C30** – kwestionariusz globalnego stanu zdrowia / jakości życia, **PEG** – pegcetacoplan, **EKU** – ekulizumab, **ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT przeprowadzonej zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Wyniki oceny jakości badania PEGASUS wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej, wyniki oceny badań o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdziale 14.7. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy**

Kategoria	Ocena	Komentarz
Procedura randomizacji	niskie/ niejasne	randomizacja centralna w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, które pacjenci otrzymali przed badaniem przesiewowym oraz liczby płytek krwi podczas badania przesiewowego. Stratyfikacja stanowi ograniczenie randomizacji. Do randomizacji wykorzystano technologię interaktywnej odpowiedzi (ang. interactive response technology; IRT)
Utajnienie randomizacji	niskie	wykorzystanie technologii interaktywnej odpowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji pozostał ukryty
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	wysokie	brak zamaskowania
Zaślepienie oceny wyników	wysokie	brak zamaskowania
Niepełna prezentacja wyników	niskie	podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przerwali udział w badaniu wraz z przyczynami
Selektywna prezentacja wyników	wysokie	nie przedstawiono wyników dotyczących średniej zmiany od wartości początkowej poziomu hemoglobiny w 16 tygodnia badania, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach laboratoryjnych w analizie bezpieczeństwa, zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w parametrach EKG
Inne czynniki	wysokie	wyniki dla 48 tygodnia badania zostały opublikowane jedynie w formie abstraktów*

\* we wrześniu 2022 opublikowano artykuł pełnotekstowy De Latour 2022

#### Ograniczenia jakości badania PEGASUS według wnioskodawcy:

Badanie obejmowało stosunkowo małą populację, ale należy podkreślić, że nocna napadowa hemoglobinuria jest schorzeniem hematologicznym, spełniającym kryteria choroby rzadkiej. Dodatkowo, ogólny projekt badania obejmował brak zamaskowania (otwarta próba) przez co pacjenci oraz lekarze prowadzący badanie kliniczne byli świadomi przydziału poszczególnych chorych do jednej z dwóch porównywanych farmakoterapii. Wpływ braku zamaskowania na wyniki kliniczne był jednak ograniczony ze względu na oparcie się do odniesienia do podstawowych punktów końcowych badania na parametrach obiektywnych, niezwiązanych z nastawieniem pacjenta do podawanego leczenia. Wykorzystywane kwestionariusze oceny EORTC QLQ-C30 i FACIT-F zostały pierwotnie opracowane do stosowania w ocenie jakości życia wśród osób z nowotworami, nie zostały

zwalidowane odnośnie populacji z nocną napadową hemoglobinurią. W badaniu uzyskano jednak wysokie wskaźniki zwrotności tych ankiet EORTC QLQ-C30 i FACIT-F i niewiele osób, które przerwało leczenie w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej; wpływa to istotnie na podwyższenie wiarygodności uzyskanych wyników.

Dodatkowo: badanie obejmuje krótki okres obserwacji (52 tygodnie, w tym faza RCT trwająca 16 tygodni); nie opublikowano wyników dotyczących niektórych punktów końcowym (średnia zmiana od wartości początkowej poziomu haptoglobiny w 16 tygodnia badania, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach laboratoryjnych w analizie bezpieczeństwa, zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w parametrach EKG); wyniki z 48 tygodnia badania zostały opublikowane w formie abstraktu;

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności znajdują się w rozdziale 10 AKL wnioskodawcy.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Zgodnie z projektem badanie PEGASUS składało się z 3 etapów. W 4 tygodniowym okresie wstępnym (faza run-in), wszyscy pacjenci nadal otrzymywali aktualną dawkę ekulizumabu z dodatkiem pegcetakoplanu (1 080 mg). Następnie w 16 tygodniowym okresie randomizowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora pacjentów przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do monoterapii pegcetakoplanem lub ekulizumabem. W związku z powyższym, ze względu na schemat leczenia skojarzonego (PEG + ECU) w okresie run-in, ramie komparatora nie spełnia założenia dotyczącego porównania leczenia pacjentów kontynuujących terapię ekulizumabem z terapią pegcetakoplanem. W przeprowadzonej w ten sposób fazie run-in nie można wykluczyć także wpływu efektu przeniesienia na wyniki fazy randomizowanej (brak całkowitej eliminacji leku z ustroju, tym samym brak zaprzestania działania terapii podawanej w pierwszym okresie badania).

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

W opinii Wnioskodawcy w analizie klinicznej brak danych dotyczących efektywności praktycznej, co wynika z niedawnej rejestracji pegcetakoplanu oraz brak danych o długofalowej skuteczności i bezpieczeństwie.

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Analiza skuteczności klinicznej została oparta na tylko jednym badaniu RCT PEGASUS spełniającym kryteria włączenia do przeglądu. Badanie było obarczone wieloma ograniczeniami. Do badania włączono niewielką liczbę pacjentów (łącznie 80 osób). Czas fazy randomizowanej, obejmującej porównanie z aktywnym komparatorem trwał zaledwie 16 tygodni. Do tej pory nie ma danych dotyczących długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa pegcetakoplanu, którego stosowanie zgodnie z ChPL, zaleca się kontynuować przez całe życie pacjenta. Wątpliwości wzbudza także projekt wstępnej fazy badania (run-in) oparty na schemacie ECU + PEG dla wszystkich włączonych pacjentów. Dodatkowo w badaniu PEGASUS ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, zgodnie z oceną Cochrane Handbook, zostało ocenione jako wysokie.

Powyższe ograniczenia jedyne włączonego badania RCT znacząco wpływają na wiarygodność wyników dotyczących skuteczności stosowania pegcetakoplanu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u dorosłych z niedokrwistością po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

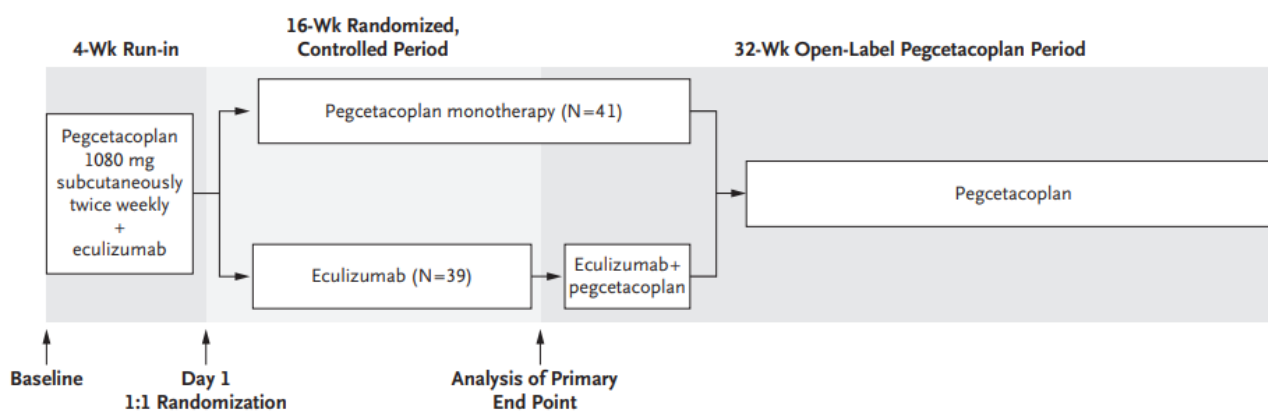
#### Badanie RCT PEGASUS

Celem badania PEGASUS była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem u dorosłych pacjentów z PNH i poziomem hemoglobiny niższym niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. Po 4-tygodniowej fazie wstępnej, w której wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan razem z ekulizumabem, losowo przydzielono pacjentów do podskórnej monoterapii pegcetakoplanem (41 pacjentów) lub dożylnego ekulizumabu (39 pacjentów).

Badanie składało się z 3 etapów:

- 4 tygodniowego okresu wstępnego (faza run-in), w ramach którego wszyscy pacjenci nadal otrzymywali aktualną dawkę ekulizumabu z dodatkiem pegcetakoplanu (1 080 mg), który pacjenci sami podawali podskórnie dwa razy w tygodniu;
- 16 tygodniowego okresu randomizowanego z zastosowaniem aktywnego komparatora: pacjentów przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do monoterapii pegcetakoplanem (1 080 mg) (N=41) lub ekulizumabem (N=39);
- 32 tygodniowego okresu otwartej próby, w trakcie którego wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan. Pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora, nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby.

Ze względu na schemat leczenia skojarzonego (PEG + EKU) w okresie run-in, ramie komparatora nie spełnia założenia dotyczącego porównania leczenia pacjentów kontynuujących terapię ekulizumabem z terapią pegcetakoplanem. Tak zaprojektowane badanie stanowi ograniczenie analizy skuteczności.



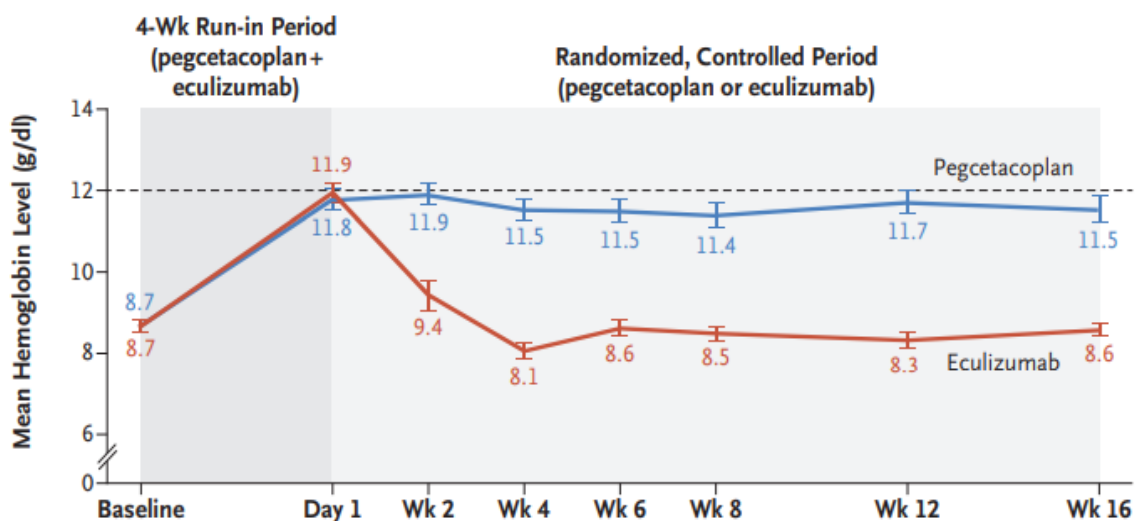
Rysunek 1. Przebieg badania PEGASUS

Charakterystyka wejściowa pacjentów: średnia wieku w grupie pegcetakoplanu wynosiła 50,2 (19 - 81) lat oraz 47,3 (23 - 78) lat w grupie ekulizumabu, odsetek kobiet wyniósł odpowiednio 66% oraz 56%, średnie BMI wyniosło odpowiednio  $26,7 \pm 4,3$  kg oraz  $25,9 \pm 4,3$  kg. Większość stanowili pacjenci rasy kaukaskiej, kolejno 59 % oraz 64%. Mediana czasu od diagnozy PNH była krótsza w grupie PEG i wyniosła 6,0 lat (zakres 1-31), w grupie EKU wyniosła 9,7 (zakres 1-38) lat.

#### Skuteczność leczenia

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

Zgodnie z wynikami badania PEGASUS pegcetakoplan był lepszy od ekulizumabu pod względem zmiany stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do 16 tygodnia. Skorygowana (metoda najmniejszych kwadratów) średnia zmiana od wartości początkowej wyniosła 2,37 g/dl w grupie pegcetakoplanu i -1,47 g/dl w grupie ekulizumabu, dla średniej różnicy między terapiami wynoszącej 3,84 g/dl [95% CI: 2,33; 5,34;  $p < 0,001$ ] w 16 tygodniu. Tym samym potwierdzono, przyjętą dla pierwszorzędowego punktu końcowego, hipotezę superiority.



Rysunek 2. Poziomy hemoglobiny od wartości wyjściowych do 16 tygodnia w badaniu PEGASUS

Powyższy wykres przedstawia korygowane średnie poziomy hemoglobiny obserwowane od wartości wyjściowych do 16 tygodnia badania, zawierające wszystkie dostępne dane dla wszystkich pacjentów, niezależnie od zdarzeń związanych z transfuzją. Dane z 8 tygodnia obejmują trzech pacjentów z grupy pegcetakoplanu, którzy przerwali badanie i jednego pacjenta z brakującymi danymi.

Tabela 20. Wyniki dla skorygowanej zmiany średniego poziomu hemoglobiny według najmniejszych kwadratów ( $\pm$ SE)

Subpopulacja	Liczba pacjentów N		Skorygowana zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych* (g/dl $\pm$ SE)		MD [95% CI]	wartość p
	PEG	EKU	PEG	EKU		
Populacja ogólna, dane ocenzone pod kątem transfuzji	41	39	2,37 $\pm$ 0,36	-1,47 $\pm$ 0,67	3,84 [2,33; 5,34]	p<0,001
Wszystkie dostępne dane, niezależnie od zdarzeń transfuzji	41	39	2,66 $\pm$ 0,25	-0,03 $\pm$ 0,26	2,69 [1,99; 3,38]	p<0,001
Liczba transfuzji w ostatnich 12 miesiącach przed fazą przesiewową	< 4	20	2,97 $\pm$ 0,36	-0,01 $\pm$ 0,49	2,98 [1,73; 4,23]	p<0,05
	$\geq$ 4	21	2,11 $\pm$ 0,60	-4,02 $\pm$ 2,40	6,13 [0,79; 11,48]	p<0,05

\* średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów

Wyniki pomocniczej analizy pierwszorzędowego punktu końcowego, która obejmowała wszystkie dostępne dane (nie ocenzone dla transfuzji) były zgodne z wynikami analizy pierwotnej; skorygowana średnia zmiana od wartości początkowej do 16 tygodnia z uwzględnieniem wszystkich dostępnych danych wyniosła 2,66 g/dl w ramieniu pegcetakoplanu oraz -0,03 g/dl w ramieniu ekulizumabu, dla średniej różnicy między terapiami wynoszącej 2,69 g/dl [95% CI: 1,99; 3,38; p<0,001].

W analizie podgrup na podstawie zapotrzebowania na transfuzję przed próbą stwierdzono poprawę w stosunku do wartości początkowej stężenia hemoglobiny w grupie pegcetakoplanu (2,97 g/dl wśród pacjentów z <4 transfuzjami w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym i 2,11 g/dl wśród pacjentów z  $\geq$ 4 transfuzjami) zgodne z poprawą w całej kohorcie. Jednak w grupie ekulizumabu u pacjentów, którzy mieli mniej niż 4 transfuzje w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, stężenie hemoglobiny spadło o 0,01 g/dl, a u pacjentów, u których wykonano 4 lub więcej transfuzji w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, stężenie hemoglobiny spadło o 4,02 g/dl.

Drugorzędowe punkty końcowe

Analizy kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oparto na wcześniej określonych marginesach noninferiority. Równoważność terapeutyczna została osiągnięta, jeśli dolna lub górna granica 95% przedziału ufności dla średniej różnicy wyniku leczenia spełniała wcześniej określony margines. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowano w sposób hierarchiczny pod kątem noninferiority, jeśli zadeklarowano wyższość dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Wyniki Kwestionariusza FACIT-F nie były testowane pod kątem równoważności, ponieważ różnica między grupami w poziomie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) nie spełniała kryterium równoważności. Nie testowano dalszych punktów końcowych.

- Brak transfuzji krwi

W 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora, 35 pacjentów (85%) w grupie pegcetakoplanu nie miało transfuzji krwi, podczas gdy w grupie leczonej ekulizumabem było ich 6 (15%).

**Tabela 21. Brak transfuzji krwi od rozpoczęcia badania do 16 tygodnia fazy randomizowanej badania PEGASUS**

Punkt końcowy	PEG N=41	EKU N=31	MD [95% CI]	wartość p
Brak transfuzji n (%)	35 (85)	6 (15)	63 [48; 77]	p<0,001

- Zmiana w stosunku do wartości początkowej w liczbie retikulocytów

Odnotowano bezwzględny spadek liczby retikulocytów po zastosowaniu pegcetakoplanu i nieznaczny wzrost po zastosowaniu ekulizumabu (dostosowana średnia zmian[±SE]:  $-136 \pm 7 \times 10^9$  /l i odpowiednio  $28 \pm 12 \times 10^9$  /l), czym potwierdzono równoważność (potwierdzono hipotezę noninferiority) pegcetakoplanu z ekulizumabem.

- Zmiana w poziomie dehydrogenazy mleczanowej

W zakresie poziomu LDH skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w grupie pegcetakoplanu wyniosła  $-15 \pm 43$  U/l oraz  $-10 \pm 71$  U/l w grupie ekulizumabu. Dla ocenianej zmiany nie potwierdzono hipotezy noninferiority.

- Wyniki w kwestionariuszu FACIT-F (Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia)

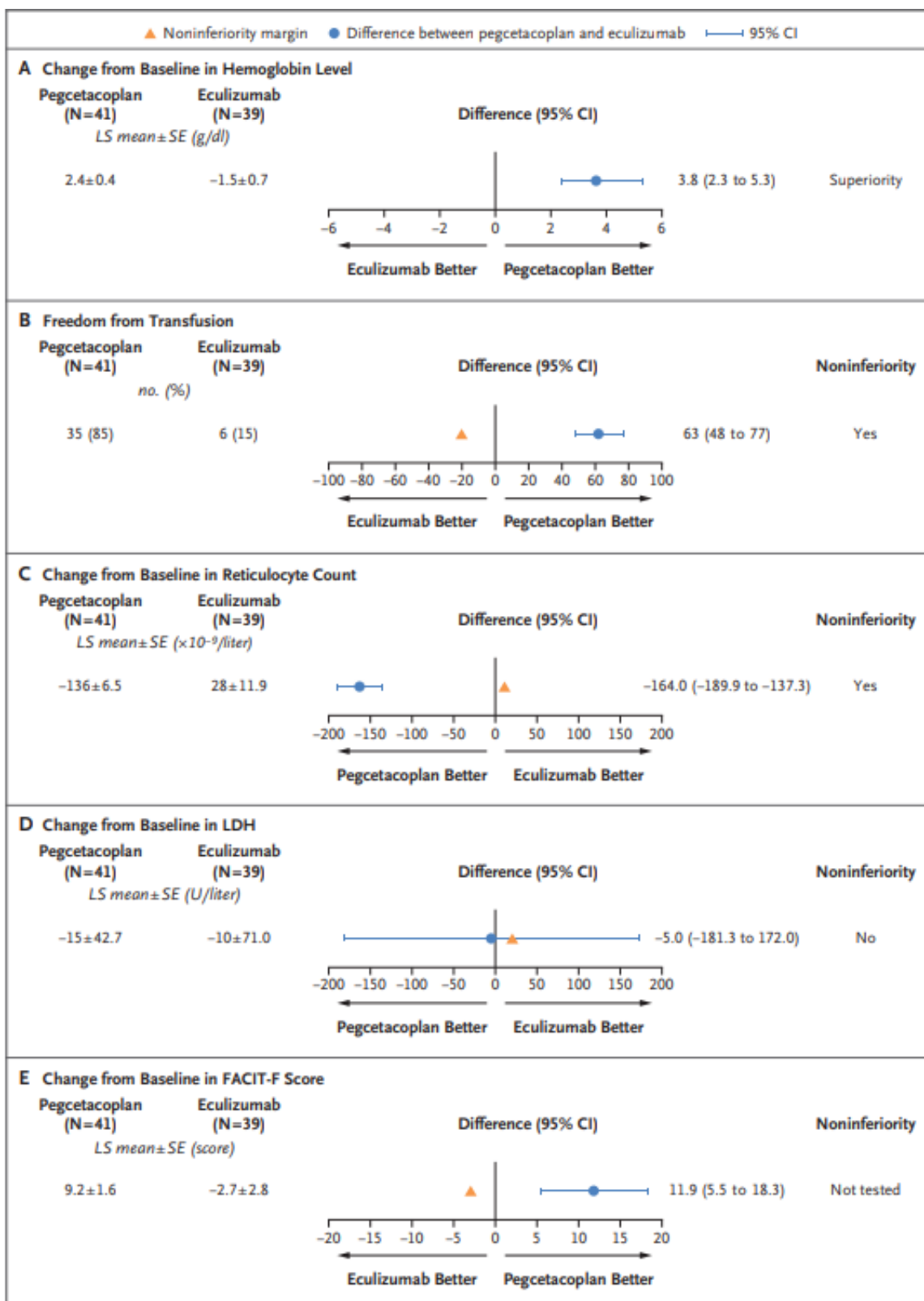
Wyniki FACIT-F wzrosły w przypadku pegcetakoplanu o 9,2 punktu i spadły w przypadku ekulizumabu o 2,7 punktu, co dało skorygowaną średnią różnicę 11,9 punktów [95% CI: 5,49; 18,25] w 16 tygodniu badania. Ta różnica została uznana za klinicznie istotną, ale noninferiority nie zostało ocenione ze względu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

**Tabela 22. Zmiany w kluczowych drugorzędowych punktach końcowych odnośnie skuteczności od wartości początkowej do 16 tygodnia fazy randomizowanej badania PEGASUS**

Punkt końcowy	Skorygowana średnia zmiana liczona metodą najmniejszych kwadratów (±SE)		MD [95% CI]	wartość p
	PEG N=41	EKU N=39		
Skorygowana zmiana liczby retikulocytów względem wartości początkowej, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów ( $\times 10^9$ /l)	$-136 \pm 6,5$	$28 \pm 11,9$	164,0 [-189,9; -137,3]	p<0,05
Skorygowana zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej względem wartości początkowej, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (U/l)	$-15 \pm 42,7$	$-10 \pm 71,0$	-5,0 [-181,3; 172,0]	p>0,05
Skorygowana zmiana wyniku w skali FACIT-F od wartości początkowej, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	$9,2 \pm 1,6$	$-2,7 \pm 2,8$	11,9 [5,5; 18,3]	p<0,05

- Zmienne hematologiczne

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



Rysunek 3. Zmiany w pierwszorzędowym i kluczowych drugorzędowych punktach końcowych w zakresie skuteczności klinicznej (badanie PEGASUS)

Jakość życia

Średnie wyjściowe wyniki w skalach czynnościowych i objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 były podobne między grupami PEG i EKU. W 16 tygodniu badania PEGASUS pacjenci w grupie pegcetakoplanu zazwyczaj uzyskiwali lepsze wyniki niż pacjenci z grupie ekulizumabu w różnych podskalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Klinicznie znaczącą poprawę u pacjentów leczonych pegcetakoplanem obserwowano dla następujących dziedzin/skal: globalny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie ról, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie i duszność.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 23. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu PEGASUS\***

Punkt końcowy	PEG N=41		EKU N=31	
	Poziom wyjściowy średnia (SD)	Zmiana po 16 tyg. średnia (SD)	Poziom wyjściowy średnia (SD)	Zmiana po 16 tyg. średnia (SD)
Globalny stan zdrowia/ jakość życia	56,30 (20,39)	<b>15,44 (3,05)</b>	56,53 (20,24)	-3,83 (3,13)
<b>Skale funkcjonalności</b>				
Funkcjonowanie fizyczne	71,38 (20,23)	<b>16,20 (2,34)</b>	72,11 (20,14)	0,53 (2,44)
Funkcjonowanie ról	63,82 (29,56)	<b>16,15 (4,11)</b>	59,65 (33,92)	-6,93 (4,25)
Funkcjonowanie emocjonalne	72,36 (25,38)	6,26 (3,39)	69,59 (22,67)	-2,65 (3,49)
Funkcjonowanie kognitywne	76,02 (24,45)	5,37 (3,21)	75,23 (25,95)	-8,87 (3,34)
Funkcjonowanie socjalne	69,51 (28,84)	<b>13,18 (3,40)</b>	64,86 (32,82)	-0,16 (3,54)
<b>Skale objawów</b>				
Zmęczenie	49,59 (29,09)	<b>-22,34 (3,31)</b>	50,29 (24,74)	-0,47 (3,41)
Mdłości i wymioty	3,66 (8,75)	-0,10 (2,40)	5,26 (11,69)	6,13 (2,39)
Ból	19,51 (26,85)	1,31 (4,11)	15,79 (25,10)	9,48 (4,19)
Duszności	33,33 (27,90)	<b>-21,26 (3,61)</b>	43,86 (32,05)	-3,86 (3,70)
Bezsенność	32,52 (34,55)	-9,63 (3,61)	29,82 (29,80)	-5,53 (3,72)
Utrata apetytu	12,20 (17,88)	-4,68 (2,98)	13,16 (23,94)	2,06 (3,05)
Zaparcia	11,38 (20,56)	3,38 (2,81)	10,81 (22,30)	-5,60 (2,87)
Biegunka	11,38 (23,11)	-0,33 (3,45)	11,71 (21,11)	8,27 (3,57)
Problemy finansowe	18,70 (26,93)	-8,99 (3,62)	24,32 (37,39)	0,89 (3,84)

\* pogrubione wyniki wskazują na klinicznie znaczącą zmianę w wynikach EORTC QLQ-C30, które są definiowane jako 10-punktowy wzrost skali globalnej/funkcjonalnej i 10-punktowy spadek skali objawów/pozycji

Wyniki dla 48 tygodnia

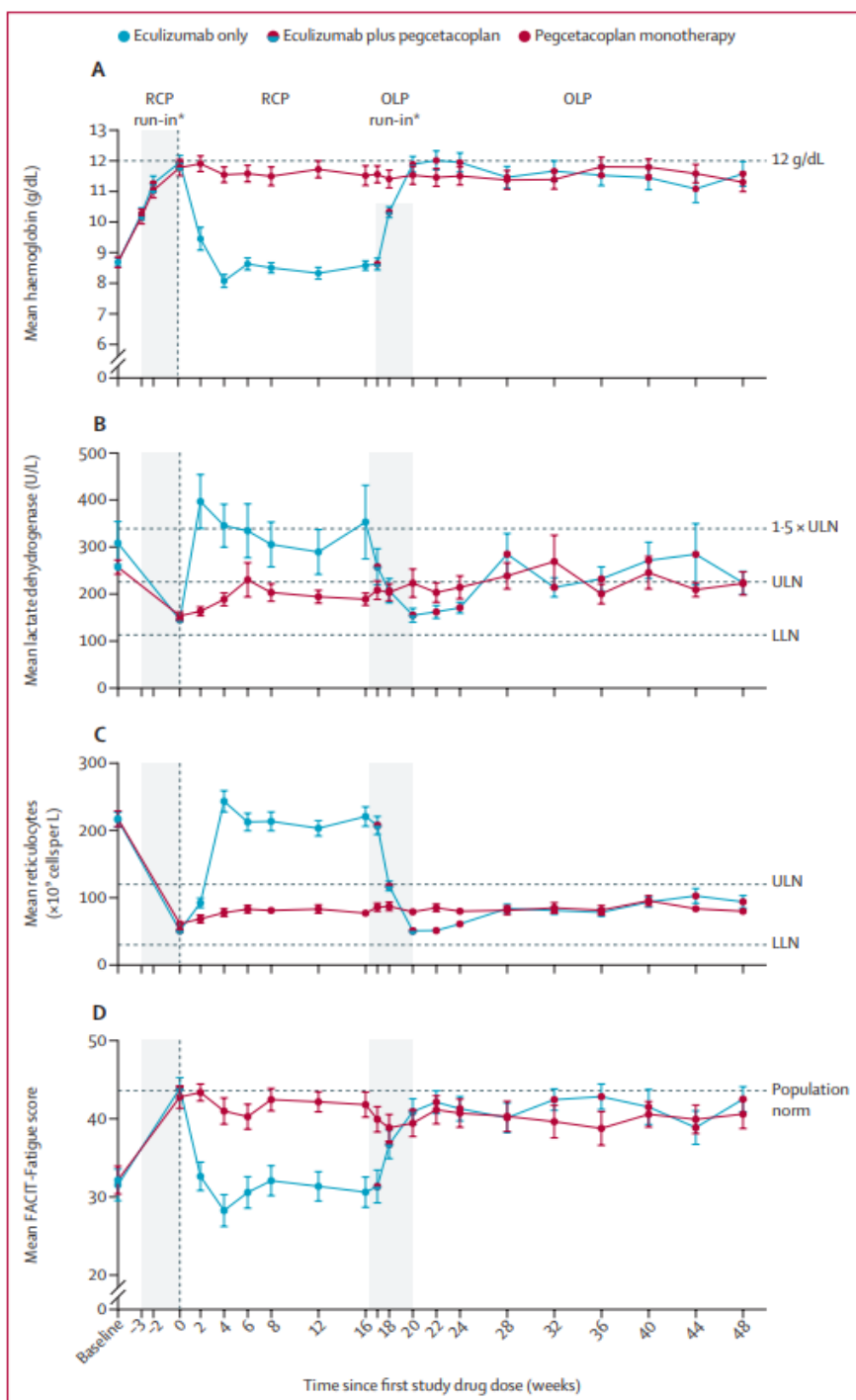
Poniżej przedstawiono wyniki dla 48 tygodnia obserwacji, tj. po 32 tygodniowym okresie otwartej próby, w trakcie której wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan. Pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora, nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby.

Poprawa średniego stężenia hemoglobiny utrzymywała się w grupie PEG-PEG między 16 tygodniem (11,54 g/dl [SD 1,96]), a 48 tygodniem (11,30 g/dl [SD 1,77], p=0,14). Podobne stężenie hemoglobiny obserwowano również w przypadku grupy EKU-PEG w 48 tygodniu (11,57 g/dl [SD 2,21]), które było znacznie większe, niż po 16 tygodniach od leczenia ekulizumabem w tej samej grupie (8,58 g/dl [SD 0,96], p<0,0001). Nie było znaczących różnic między grupą PEG-PEG oraz EKU-PEG po 48 tygodniach (p=0,27).

Średnie stężenia dehydrogenazy mleczanowej utrzymywały się poniżej górnej granicy normy (226 j./l) dla grupy PEG - PEG od 16 tygodni (189,11 U/L [SD 78,06]) do 48 tygodni (222,67 U/L [SD 141,09], p=0,60). W grupie EKU-EKU wykazano nieistotny spadek średniego stężenia dehydrogenazy mleczanowej między 16 tyg. (353,19 U/L [SD 477,50]), a 48 tyg. (224,08 U/L [SD 133,52], p=0,17). Nie stwierdzono istotnej różnicy w średnim stężeniu LDH w obu grupach po 48 tygodniach (p=0,80).

Średnia bezwzględna liczba retikulocytów w grupie PEG-PEG utrzymywała się między 16 tygodniem ( $77,14 \times 10^9$  komórek / l [SD 26,63]) a 48 tygodniem ( $79,95 \times 10^9$  komórek na l [SD 26,77],  $p=0,31$ ). Dla grupy EKU-PEG w 48 tygodniu zaobserwowano znaczący spadek ( $94,02 \times 10^9$  komórek / l [SD 50,06]), w porównaniu z 16 tygodniem w tej samej grupie ( $220,79 \times 10^9$  komórek/l [SD 88,73],  $p<0,0001$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami dla 48 tygodnia ( $p=0,10$ ).

Wzrost średniego wyniku dla oceny zmęczenia wg FACIT utrzymywał się dla grupy PEG-PEG między 16 tygodniem (41,81 pkt. [SD 9,61]) a 48 tygodniem (40,60 [SD 10,12] na podobnym poziomie ( $p=0,82$ ). Dla grupy EKU-PEG w 48 tygodniu obserwowano znaczącą poprawę (42,52 pkt. [SD 8,67]) w porównaniu z 16 tygodniem (30,62 [SD 11,77],  $p<0,0001$ ). Nie było istotnej różnicy między grupami w ocenie zmęczenia wg skali FACIT po 48 tygodniach obserwacji ( $p = 0,73$ ).



Rysunek 4. Zmiany wyników skuteczności od wartości początkowej do 48. tygodnia w badaniu PEGASUS  
 A – średnia zmiana hemoglobiny, B – średnia zmiana poziomu LDH,  
 C – średnia zmiana retikulocytów, D – średnia zmiana oceny zmęczenia wg FACIT



## Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia, odnotowano u 36 pacjentów (88%) otrzymujących pegcetakoplan oraz u 34 (87%) otrzymujących ekulizumab. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach pegcetakoplanu i ekulizumabu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (37% vs 3%), biegunka (22% vs. 3%), przełom hemolityczny (10% vs 23%), ból głowy (7% vs. 23%) i zmęczenie (5% vs 15%). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i występowała we wczesnym okresie badania; żaden nie skutkowało przerwaniem leczenia. Przypadki biegunki były w większości łagodnymi pojedynczymi epizodami. Przełom hemolityczny zgłoszono u 4 pacjentów (10%) otrzymujących pegcetakoplan i u 9 (23%) otrzymujących ekulizumab. U wszystkich czterech pacjentów leczonych pegcetakoplanem, u których doszło do przełomu hemolitycznego, poziom LDH wzrósł ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy normy. Przełom hemolityczny był związany z szybkim wzrostem poziomu LDH wskazującym na hemolizę wewnątrznaczyniową, która wystąpiła bez identyfikowalnych czynników wyzwalających lub wykrywalnego przeciwciała przeciwko pegcetakoplanowi i spowodowała, że trzech pacjentów przerwało leczenie pegcetakoplanem i ponownie przeszło na leczenie ekulizumabem.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane w badaniu PEGASUS

AEs	PEG (N=41) n (%)	EKU (N=39) n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*
<b>AEs</b>				
Jakiegokolwiek AEs	36 (88)	34 (87)	RR = 1,01 [0,84; 1,22]	p>0,05
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem	15 (37)	1 (3)	<b>RR = 14,27 [2,64; 82,91]</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Infekcje	12 (29)	10 (26)	RR = 1,14 [0,57; 2,32]	p>0,05
Przerwanie terapii z powodu przełomu hemolitycznego	3 (7)	0 (0)	Peto OR = 7,40 [0,75; 73,33]	p>0,05
<b>SAEs</b>				
Jakiegokolwiek SAEs	7 (17)	6 (15)	RR = 1,11 [0,42; 2,92]	p>0,05
<b>SAEs występujące u &gt;1 pacjenta w grupie PEG</b>				
Hemoliza	2 (5)	1 (3)	RR = 1,90 [0,26; 14,23]	p>0,05
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt;5% pacjentów w którejkolwiek badanej grupie</b>				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	7 (17)	0 (0)	<b>Peto OR = 8,26 [1,77; 38,60]</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (12)	0 (0)	<b>Peto OR = 7,81 [1,29; 47,23]</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	4 (10)	0 (0)	<b>Peto OR = 7,60 [1,03; 56,10]</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Astenia	3 (7)	3 (8)	RR = 0,95 [0,23; 3,93]	p>0,05
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	3 (7)	0 (0)	Peto OR = 7,40 [0,75; 73,33]	p>0,05
Zmęczenie	2 (5)	6 (15)	RR = 0,32 [0,08; 1,28]	p>0,05
Gorączka	2 (5)	2 (5)	RR = 0,95 [0,17; 5,21]	p>0,05
Ból pleców	3 (7)	4 (10)	RR = 0,71 [0,19; 2,69]	p>0,05
Ból rąk lub nóg	3 (7)	1 (3)	RR = 2,85 [0,43; 19,52]	p>0,05
Biegunka	9 (22)	1 (3)	<b>RR = 8,56 [1,52; 51,22]</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Ból brzucha	5 (12)	4 (10)	RR = 1,19 [0,37; 3,86]	p>0,05
Nudności	2 (5)	2 (5)	RR = 0,95 [0,17; 5,21]	p>0,05
Wymioty	0 (0)	3 (8)	Peto OR = 0,12 [0,01; 1,21]	p>0,05
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (5)	2 (5)	RR = 0,95 [0,17; 5,21]	p>0,05
Hemoliza	4 (10)	9 (23)	RR = 0,42 [0,15; 1,18]	p>0,05

AEs	PEG (N=41) n (%)	EKU (N=39) n (%)	RR/Peto OR [CI 95%*]	Wartość p*
Niedokrwistość	0 (0)	5 (13)	Peto OR = 0,12 [0,02; 0,70]	p<0,05
Ból głowy	3 (7)	9 (23)	RR = 0,32 [0,10; 0,99]	p<0,05
Zawroty głowy	1 (2)	4 (10)	RR = 0,24 [0,04; 1,50]	p>0,05
Nadciśnienie	3 (7)	1 (3)	RR = 2,85 [0,43; 19,52]	p>0,05
Duszność	1 (2)	2 (5)	RR = 0,48 [0,06; 3,51]	p>0,05
Ból jamy ustnej i gardła	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05
Hiperbilirubinemia	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05
Niepokój	1 (2)	2 (5)	RR = 0,48 [0,06; 3,51]	p>0,05
Bezsenność	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05
Kołatanie serca	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05
Chromaturia	0	2 (5)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,04]	p>0,05

\*wartości obliczone przez autorów AKL na podstawie dostępnych danych z publikacji

W okresie otwartym, do 48 tygodni obserwacji, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$  pacjentów) w obu grupach leczonych pegcetakoplanem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (u 20 [26%] z 77 pacjentów), hemoliza (15 [19%]), zapalenie nosogardzieli (12 [16%]) oraz biegunka (10 [13%]). Przez cały czas trwania badania nie wystąpiły zgony związane z leczeniem.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Wybrane informacje na podstawie ChPL Aspaveli

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aspaveli były reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Inne działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych u więcej niż 10% pacjentów obejmowały infekcję górnych dróg oddechowych, biegunkę, hemolizę, ból brzucha, ból głowy, zmęczenie, gorączkę, kaszel, zakażenie dróg moczowych, powikłania poszczepienne, zawroty głowy, ból kończyn, ból stawów, ból pleców, nudności. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hemoliza i posocznica.

###### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Aspaveli

###### Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe

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

- Pacjenci ze znanym statusem szczepień

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

- Pacjenci z nieznanym statusem szczepień

W przypadku pacjentów z nieznanym statusem szczepień należy podać wymagane szczepionki co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Aspaveli. Jeśli wskazane jest



natychmiastowe leczenie, należy możliwie jak najszybciej podać wymagane szczepionki i leczyć pacjenta odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

- Monitorowanie pacjentów w kierunku ciężkich zakażeń

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

#### Nadwrażliwość

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

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

#### Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH

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

#### Wpływ na badania laboratoryjne

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

#### Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

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

#### Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym

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

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

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

#### Materiały edukacyjne

Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy Aspaveli, musi upewnić się, że otrzymał i zapoznał się z materiałami edukacyjnymi dla lekarzy. Lekarz musi wyjaśnić pacjentowi i przedyskutować z nim korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego Aspaveli oraz dostarczyć mu pakiet informacyjny dla pacjenta oraz kartę pacjenta. Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia jakiegokolwiek objawu przedmiotowego lub podmiotowego ciężkiego zakażenia lub nadwrażliwości podczas leczenia produktem leczniczym Aspaveli należy 6 natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, zwłaszcza jeśli objawy te mogą wskazywać na zakażenie wywołane bakteriami otoczkowymi.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Aspaveli. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 110 pacjentów. 63 (57%) pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 38 (35%) z Europy. Najwięcej działań zaraportowano w 2022 roku – 70, a w 2023 roku na dzień dzisiejszy – 23 zgłoszenia. Nieco więcej zgłoszeń pochodziło od kobiet (45%) vs. 42% od mężczyzn.

**Tabela 25. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Aspaveli wg WHO**

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania</b>		<b>47</b>
	zmęczenie	12
	brak skuteczności leku	8
	przebarwienie w miejscu infuzji	4
	ból w miejscu infuzji	4
	złe samopoczucie	4
	ból	4
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>		<b>29</b>
	przełom hemolityczny	12
	hemoliza	11
	Hemoliza wewnątrznaczyniowa	2
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		<b>27</b>
	pominięcie dawki	9
	podanie niewłaściwej dawki	5
	użycie poza zarejestrowanym wskazaniem (off-label)	5

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na dzień 09.03.2023 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Aspaveli.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

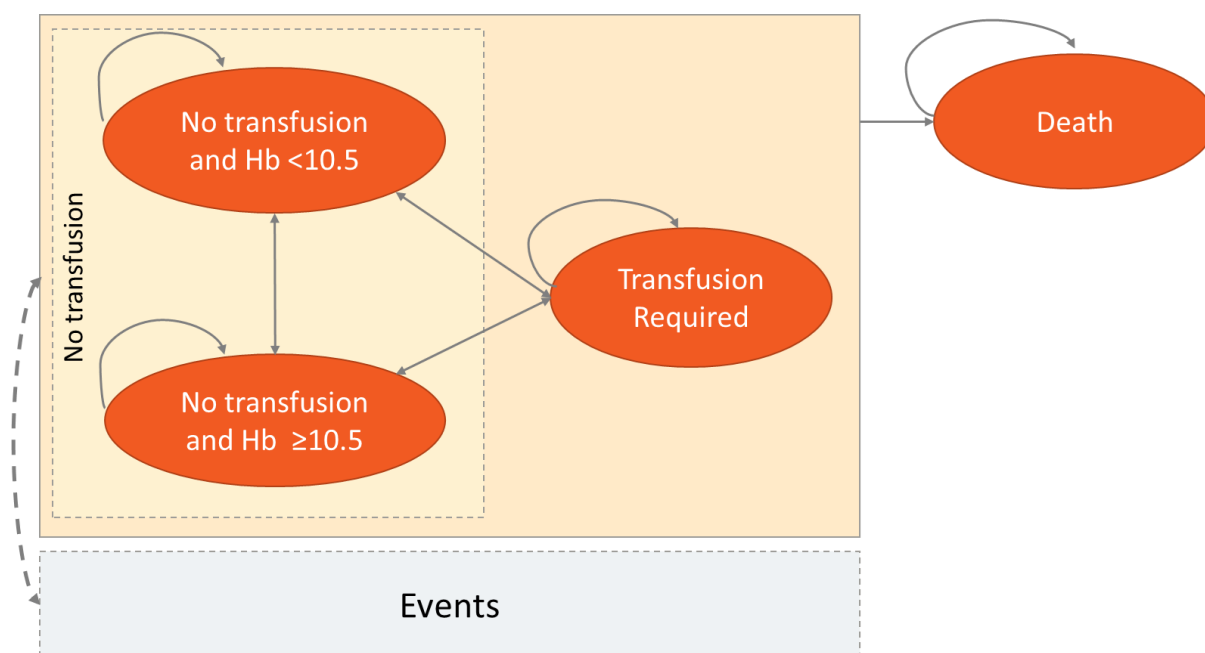
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania leku Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (tożsamy ze wspólna, tj. NFZ + pacjenta) w dożywotnim horyzoncie czasowym (51,2 roku, tj. od przyjętego średniego wieku pacjentów 48,8 lat do 100 lat). Jako komparator przyjęto stosowanie ekulizumabu. Wnioskodawca przedstawił model Markowa uwzględniający trzy stany związane z przetoczeniami i niedokrwistością oraz stan zgon. Szczegóły modelu wnioskodawcy poniżej.



Rysunek 5. Schemat modelu Markowa wnioskodawcy

Wnioskodawca zdefiniował stany zdrowia uwzględnione w modelu jako:

- stan „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”: brak przetoczeń w ciągu ostatnich 4 tygodni i poziom hemoglobiny <10,5 g/dl w momencie oceny,
- stan „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”: brak przetoczeń w ciągu ostatnich 4 tygodni i poziom hemoglobiny ≥10,5 g/dl w momencie oceny,
- stan „Wymagane transfuzje”: przetoczenie wymagane w ciągu ostatnich 4 tygodni.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie analizy indywidualnych danych pacjentów z badania PEGASUS (szczegóły patrz ss. 27-30 AE wnioskodawcy). Uwzględniono koszty wnioskowanego leku i komparatora, koszty podawania i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, przetoczeń oraz dodatkowej opieki medycznej w przypadku dyskontynuacji leczenia. Użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania PEGASUS.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	Pegcetakoplan	Ekulizumab
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
W tym koszt pegcetakoplanu [zł]	[redacted]	[redacted]
W tym koszt ekulizumabu [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted] pegcetakoplan jest dominujący (tańszy i lepszy)	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest tańsze i lepsze [redacted] (pegcetakoplan jest dominujący). Z kolei w wariantcie [redacted] pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest [redacted] i lepsze. Oszacowany ICUR [redacted].

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

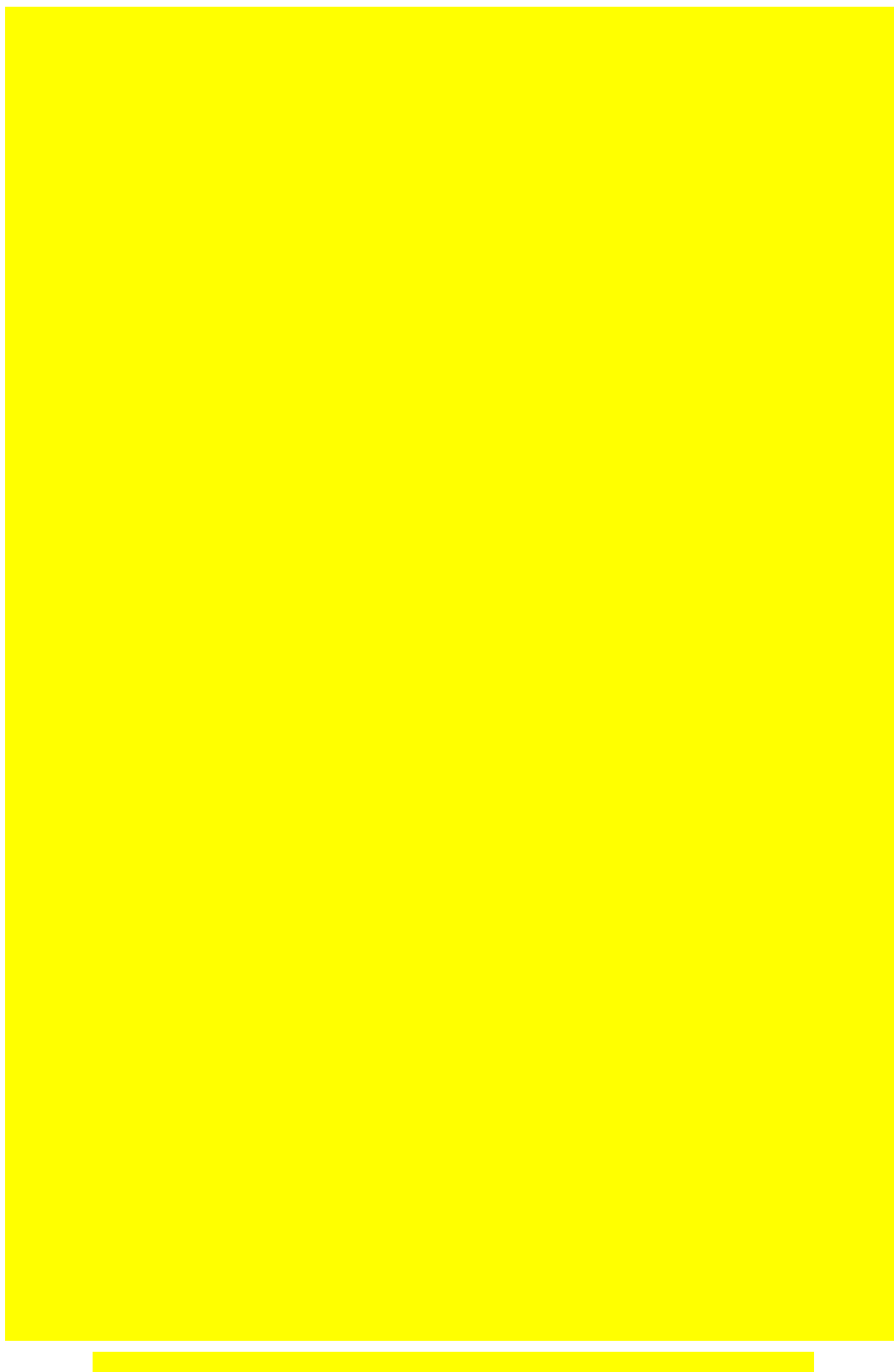
Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu w wysokości 175 926 zł, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted].

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy wrażliwości prawidłowe, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej testowano m.in. opcjonalne scenariusze dyskontynuacji, alternatywną długość horyzontu czasowego wagi użyteczności (łącznie 46 scenariuszy). Należy zwrócić uwagę, [redacted].







### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości

### 5.3.1. **Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy**

Technika analityczna, typ i struktura modelu, wybór komparatorów oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

### 5.3.2. **Ocena danych wejściowych do modelu**

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

### 5.3.3. **Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca nie odnalazł informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej. Z kolei odnaleziona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna dotyczyła tego samego modelu.

### 5.3.4. **Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Przyjęto perspektywę NFZ (tożsamą ze wspólną), 2-letni horyzont czasowy, oraz 3 warianty (prawdopodobny, minimalny, maksymalny) różniące się liczebnością populacji.

Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy zakłada stosowanie pegcetakoplanu zamiast ekulizumabu w ramach programu lekowego, jednakże nie uwzględnia proponowanych zmian w programie lekowym w ramach złożonego wniosku refundacyjnego (kwalifikacja do programu lekowego oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii).

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca podaje, że populacja dorosłych chorych z rozpoznaniem wskazanym we wniosku refundacyjnym została oszacowana w oparciu o:

- dane NFZ (za lata 2018-2021) w zakresie liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.96,
- dane pochodzące z raportu Agencji nr OT.4231.45.2022 dla rawulizumabu w zakresie ryzyka dyskontynuacji leczenia ekulizumabem<sup>14</sup>,
- informacje pochodzące od ekspertów klinicznych z Polski w zakresie liczby pacjentów leczonych ekulizumabem, którzy przeszli na leczenie w badaniach klinicznych w bieżącym roku oraz odsetka występowania niedokrwistości wśród pacjentów leczonych ekulizumabem po co najmniej 3 miesiącach,
- założenie, że wszyscy nowo rozpoznani pacjenci oraz zdecydowana większość pacjentów ze stanem klinicznym wskazanym we wniosku rozpoznanym przed inicjalizacją proponowanego programu lekowego będzie rozpoczynać stosowanie wnioskowanej technologii w proponowanym programie lekowym.

Liczebność populacji przedstawiono w podziale na nowo włączonych pacjentów oraz pacjentów kontynuujących leczenie w programie lekowym rozpoczęte w latach poprzednich.

Ekstrapolację liczby pacjentów leczonych w latach 2022-2024 wykonano przy wykorzystaniu wcześniej obliczonej liczby pacjentów oraz informacji pochodzących od ekspertów klinicznych dotyczącej liczby pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu rozpoczęcia terapii eksperymentalnej w ramach badania klinicznego.

##### Udziały

Udziały technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie przyjętego założenia, że wszyscy nowo rozpoznani pacjenci oraz zdecydowana większość pacjentów ze stanem klinicznym wskazanym we wniosku rozpoznanym przed inicjalizacją proponowanego programu lekowego będzie rozpoczynać stosowanie wnioskowanej technologii w proponowanym programie lekowym.

<sup>14</sup> komentarz analityków Agencji opisano w rozdziale 6.3.1.

**Tabela 28. Udziały wnioskowanej technologii**

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
minimalny	50%	75%
prawdopodobny	75%	100%
maksymalny	100%	100%

**Koszty**

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, stosujący wnioskowaną technologię	[redacted]	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Zawyżono liczebność populacji, w której będzie stosowany pegcetakoplan (częstość występowania niedokrwistości wg danych NFZ jest niższa niż przyjął wnioskodawca).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia przyjęte przez wnioskodawcę nie zostały uzasadnione. Jednakże, z uwagi na konserwatywne podejście (100% udziałów w drugim roku oraz 75% udziałów w roku pierwszym), można je przyjąć za wystarczające.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3.3. <i>Dane dla programu lekowego B.96.</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zadeklarowana przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw nie pokryje wymaganego zapotrzebowania na lek. Zgodnie z wynkami AWB wnioskodawcy w 1. roku refundacji liczba opakowań leku Aspaveli wynosi 1295 (maksymalnie 2 207) a w 2. roku 2 117 (maksymalnie 3 693). Tymczasem zadeklarowana we wniosku wielkość dostaw w pierwszym roku wyniesie 96 opakowań zawierających 8 fiolek leku oraz 30 opakowań zawierających 1 fiolkę leku Aspaveli (łącznie 798 fiolek), a w drugim roku 240 opakowania zawierające 8 fiolek oraz 72 opakowania zawierające 1 fiolkę leku Aspaveli (łącznie 1 992 fiolek).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzono analizę wrażliwości (łącznie 45 scenariuszy). Wydaje się jednak, że analiza wrażliwości nie uwzględniła istotnych parametrów, np. wzrostu liczby pacjentów w 2. roku refundacji. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i>



### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia analizy w opinii analityków Agencji:

- konstrukcja założeń AWB odbiega od założeń programu lekowego – scenariusz nowy nie różni się od scenariusza istniejącego w zakresie częstości kwalifikacji do programu oraz weryfikacji skuteczności leczenia (możliwość wykluczenia z programu lekowego);
- wnioskodawca nie wskazuje, kto pokrywa koszt strzykawkowej pompy infuzyjnej (ChPL wskazuje, że dawkowanie pegcetakoplanu odbywa się z jej wykorzystaniem),
- wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla przyjętego założenia, że wszyscy nowo rozpoznani pacjenci oraz zdecydowana większość pacjentów ze stanem klinicznym wskazanym we wniosku będą stosować pegcetakoplan (co oznacza w wariancie prawdopodobnym 75% udział pegcetakoplanu w 1. roku oraz 100% w 2. roku), nie uzasadniono również wartości przyjętych w wariancie minimalnym i maksymalnym;
- wnioskodawca wskazuje, że roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia ekulizumabem (3,2%) w wariancie prawdopodobnym przyjęto na podstawie raportu Agencji nr OT.4231.45.2022 dla rawulizumabu (AWB wnioskodawcy str. 23), jednakże jest to wartość nieprawidłowa, przyczyna rozbieżności nie jest znana; wnioskodawca nie podał również uzasadnienia dla wartości przyjętych w wariancie minimalnym i maksymalnym;
- zawyżono liczebność populacji, przyjmując zbyt wysoki odsetek częstości występowania niedokrwistości u pacjentów leczonych ekulizumabem w ramach programu lekowego (dane NFZ wskazują, że niedokrwistość występuje u 15% pacjentów leczonych ekulizumabem).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze głównie dla liczebności populacji, źródeł danych, dodatkowych kosztów, wskaźnika dyskontynuacji.



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów. Jedynym parametrem budzącym wątpliwość analityków Agencji jest częstość występowania niedokrwistości u pacjentów leczonych ekulizumabem. Wnioskodawca przyjął wartość 32,5% na podstawie danych pochodzących od ekspertów klinicznych, zaś dane NFZ wskazują, że w rzeczywistej praktyce klinicznej wartość ta wynosi 15%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uwzględniające zmianę:

- niedokrwistość występuje u 15% chorych leczonych ekulizumabem (zamiast 32,5%).

Oszacowane wartości zostały wprowadzone do dostarczonego przez wnioskodawcę modelu w arkuszu kalkulacyjnym umożliwiającym dokonanie wszystkich obliczeń.

Wykonano obliczenia w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie najbardziej prawdopodobnym. Wyniki przeprowadzonych przez analityków Agencji obliczeń zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa NFZ, wariant prawdopodobny [zł]**

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### 8.1.1. Uwagi analityków Agencji

Analicy Agencji zgłaszają uwagi do zaproponowanego programu lekowego:

1. W sekcji dawkowanie PL należy dodać zapis „Wydłużenie czasu między dawkami lub przerwanie podawania możliwe na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia przy pomocy oznaczenia CH50”. PL powołuje się na zapisy ChPL, gdzie brak jest zapisu umożliwiającego przerwanie leczenia – jedynie zasygnalizowano doniesienia o takiej praktyce leczenia. PL się powinien zatem powoływać się jedynie na ChPL w przypadku dawkowania.
2. U chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych możliwe jest przerwanie leczenia. Jednocześnie w sekcji monitorowanie leczenia nie zaproponowano wprowadzenia badań umożliwiających stratyfikację ryzyka u pacjentów. Należy wskazać, że wykonywanie pakietu badania układu dopełniacza (C3, czynnik H, czynnik B, czynnik I p-ciała anty-H, p-ciała anty-I, C5b-9 oraz aktywność MCP na krwinkach białych) różnicuje chorych pod względem ryzyka nawrotu oraz odległego rokowania co do przeżycia i rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. W opinii analityków Agencji sekcja monitorowanie leczenia powinna zostać uzupełniona o powyższe zapisy.
3. Kryteria dotyczące czasu leczenia w programie oraz kryteria wyłączenia z programu powinny być poszerzone o możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do allo-HSCT. Stosowanie zarówno inhibitorów C5 jak i pegcetakoplanu po przeszczepieniu, w przypadku eradykacji choroby podstawowej (stwierdzone poprzez wynik cytometrii przepływowej dla obecności cPNH) wydaje się być nieuzasadnione. Brak danych dotyczących skuteczności leczenia pacjentów inhibitorami C5 lub następnie pegcetakoplanem po niepowodzeniu procedury.
4. Niedokrwistość pojawiająca się w przebiegu leczenia ekulizumabem powinna być zdefiniowana w analogiczny sposób jak w analizie przeprowadzonej przez analityków Agencji, w którym wskazano definicję niedokrwistości jako niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne. Analicy Agencji proponują odpowiednią modyfikację kryteriów kwalifikacji.

## 8.1.2. Uwagi ekspertów

Czterech ekspertów zgłosiło uwagi do zapisów programu lekowego. Jeden z ekspertów jasno wskazuje, że *przedstawiony do oceny projekt programu leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią (program B.96) jest bardziej korzystny dla pacjentów niż obecnie obowiązujący. Pozwoli na optymalizację leczenia i postępowanie zgodne z aktualnymi standardami.* Powyższe potwierdza wnioski analityków Agencji dotyczące jednoczesnej modyfikacji całego programu w ramach niniejszego wniosku. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, opinie ankietowanych ekspertów**

Część programu	dr hab. Jarosław Czyż	dr hab. Anna Szmigielska-Kapłon	Dr Dariusz Woszczyk	Dr Magdalena Wysocka
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p>b) co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niewydolność nerek,</li> <li>nadciśnienie płucne,</li> <li>znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność;</li> </ul> <p>2) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe</p> <p><b>Wystąpienie powikłań naczyniowych lub wyżej wymienionych powikłań hemolizy nie powinno być wskazaniem do rozpoczęcia leczenia gdyż stanowią one w większości bezpośrednie zagrożenie życia. Leczenie powinno rozpocząć się przed ich wystąpieniem</b></p>	<p>Podobnie jak przy ekuzliumabie powinna być umieszczona informacja o konieczności szczepień przeciw meningokokom, a dodatkowo przeciw Hemophilus influenzae i Streptococcus pneumonie</p>	<p>W załączniku B.96 w kryteriach kwalifikacji do leczenia pegcetakoplanem w pkt. 1.5 „obecność niedokrwistości w trakcie leczenia inh bitorem C5 przez co najmniej 3 m-ce” – proponuję uściślić „niedokrwistość” poprzez wskazanie konkretnej wartości np. „stężenie Hb &lt;10,5 g/dl” [taką wartość przyjęto w badaniu rejestracyjnym pegcetakoplanu]</p>	<p>w przypadku pegcetakoplanu – wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepień – profilaktyka antybiotykowa (ponieważ do leczenia ekuzliumabem wymagane jest tylko szczepienie w przeciw Neisseria meningitidis)</p> <p>w przypadku pegcetakoplanu – „u kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i w ciągu 8 tygodni od zastosowania ostatniej dawki pegcetakoplanu”</p>
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	<p>1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH;</p> <p>2) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p><b>Ciąża nie powinna być kryterium wykluczenia do leczenia ekuzliumabem gdyż ryzyko zgonu pacjentki nieleczonej lub jej płodu jest większe jeżeli nie doszło do rozpoczęcia leczenia.</b></p>	-	-	-
<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>	<p>W monitorowaniu leczenia obowiązkowo powinno się sprawdzać poziom ret kulocytów gdyż niedokrwistość może wynikać z progresji anemii aplastycznej. W tej sytuacji leczenie inh bitorami czynników układu dopełniacza jest bezcelowe.</p>	-	<p>W załączniku B.96 pkt. 2.2 doprecyzować, że ocena skuteczności leczenia po 6 m-cach i kolejne co 6 m-cy dokonywane są przez Zespół Koordynacyjny</p>	<p>Aby móc monitorować skuteczność leczenia należy co 180 dni dokonać okresowej oceny skuteczności terapii przez lekarza opiekującego się chorym i prowadzącego SMPT. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podjętej w oparciu o następujące dane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</li> <li>b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem</li> </ul>

Część programu	dr hab. Jarosław Czyż	dr hab. Anna Szmigielska-Kapłon	Dr Dariusz Woszczyk	Dr Magdalena Wysocka
				<p>c) liczba retikulocytów</p> <p>d) bezpośredni test antyglobulinowy (dawniej odczyn Coombsa)</p> <p>e) odczuwalne zmęczenie ocenione wg FACIT</p> <p>f) liczba przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) w ciągu 6 miesięcy</p> <p>g) informacja o epizodach zakrzepowo-zatorowych w ciągu 6 miesięcy</p> <p>Taki zapis jest <b>niezbędny</b> aby członkowie Zespołu koordynacyjnego mogli dokonać oceny efektywności zastosowanej terapii na podstawie jednolitych danych zawartych w systemie SMPT.</p>
Czas leczenia w programie	-	-	-	<p>Aby zapisy były bardziej przejrzyste proponuję:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2) Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Co 6 miesięcy ośrodek prowadzący występuje do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii z wnioskiem o kontynuację lub zawieszenie leczenia;</li> <li>3) Kwalifikacja do leczenia pegcetakoplanem następuje przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii, na wniosek ośrodka prowadzącego, może nastąpić w każdym czasie.</li> <li>4) Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania/zawieszenia profilaktycznego leczenia daną substancją czynną u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia może nastąpić w każdym czasie, wymaga ono zgłoszenia przez ośrodek prowadzący i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny.</li> <li>5) Chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia będą ponownie kwalifikowani do leczenia na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do SMPT.</li> </ol>



Część programu	dr hab. Jarosław Czyż	dr hab. Anna Szmigielska-Kapłon	Dr Dariusz Woszczyk	Dr Magdalena Wysocka
Kryteria wyłączenia				<p>Kryteriami wyłączenia z leczenia pegcetakoplanem powinny być <u>dotatkowo</u>:</p> <p>1) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich;  2) wycofanie przez pacjenta zgody na leczenie;</p> <p>Uważam, że niewyleczone zakażenie wywołane przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>; jest czasowym przeciwwskazaniem do rozpoczęcia terapii, a nie kryterium wyłączenia.</p> <p>Podobnie ciąża i karmienie piersią są czasowymi kryteriami wyłączenia.</p> <p>Proponuje <b>wydzielić</b> czasowe kryteria wyłączenia z leczenia.</p>

### Podsumowanie uwag ekspertów

- w zakresie kryteriów włączenia eksperci proponują dodanie obowiązku szczepień w przypadku kwalifikacji do leczenia pegcetakoplanem, uściślenie definicji niedokrwistości stanowiącej podstawę do kwalifikacji oraz modyfikację definicji PNH kwalifikującej pacjentów do rozpoczęcia leczenia w PL;
- zwrócono uwagę, że ciąża nie powinna być kryterium wykluczenia do leczenia, zaproponowano wprowadzenie zapisów czasowego wyłączenia z leczenia w przypadku ciąży i karmienia piersią;
- eksperci wskazują doprecyzowanie roli Zespołu Koordynacyjnego w zakresie monitorowania skuteczności leczenia, zaproponowano dodanie do oznaczeń liczby retikulocytów. Celem uzupełnienia analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę, że liczba retikulocytów nie zawiera się w badaniu o nazwie *morfologia krwi z rozmazem*. Jeden z ekspertów proponuje również dodanie parametrów rzeczywistej oceny skuteczności klinicznej poprzez ocenę odczuwalnego zmęczenia ocenionego wg FACIT, liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) w ciągu 6 miesięcy, informacji o epizodach zakrzepowo-zatorowych w ciągu 6 miesięcy.
- Zaproponowano również modyfikację zapisów dla czasu leczenia w programie (zmiany redakcyjne) oraz uzupełnienie zapisów kryteriów wyłączenia do zapisów funkcjonujących dla ekulizumabu dotyczących stosowania się pacjentów do zaleceń oraz zgody na leczenie.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pegcetakoplanu we wskazaniu nocnej napadowej hemoglobinurii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>, <https://www.canada.ca/>;
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <https://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.03.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Aspaveli oraz pegcetacoplan. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje warunkowe (NICE 2022, SMC 2022, HAS 2023) i jedną wydaną w specjalnym trybie (G-Ba 2023).

- W rekomendacjach zwracano uwagę na
  - brak dodatkowych korzyści z leczenia pegcetakoplanem,
  - ograniczenia związane z wadliwymi danymi klinicznymi oraz
  - brak długookresowej obserwacji.

Jednocześnie wydaje się, że podmiot odpowiedzialny składał propozycje cenowe pozwalające na osiągnięcie kosztowej efektywności, która została potwierdzona we wszystkich dokumentach. Wykazano również, że porównania przedstawione w dokumencie SMC 2022 wskazują na dominację pegcetakoplanu wobec rawulizumabu ale nie dla porównania z ekulizumabem.

**Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla leku Aspaveli (pegcetakoplan)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2022</b>	<p><b>Warunkowa rekomendacja</b></p> <p>Pegcetacoplan jest zalecany, jako opcja leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u dorosłych z niedokrwistością po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5. <u>Wyłącznie pod warunkiem</u>, gdy firma zapewni pegcetacoplan zgodnie z umową handlową.</p> <p>Cena katalogowa pegcetacoplanu wynosi 3 100,00 GBP za fiolkę 1 080 mg (bez VAT). Firma zaproponowała umowę komercyjną (rabat prosty). Dzięki temu pegcetacoplan jest dostępny dla NHS ze zniżką.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wielkość rabatu ma charakter handlowy – poufny. Obowiązkiem firmy jest poinformowanie odpowiednich organizacji NHS o szczegółach zniżki.</li> </ul> <p>Uzasadnienie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecne technologie stosowane w leczeniu PNH obejmują inhibitory C5, takie jak ekulizumab i rawulizumab. Niektórzy pacjenci nadal doświadczają niedokrwistości i objawów PNH podczas stosowania tych opcji terapeutycznych.</li> <li>• Dowody z badań klinicznych sugerują, że pegcetacoplan poprawia poziom hemoglobiny (miara niedokrwistości) i objawy hematologiczne PNH u osób z niedokrwistością podczas przyjmowania ekulizumabu.</li> <li>• Pegcetacoplan prawdopodobnie przyniesie <u>takie same korzyści kliniczne</u> u osób z niedokrwistością podczas stosowania rawulizumabu, ponieważ rawulizumab jest bardzo podobny do ekulizumabu.</li> <li>• W przypadku dorosłych z niedokrwistością z inhibitorem C5 pegcetacoplan jest bardziej skuteczny i tańszy niż rawulizumab i ekulizumab.</li> </ul>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2022	<p><b>Warunkowa rekomendacja</b></p> <p>Pegcetacoplan jest dopuszczony do ograniczonego użytku w NHS Scotland w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) z niedokrwistością po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>Uwagi i ograniczenia wskazane przez SMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie kliniczne PEGASUS było niewielkie i miało krótki okres obserwacji. Randomizowany okres w którym porównywano pegcetacoplan i ekulizumab trwał zaledwie 16 tygodni. Zwiększyło to niepewność niektórych danych wejściowych do modelowania.</li> <li>• Założono, że efekt leczenia jest stały przez cały czas trwania modelu, <u>bez bezpośrednich dowodów potwierdzających długoterminową skuteczność.</u></li> <li>• Struktura modelu może być zbyt uproszczona i pomijać wyniki choroby, takie jak zakrzepica i spontaniczna remisja. Firma wykluczyła spontaniczną remisję, ponieważ nie znalazła dowodów na to, że byłaby ona różna w różnych grupach leczenia. Nawet przy równym zastosowaniu spontaniczna remisja doprowadziłaby do zmniejszenia kosztów i różnicy w jakości QALY między pegcetacoplanem a inhibitorami C5. Jednak jest mało prawdopodobne, aby wprowadzenie spontanicznej remisji doprowadziło do znaczących zmian w wynikach ekonomicznych.</li> <li>• Wskaźnik przerwania leczenia pegcetacoplanem w modelu został wyprowadzony z okresu kontrolnego z randomizacją w badaniu PEGASUS i został dostosowany w oparciu o różnice między protokołem badania a oczekiwaną praktyką kliniczną. Firma nie wykorzystała danych dotyczących przerwania leczenia z otwartego okresu badania w przypadku podstawowym.</li> </ul>
HAS 2022	<p><b>Warunkowa rekomendacja</b></p> <p>Pozwolenie na wcześniejszy dostęp, wydane 16 lutego 2023 r. dla ASPAVELI we wskazaniu „leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, <b>wyłącznie w przypadku poziomu hemoglobiny &lt;10,5 g/dl</b>” przedłuża się na okres 12 miesięcy od doręczenia niniejszej decyzji.</p> <p>Kolegium (w rozumieniu <i>collège de la Haute Autorité</i>) przypomina, że doktryna ewaluacyjna HAS dotycząca autoryzacji <u>wcześniejszego dostępu</u> mówi, że należy zrobić wszystko, aby wskaźnik braków danych był ograniczony do mniej niż dziesięciu procent.</p>
G-Ba 2022	<p>Rekomendacja na podstawie oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich</p> <p>G-Ba zarekomendowała pegcetacoplan do stosowania we wskazaniu rejestracyjnym.</p> <p>Zwrócono uwagę na następujące ograniczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PNH jest chorobą przewlekłą. Leczenie pegcetacoplanem lub ekulizumabem jest zalecane do końca życia, jak podano w informacji o produkcie. W związku z tym, jak już stwierdzono w rezolucji G-BA w sprawie rawulizumabu, G-BA ogólnie uważa za konieczne przeprowadzenie badania porównawczego trwającego co najmniej 24 tygodnie we wskazaniu terapeutycznym PNH. Na tym tle czas trwania RCT wynoszący 16 tygodni w badaniu PEGASUS jest ogólnie uważany za <u>zbyt krótki, aby możliwe było wyciągnięcie wiarygodnych stwierdzeń na temat zakresu dodatkowych korzyści</u> z dostępnych danych.</li> <li>• Ponadto projekt badania PEGASUS jest obciążony <u>znaczną niepewnością i ograniczeniami</u>. Wszyscy pacjenci byli leczeni terapią skojarzoną pegcetacoplanem i ekulizumabem w okresie wstępnym. Ten początkowy schemat leczenia skojarzonego stanowi część stosowania zgodnie z drukiem informacyjnym produktu podczas zmiany z inhibitora C5 na pegcetacoplan. Uczestnicy badania przydzieleni losowo do grupy porównawczej zostali wycofani z badanej interwencji po 4 tygodniach terapii skojarzonej i kontynuowano leczenie ekulizumabem. Zatem z jednej strony nie można wykluczyć wpływu efektu przeniesienia na wyniki RCT ze względu na schemat leczenia skojarzonego w okresie run-in. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę projekt badania otwartego, można założyć, że wycofanie się z interwencji w ramieniu porównawczym znacznie zwiększa ryzyko błędów systematycznych, zwłaszcza w odniesieniu do subiektywnie zbieranych punktów końcowych. Dostępnych danych nie można zatem ocenić, zwłaszcza ze względu na krótki czas trwania RCT (16 tygodni), a zatem <u>nie są one odpowiednie</u> do ilościowego określenia zakresu dodatkowej korzyści.</li> <li>• Całkowite przeżycie nie zostało zebrane jako oddzielny punkt końcowy w badaniu PEGASUS. W ramach oceny zdarzeń niepożądanych rejestrowano przypadki śmiertelne. W żadnej grupie badawczej podczas RCT nie wystąpił ani jeden zgon. Na podstawie dostępnych danych nie ma zatem istotnej różnicy między ramionami leczenia.</li> </ul>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Czy jest dostępny w obrocie	Minimalna cena zbytu netto [PLN]	Maksymalna cena zbytu netto [PLN]	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■	■	■

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji byłyby zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.



## 13. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.11.2022 r., znaki PLR.4500.1799.2022.14.RBO, PLR.4500.1800.2022.14.RBO (data wpływu do AOTMiT 25.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2555, 2674 ze zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN: 07350031443295,
- Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN:07350031443301,

w ramach programu lekowego „leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Pismem z dnia 13 stycznia 2023 r. znak MMI.7802.7.2023.TM Minister Zdrowia w odpowiedzi na wniosek Prezesa Agencji znak OT.070.1.2022.JC.3 wyraził zgodę na przyjęcie innej daty wpływu zlecenia do AOTMiT. Za datę wpływu wniosku przyjęto więc 27 stycznia 2023 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 9 lutego 2022 r., znak OT.4231.65.2023.KW.11. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 27.02.2023 r.

### Problem zdrowotny

Nocna napadowa hemoglobinuria (ICD-10 D59.5) jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek.

Wyróżnia się trzy postaci nocnej napadowej hemoglobinurii w zależności od tego, czy w obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna czy zahamowanie hematopoezy w szpiku.

Zachorowalność szacuje się na 1,3/mln osób/rok. W polskim badaniu dotyczącym PNH przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów zdiagnozowanych w latach 1995 – I połowa 2011 w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Szacowane 5-letnie przeżycie wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem). Najczęstszą przyczyną zgonów w PNH jest zakrzepica szacowana na przyczynę około połowy wszystkich zgonów, natomiast 29–44% pacjentów doświadcza przynajmniej jednego incydentu zakrzepowatorowego.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Aspaveli we wnioskowanym wskazaniu wskazał lek Soliris. Z grona komparatorów wykluczono allo-HSCT, ponieważ jest on stosowany w specyficznych przypadkach, w tym u 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. Kontynuacja leczenia ekulizumabem z ewentualną modyfikacją częstotliwości jego podawania lub intensyfikacją BSC stanowi podstawowy komparator dla wnioskowanej technologii w Polsce.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT PEGASUS spełniające kryteria włączenia. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem u dorosłych pacjentów z PNH i poziomem hemoglobiny niższym niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. Po 4-tygodniowej fazie wstępnej, w której wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan razem z ekulizumabem, losowo przydzielono pacjentów do podskórnej monoterapii pegcetakoplanem (41 pacjentów) lub dożylnego ekulizumabu (39 pacjentów).

Badanie było obarczone wieloma ograniczeniami. Do badania włączono niewielką liczbę pacjentów (łącznie 80 osób). Czas fazy randomizowanej, obejmującej porównanie z aktywnym komparatorem trwał zaledwie 16 tygodni. Wątpliwości wzbudza także projekt wstępnej fazy badania (run-in) oparty na schemacie EKU + PEG dla wszystkich włączonych pacjentów. Tym samym ramie komparatora nie spełniło założenia dotyczącego porównania leczenia pacjentów kontynuujących terapię ekulizumabem z terapią pegcetakoplanem.

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

Zgodnie z wynikami badania PEGASUS pegcetakoplan był lepszy od ekulizumabu pod względem zmiany stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do 16 tygodnia. Skorygowana (metoda najmniejszych kwadratów) średnia zmiana od wartości początkowej wyniosła 2,37 g/dl w grupie pegcetakoplanu i -1,47 g/dl w grupie ekulizumabu, dla średniej różnicy między terapiami wynoszącej 3,84 g/dl [95% CI: 2,33; 5,34; p<0,001] w 16 tygodniu. Tym samym potwierdzono, przyjętą dla pierwszorzędnego punktu końcowego, hipotezę superiority.

#### Brak transfuzji krwi

W 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora, 35 pacjentów (85%) w grupie pegcetakoplanu nie miało transfuzji krwi, podczas gdy w grupie leczonej ekulizumabem było ich 6 (15%).

#### Zmiana w stosunku do wartości początkowej w liczbie retikulocytów

Odnotowano bezwzględny spadek liczby retikulocytów po zastosowaniu pegcetakoplanu i nieznaczny wzrost po zastosowaniu ekulizumabu (dostosowana średnia zmian  $[\pm SE]$ :  $-136 \pm 7 \times 10^9 / l$  i odpowiednio  $28 \pm 12 \times 10^9 / l$ ), czym potwierdzono równoważność (potwierdzono hipotezę noninferiority) pegcetakoplanu z ekulizumabem.

#### Zmiana w poziomie dehydrogenazy mleczanowej

W zakresie poziomu LDH skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w grupie pegcetakoplanu wyniosła -15 $\pm$ 43 U/l oraz -10 $\pm$ 71 U/l w grupie ekulizumabu. Dla ocenianej zmiany nie potwierdzono hipotezy noninferiority.

#### Wyniki w kwestionariuszu FACIT-F (Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia)

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

#### Zmienne hematologiczne

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

#### Jakość życia

Średnie wyjściowe wyniki w skalach czynnościowych i objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 były podobne między grupami PEG i EKU. W 16 tygodniu badania PEGASUS pacjenci w grupie pegcetakoplanu zazwyczaj uzyskiwali lepsze wyniki niż pacjenci z grupy ekulizumabu w różnych podskalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Klinicznie znaczącą poprawę u pacjentów leczonych pegcetakoplanem obserwowano dla następujących dziedzin/skal: globalny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie ról, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie i duszność.

#### Wyniki dla 48 tygodnia obserwacji

Po 32 tygodniowym okresie otwartej próby, w trakcie którego wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan kluczowe wyniki skuteczności utrzymywały się na zbliżonym poziomie. Nie odnotowano IS różnic między grupami PEG-PEG oraz EKU-PEG po 48 tygodniach obserwacji w zakresie zmiany średniego stężenia hemoglobiny, stężenia dehydrogenazy mleczanowej, bezwzględnej liczby retikulocytów oraz wyniku dla oceny zmęczenia wg FACIT.

## Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas 16 tygodniowego leczenia, odnotowano u 36 pacjentów (88%) otrzymujących pegcetakoplan oraz u 34 (87%) otrzymujących ekulizumab. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach pegcetakoplanu i ekulizumabu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (37% vs 3%), biegunka (22% vs. 3%), przełom hemolityczny (10% vs 23%), ból głowy (7% vs. 23%) i zmęczenie (5% vs 15%). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i występowała we wczesnym okresie badania, żaden nie skutkował przerwaniem leczenia. Przypadki biegunki były w większości łagodnymi pojedynczymi epizodami. Przełom hemolityczny zgłoszono u 4 pacjentów (10%) otrzymujących pegcetakoplan i u 9 (23%) otrzymujących ekulizumab.

W okresie otwartym, do 48 tygodni obserwacji, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$  pacjentów) w obu grupach leczonych pegcetacoplanem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (u 20 [26%] z 77 pacjentów), hemoliza (15 [19%]), zapalenie nosogardzieli (12 [16%]) oraz biegunka (10 [13%]). Przez cały czas trwania badania nie wystąpiły zgony związane z leczeniem.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wg wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania leku Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólna, tj. NFZ + pacjenta) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Jako komparator przyjęto stosowanie ekulizumabu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest tańsze i lepsze (pegcetakoplan jest dominujący). Z kolei w wariancie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest i lepsze. Oszacowany ICUR

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę w wysokości 175 926 zł, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy wrażliwości prawidłowe, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej testowano m.in. opcjonalne scenariusze dyskontynuacji, alternatywną długość horyzontu czasowego wagi użyteczności (łącznie 46 scenariuszy). Należy zwrócić uwagę,

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagę zwraca fakt modyfikacji treści programu lekowego wobec funkcjonującego aktualnie w zakresie wprowadzenia cyklicznej weryfikacji skuteczności leczenia. Zapisy umożliwiają również czasowe przerwanie leczenia, podobne brzmienie zostało ocenione przez Agencję w kwietniu 2022 r. w opracowaniu OT.4220.2.2022. Opracowanie dotyczyło oceny zasadności wprowadzenia zmian w treści programu leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Propozycja zmian będąca przedmiotem oceny w tamtejszym opracowaniu obejmowała wprowadzenie systematycznej oceny skuteczności co 6 miesięcy stosowania ekulizumabu; wymogu zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół decyzji o zawieszeniu leczenia; obowiązku ponownej kwalifikacji pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby; możliwości wydłużenia czasu między dawkami lub odstawienia ekulizumabu w oparciu o CH50; modyfikacji do pakietu diagnostycznego przy kwalifikacji do programu. Wobec powyższego analitycy Agencji proponują:

- wprowadzenie zapisu w sekcji **dawkowanie** „wydłużenie czasu między dawkami lub przerwanie podawania możliwe na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia przy pomocy oznaczenia CH50”;
- wprowadzenie modyfikacji brzmienia sekcji **monitorowanie** leczenia „wykonywanie pakietu badania układu dopełniacza (C3, czynnik H, czynnik B, czynnik I p ciała anty H, p ciała anty-I. C5b 9 oraz aktywność MCP na krwinkach białych)”;
- **kryteria dotyczące czasu leczenia** w programie oraz kryteria wyłączenia z programu powinny być poszerzone o możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku – allo-HSCT;
- **doprecyzowanie wskazania** dla pegcetakoplanu „niedokrwistość rozumiana jako niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne”.

Ankietowani eksperci proponują:

- w zakresie kryteriów włączenia eksperci proponują **dobdanie obowiązku szczepień** w przypadku kwalifikacji do leczenia pegcetakoplanem, uściślenie definicji niedokrwistości stanowiącej podstawę do kwalifikacji oraz modyfikację definicji PNH kwalifikującej pacjentów do rozpoczęcia leczenia w PL;
- zwrócono uwagę, że **ciąża nie powinna być kryterium wyłączenia do leczenia**, zaproponowano wprowadzenie zapisów czasowego wyłączenia z leczenia w przypadku ciąży i karmienia piersią;
- eksperci wskazują doprecyzowanie roli Zespołu Koordynacyjnego w zakresie monitorowania skuteczności leczenia, zaproponowano **dobdanie do oznaczeń liczby retikulocytów**. Celem uzupełnienia analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę, że liczba retikulocytów nie zawiera się w badaniu o nazwie *morfologia krwi z rozmazem*. Jeden z ekspertów proponuje również **dobdanie parametrów rzeczywistej oceny skuteczności klinicznej** poprzez ocenę odczuwalnego zmęczenia ocenionego wg FACIT, liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KRCz) w ciągu 6 miesięcy, informacji o epizodach zakrzepowo-zatorowych w ciągu 6 miesięcy.
- Zaproponowano również modyfikację zapisów dla czasu leczenia w programie (zmiany redakcyjne) oraz uzupełnienie zapisów kryteriów wyłączenia do zapisów funkcjonujących dla ekulizumabu dotyczących stosowania się pacjentów do zaleceń oraz zgody na leczenie.

## Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje warunkowe (NICE 2022, SMC 2022, HAS 2023) i jedną wydaną w specjalnym trybie (G-Ba 2023). W rekomendacjach zwracano uwagę na brak dodatkowych korzyści z leczenia pegcetakoplanem, ograniczenia związane z wadliwymi danymi klinicznymi oraz brak długookresowej obserwacji. Jednocześnie wydaje się, że podmiot odpowiedzialny składał propozycje cenowe pozwalające na osiągnięcie kosztowej efektywności, która została potwierdzona we wszystkich dokumentach. Wykazano również, że porównania przedstawione w dokumencie SMC 2022 potwierdzają dominację pegcetakoplanu wobec rawulizumabu ale nie dla porównania z ekulizumabem.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- 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 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730455/>
- Cella D, Sarda SP, Hsieh R i wsp. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04887-8>
- Cella D, Sarda S, Hsieh R i wsp. MDS-124: Patients with Improved Clinical Disease Parameters Also Display Improved Fatigue Following Pegcetacoplan Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post Hoc Analyses from the PEGASUS Trial at Week 48. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021 21 (S339-S340) Supplement 1
- PEGASUS** De Latour RP, De Castro CMD, Szer J i wsp. Long-term effects in subgroups of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with pegcetacoplan versus eculizumab: 48-week analysis of pegasus phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022 Sep;9(9):e648-e659. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1.
- Roth A, Lenderking WR, Sarda SP i wsp. Improvements in Fatigue and Physical Function Evaluated Through Changes in Clinical Outcomes in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post-HOC Analyses from the Pegasus
- Roth A, Hoehsmann B, Griffin M i wsp. Effect of pegcetacoplan on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from the pegasus phase 3 trial comparing pegcetacoplan to eculizumab. *Blood*, 2020, 136(SUPPL 1), 10-12. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134581.html> (lipiec 2022)
- dy. *Bone Marrow Transplantation* 2021 56 (149-150).
- Panse J, Hochsmann B, Griffin M i wsp. Effect of pegcetacoplan on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Week 48 of PEGASUS phase 3 trial comparing pegcetacoplan to eculizumab. *Oncology Research and Treatment* 2021 44:SUPPL 2 (41-42)

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- DGHO 2022** 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 2022  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/>
- ABHHTC 2021** Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, Figueiredo MS, Gualandro SFM, Saad STO, Costa FF. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 Jul-Sep;43(3):341-348. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.006. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32713742; PMCID: PMC8446255.  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531-1379\(20\)30079-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531-1379(20)30079-1)
- CPNHN 2018** Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, Larratt L, Marceau D, Nevill T, Sutherland DR, Wells RA, Leber B. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol.* 2019 Jan;102(1):36-52. doi: 10.1111/ejh.13176. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30242915.  
<https://doi.org/10.1111/ejh.13176>
- Devos 2018** Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, Chatelain C, Devalet B. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol.* 2018 Dec;101(6):737-749. doi: 10.1111/ejh.13166. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30171728.  
<https://doi.org/10.1111/ejh.13166>
- NICE 2022** Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, Technology appraisal guidance [TA778] Published: 09 March 2022  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta778>
- SMC 2022** pegcetacoplan 1,080mg solution for infusion (Aspaveli®) Swedish Orphan Biovitrum Ltd, SMC2451  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6985/pegcetacoplan-aspaveli-final-june-2022-for-website.pdf>
- HAS 2023** Décision n°2023.0038/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ASPAVELI  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3419414/en/decision-n2023-0038/dc/sem-du-2-fevrier-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-renouvellement-de-l-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-aspaveli](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419414/en/decision-n2023-0038/dc/sem-du-2-fevrier-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-renouvellement-de-l-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-aspaveli)
- G-Ba 2022** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten)  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5617/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Pegcetacoplan\\_D-770\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5617/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_BAnz.pdf)



**Pozostałe publikacje**

<b>ChPL Aspaveli</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli
<b>Kelly 2011</b>	R. J. Kelly, A. Hill, et al., Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival, 2011 <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997">https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997</a>
<b>Piekarska 2015</b>	A. Piekarska, J. Sychalska, Nowe spojrzenie na nocną napadową hemoglobinurię, Hematologia, tom 6, nr 3, 278-292, 2015 <a href="https://doi.org/10.5603/Hem.2015.0035">https://doi.org/10.5603/Hem.2015.0035</a>
<b>Sychalska 2013</b>	J. Sychalska, E. Bojer, Nocna napadowa hemoglobinuria — patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka, Hematologia, tom 4, nr 4, 301-320, 2013 <a href="https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37127/34408">https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37127/34408</a>
<b>Wróbel 2011</b>	A. Wróbel, Nocna napadowa hemoglobinuria w świetle najnowszych doniesień, Hematologia, tom 2, nr 4, 346-348, 2011 <a href="https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/15693/12412">https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/15693/12412</a>
<b>Żupańska 2012</b>	B. Żupańska, J. Sychalska, et al., Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylofosfatydyloinozytolowej (GPI), PTHiT, 2012 <a href="https://doi.org/10.1016/S0001-5814(12)31008-6">https://doi.org/10.1016/S0001-5814(12)31008-6</a>