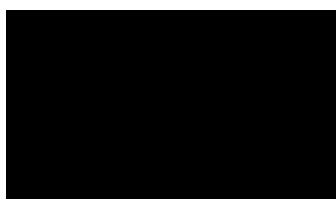




**VOYDEYA® (DANIKOPAN), JAKO LEK DODATKOWY DO
STOSOWANIA Z RAWULIZUMABEM LUB EKULIZUMABEM W
LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ
HEMOGLOBINURIĄ (PNH), U KTÓRYCH WYSTĘPUJE
RESZTKOWA NIEDOKRWISTOŚĆ HEMOLITYCZNA**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, wrzesień 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	8
STRESZCZENIE	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	20
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	20
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	20
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	21
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	22
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	24
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	26
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	26
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	27
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	30
2.9. SYNTEZA DANYCH	31
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	33
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	39
4.1. WSTĘP	39
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	40
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM C5 W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI SPOWODOWANEJ HEMOLIZĄ ZEWNĄTRZNACZYNIOWĄ U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH)	42
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM C5, W PORÓWNANIU DO PLACEBO DODANEGO DO KONTYNUACJI LECZENIA RAWULIZUMABEM LUB EKULIZUMABEM W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI SPOWODOWANEJ HEMOLIZĄ ZEWNĄTRZNACZYNIOWĄ U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH)	43
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z RAWULIZUMABEM LUB EKULIZUMABEM W PORÓWNANIU DO PEGCETAKOPLANU W LECZENIU RESZTKOWEJ NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNEJ U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH).....	62
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z EKULIZUMABEM W LECZENIU RESZTKOWEJ NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNEJ U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) – badania o niższej wiarygodności	73
6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANIKOPANU	84
6.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANIKOPANU	85
7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	86
7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	86
8. DYSKUSJA	88
9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	97
10. WNIOSKI KOŃCOWE	100
11. BIBLIOGRAFIA.....	102
12. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW	108
13. ANEKS.....	112
13.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	112
13.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	119

13.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	119
13.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .	120
13.5.	BADANIA W TOKU	133
13.6.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANIKOPANU	136
13.7.	WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	145
13.8.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	148
13.9.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE.....	150
13.10.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	151
13.11.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	156
13.12.	TABELE POMOCNICZE.....	158
13.13.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”.....	164
13.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	167

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ALPHA	Akronim badania, w którym porównywano stosowanie danikopanu z placebo, dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ALXN2040-PNH-301	Alternatywna nazwa badania o akronimie ALPHA
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EBV	ang. <i>Epstein-Barr Virus</i> ; Wirus Epsteina-Barra
EKG	Elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30</i> Kwestionariusz oceny jakości życia Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Nowotworów
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D-3L	ang. <i>EuroQol-5 Dimension, 5 levels</i> ; 5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia
ESS	ang. <i>Effective sample size</i> ; Efektywna wielkość próby
EVH	ang. <i>Extravascular hemolysis</i> ; Hemoliza zewnątrzkrwiniowa
FACIT-Fatigue (FACIT-F)	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> ; Kwestionariusz służący ocenie nasilenia zmęczenia towarzyszącego chorobom przewlekłym
FD	ang. <i>Factor D</i> ; Czynnik D dopełniacza
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
GGT	Glutamylotransferaza
GPI	ang. <i>Glycosylphosphatidylinositol</i> ; Glikozylofosfatydiloinozytol
HCP	ang. <i>Healthcare professional</i> ; Pracownicy służby zdrowia
Hgb	Hemoglobina
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HRU	ang. <i>Healthcare Resource Utilization</i> ; Kwestionariusz Wykorzystania Zasobów Opieki Zdrowotnej
HSCT	ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> ; Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy
LCL	ang. <i>Lower control limit</i> ; Dolny limit kontrolny
LDH	ang. <i>Lactic Dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
LSM	ang. <i>Least Squares Mean</i> ; Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>Least Squares Mean Difference</i> ; Różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
MAIC	ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> ; Skorygowane porównanie pośrednie
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MMRM	ang. <i>Mixed model for repeated measures</i> ; Model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów
N	Liczba próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> ; Okresowy raport z oceny korzyści i ryzyko
PEGASUS	Akronim badania, w którym porównywano stosowanie pegcetakoplanu z ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości resztkowej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PIGA	ang. <i>Phosphatidylinositol glycan class A</i>
PNH	ang. <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> ; Napadowa nocna hemoglobinuria
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ; Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan Zarządzania Ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SOC	ang. <i>System Organ Class</i> ; Klasyfikacja układów i narządów
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
UCL	ang. <i>Upper control limit</i> ; Górny limit kontrolny
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnic
WPAI: ANS	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms</i> ; Kwestionariusz wydajności pracy i upośledzenia aktywności: Objawy Anemii

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [78]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w rozumieniu art. 2 pkt 21 ustawy, lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

Inhibitory składowej C5 dopełniacza (ekulizumab i rawulizumab) stanowią przełomową formę terapii pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), adresującą podstawową przyczynę choroby, czyli hemolizę wewnątrznacyniową, która nieleczona prowadzi do epizodów zakrzepowo-zatorowych i zgonów. Niewielka liczba pacjentów pomimo leczenia inhibitorem C5 może jednak doświadczać także klinicznie znaczącej hemolizy zewnątrznacyniowej (ang. *extravascular hemolysis*, EVH), która jest definiowana przez utrzymującą się objawową niedokrwistość lub konieczność przetoczeń krwi, niski poziom hemoglobiny i podniesiony poziom retikulocytów, w przypadku, gdy inne przyczyny objawowej niedokrwistości zostały wykluczone. Uwzględniając zarówno dane pochodzące z prób klinicznych, jak również rzeczywistej praktyki klinicznej, **hemoliza zewnątrznacyniowa może występować u 10-20% pacjentów leczonych inhibitorem C5.**

Z uwagi na ograniczoną ilość opcji terapeutycznych skutecznie kontrolujących zarówno hemolizę wewnątrznacyniową jak i zewnątrznacyniową, konieczne jest wdrożenie terapii, które będą w stanie zapewnić pacjentom z PNH unormowanie poziomu hemoglobiny w przypadku występowania niedokrwistości resztkowej istniejącej pomimo leczenia inhibitorem C5. Taką opcją terapeutyczną jest włączenie do prowadzonej terapii rawulizumabem lub ekulizumabem danikopanu, w przypadku występowania niedokrwistości resztkowej. Wyniki randomizowanego badania III fazy (ALPHA) wykazały, że **włączenie danikopanu zamiast placebo do istniejącej terapii inhibitorem C5 prowadziło do istotnego statystycznie i klinicznie wzrostu poziomu hemoglobiny w 12. tygodniu leczenia (średnia zmiana względem wartości początkowej 2,94 vs 0,5 g/dl; $p < 0,0001$), a efekt utrzymywał się w czasie (w 24. tygodniu). W 12. tygodniu, 60% pacjentów leczonych danikopaniem osiągnęło klinicznie znaczący wzrost poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl przy braku konieczności przetoczeń krwi. Wynikiem stosowania danikopanu był brak konieczności transfuzji krwi u 83% pacjentów w 12. tygodniu terapii, a efekt ten utrzymywał się również w 24. tygodniu otwartej fazy badania. Dodatkowo, w 12. tygodniu leczenia raportowano istotne statystycznie względem komparatora (dodania placebo do kontynuacji leczenia inhibitorem C5) zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowej bezwzględnej liczby retikulocytów (efekt ten utrzymywał się w 24. tygodniu), średniego stężenia bilirubiny całkowitej czy liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych. Wartym podkreślenia jest fakt, że u pacjentów zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej, poziom dehydrogenazy mleczanowej utrzymywał się poniżej 1,5 x górnej granicy normy (GGN), co świadczy o prawidłowej kontroli hemolizy wewnątrznacyniowej przez stosowany inhibitor C5. Dodatkowo, **u pacjentów otrzymujących danikopan obserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie zmniejszenia odczucia zmęczenia** (w skali ang. *FACIT-Fatigue*), która utrzymywała się w 24. tygodniu terapii, jak również istotną poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz zmęczenia ocenianą w kwestionariuszu EORTC QLQ (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire*). Jednocześnie **przedmiotowa terapia była dobrze tolerowana i bezpieczna, a pacjenci w wysokim stopniu stosowali się do zaleceń dotyczących stosowania leku (>95%), co wynika najprawdopodobniej z wygodnej formy podawania danikopanu (w postaci tabletek podawanych doustnie).****

Wyniki jednoramiennego badania II fazy są zgodne z raportowanymi w randomizowanym badaniu fazy III. Potwierdzają one długotrwały (do 24. tygodnia) i znamienny względem wartości wyjściowych wzrost poziomu hemoglobiny, spadek liczby retikulocytów i zmniejszenie nasilenia zmęczenia, w wyniku włączenia do dotychczasowego leczenia ekulizumabem danikopanu, u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie inhibitorem C5 (definiowanej koniecznością co najmniej jednej transfuzji czerwonych krwinek w okresie 12 tygodni przed włączeniem do badania). U pacjentów, u których dodano danikopan do terapii inhibitorem C5 obserwowano znamienny statystycznie spadek wartości rocznego wskaźnika transfuzji (z 5,23 do 0,22) i wskaźnika przetoczonych jednostek krwi (z 9,27 do 0,43). Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały kaszel, ból głowy i zapalenie nosogardzieli.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie dostępnych badań wykazała dobry profil bezpieczeństwa danikopanu. Większość odnotowanych w doniesieniach klinicznych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie

łagodne lub umiarkowane; najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: gorączka, ból głowy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bóle kończyn.

Bezpośrednie porównanie danikopanu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem C5 względem pegcetakoplanu nie jest możliwe na podstawie dotychczas opublikowanych danych, jednak możliwe było przeprowadzenie

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Obydwie terapie (doustnie stosowany danikopan dodany do dożylnie stosowanego inhibitora C5) i pegcetakoplan (stosowany podskórnie w monoterapii) prowadziły do znamiennego klinicznie wzrostu stężenia hemoglobiny i zmniejszenia odczucia zmęczenia. Pegcetakoplan charakteryzował się istotnie statystycznie większą redukcją liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych od interwencji wnioskowanej, natomiast danikopan pewną przewagą w zakresie redukcji konieczności przetoczeń krwi względem komparatora. Obawę mogą budzić przypadki wystąpienia przełomu hemolitycznego obserwowane podczas leczenia pegcetakoplanem - podczas fazy randomizowanej 3 pacjentów musiało zakończyć leczenie z powodu tego zdarzenia, takich zdarzeń nie raportowano w fazie randomizowanej badania dla danikopanu. Dodatkowo, przełomy hemolityczne występujące podczas leczenia pegcetakoplanem mogą być poważne, z przekroczeniem poziomu dehydrogenazy mleczanowej 10-15 x GGN, podczas gdy u chorych leczonych inhibitorem C5 rzadko przekraczają wartość 5 x GGN. Ponadto, efekt działania pegcetakoplanu może nie być trwały - do 48. tygodnia terapii aż 24% chorych doświadczyło hemolizy, wymagającej przerwania leczenia (16%) /dostosowania dawki / leczenia ratunkowego inhibitorami C5.

Włączenie danikopanu do prowadzonej terapii inhibitorem C5 pozwala niewielkiej podgrupie pacjentów doświadczających klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej utrzymać trwałą i skuteczną kontrolę hemolizy zarówno wewnątrznaczyniowej jak i zewnątrznaczyniowej. Podwójna inhibicja zarówno proksymalnej (przez danikopan) jak i końcowej (przez inhibitor C5) ścieżki aktywacji dopełniacza optymalizuje kontrolę choroby, zapewniając poprawę jakości życia chorych z niedokrwistością resztkową, dzięki redukcji niedokrwistości i konieczności przetoczeń krwi oraz zmniejszeniu odczucia zmęczenia, a stosowane leczenie inhibitorem C5 zapewnia kontrolę nad występowaniem epizodów zakrzepowo-zatorowych wynikających z hemolizy wewnątrznaczyniowej. Uzyskane efekty są trwałe, a prowadzona terapia jest dobrze tolerowana przez pacjentów, w związku z czym jej refundacja może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby niewielkiej grupy pacjentów z analizowanym schorzeniem.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) wskazanego jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [75].

Schemat PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe) określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszej analizy klinicznej obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna (zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [75]);

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi dodanie danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) do stosowanego leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Voydeya® [19];

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), którą stanowi stosowanie pegcetakoplanu (główny komparator) lub sama kontynuacja leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem (komparator dodatkowy);

Pegcetakoplan został wybrany na główny komparator dla danikopanu stosowanego jako terapia dodana do ekulizumabu lub rawulizumabu, z uwagi na refundację w Polsce w ramach programu lekowego B.96 [97], w populacji chorych z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [101], a także zalecenia uwzględnione w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej [96].

Jednocześnie, wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu i pegcetakoplanu sugerują, że u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem C5, z utrzymującą się niedokrwistością, możliwa jest kontynuacja stosowania inhibitora C5 z ewentualną modyfikacją częstotliwości podawania tych leków, zatem jako dodatkowy komparator wybrano kontynuację leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem. Należy wskazać, iż ze względu na fakt, że pegcetakoplan refundowany jest w Polsce od września 2023 roku, nie wszyscy pacjenci, którzy potencjalnie mogliby kwalifikować się do leczenia pegcetakoplanem rozpoczęli już terapię drugiej linii i nadal pozostają na terapii inhibitorem C5. Jednocześnie należy spodziewać się, iż sytuacja ta będzie się zmieniać, a rynek osiągnie stabilizację na przestrzeni kolejnych miesięcy. W związku z powyższym w niniejszej analizie zdecydowano się na przedstawienie kontynuacji terapii inhibitorem C5 (rawulizumabem/ekulizumabem) jedynie jako komparatora dodatkowego celem spełnienia Minimalnych wymagań [78], jednak wydaje się, iż w praktyce klinicznej zjawisko kontynuacji monoterapii inhibitorem C5 będzie miało charakter marginalny, szczególnie w sytuacji objęcia refundacją danikopanu we wnioskowanym wskazaniu.

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia, profilu bezpieczeństwa.

Metody

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [79];
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [73], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [77] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [78];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz komparatorów;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją) oraz skali NICE (badania jednoramienne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej

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

- randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne o akronimie ALPHA [1]-[7],
- randomizowane, otwarte badanie kliniczne o akronimie PEGASUS [16], wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną i komparatorem (pegcetakoplanem), w oparciu o dokumentację otrzymaną od Zamawiającego [17], [18],
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne badanie Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14],
- opis dwóch przypadków w którym oceniano efektywność kliniczną danikopanu dodanego do leczenia rawulizumabem Füreder i wsp. 2024 [15];
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa danikopanu: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Voydeya® [19], podsumowanie opinii wydanej przez CHMP [20], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu Voydeya® (danikopan) [21], Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu Voydeya® (danikopan) [22] oraz ulotkę dla pacjentów dołączoną do produktu Voydeya® (danikopan) [23] wydaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA);
- 3 opracowania wtórne [24]-[25], [26], [27],
- 2 badania nieopublikowane: NCT05389449 [28]-[29], NCT05982938 [30].

WYNIKI

EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM C5 W PORÓWNANIU BEZPOŚREDNIM DO PLACEBO DODANEGO DO KONTYNUACJI LECZENIA RAWULIZUMABEM LUB EKULIZUMABEM, W TERAPII NIEDOKRWISTOŚCI SPOWODOWANEJ HEMOLIZĄ ZEWNĄTRZACZYNIOWĄ U PACJENTÓW Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIA (PNH)

Zidentyfikowano randomizowane badanie III fazy z podwójnym maskowaniem o akronimie ALPHA [1]-[7] oceniające efektywność kliniczną danikopanu względem placebo, dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową (ang. *extravascular hemolysis*, EVH), definiowaną jako stężenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl. Należy podkreślić, że resztkowa niedokrwistość hemolityczna, w której

wskazany jest danikopan wynika głównie z występowania hemolizy zewnątrzkrwiny, która nie jest skutecznie kontrolowana podczas leczenia inhibitorem C5. W zidentyfikowanym badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7], pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali placebo dodane do dotychczas stosowanej terapii inhibitorem C5, co oznacza, że komparatorem w tym badaniu była kontynuacja leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, zgodnie z założonym w niniejszej analizie schematem PICO.

Efektywność kliniczna danikopanu dodanego do stabilnej terapii rawulizumabem lub ekulizumabem, u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrwiny (EVH)

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności danikopanu stosowanego w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrwiny (EVH) [1].

Punkt końcowy - zmiana parametru po 12. tygodniach terapii względem wartości wyjściowej lub wynik w 12. tygodniu	Grupa badana, danikopan + inhibitor C5#, N=42	Grupa badana, placebo + inhibitor C5#, N=21	Różnica pomiędzy grupami [95% CI]	Wartość p
Zmiana stężenia Hgb [g/dl], średnia	2,940	0,496	LSMD = 2,44 [1,69; 3,20] przewaga danikopanu	<0,0001
Wzrost stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl (pacjenci bez przetoczeń krwi w tym czasie), n (%)	25 (60%)	0	punkty procentowe 47 [29; 65] przewaga danikopanu	<0,0001
Brak konieczności przetoczenia krwi do 12. tygodnia, n (%)	35 (83%)	8 (38%)	punkty procentowe 42 [23; 61] przewaga danikopanu	0,0004
Normalizacja poziomu Hgb w 12. tygodniu, n (%)	12 (28,6%)	0	punkty procentowe 18,4 [-0,84; 37,71] przewaga danikopanu	0,008
Zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i> , średnia [95% CI]^	7,97 [5,72; 10,23]	1,85 [-1,31; 5,02]	LSMD = 6,12 [2,33; 9,91] przewaga danikopanu	0,0021
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów ($\times 10^9/l$), średnia [95% CI]	-83,8 [-101,6; -65,9]	3,5 [-21,9; 28,8]	LSMD = -87,2 [-117,7; -56,7] przewaga danikopanu	<0,0001
Zmiana liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych, średnia [95% CI]	-1,48 [-2,01; -0,96]	-0,27 [-1,01; 0,47]	LSMD = -1,22 [-2,12; -0,31] przewaga danikopanu	0,0092
Zmiana liczby przypadków transfuzji, średnia [95% CI]	-0,92 [-1,26; -0,58]	-0,25 [-0,73; 0,23]	LSMD = -0,67 [-1,26; -0,08] przewaga danikopanu	0,0256
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej [$\mu\text{mol/l}$], średnia [95% CI]	-9,77 [-13,15; -6,39]	-2,15 [-6,90; 2,60]	LSMD = -7,62 [-13,36; -1,88] przewaga danikopanu	0,0101
Zmiana wielkości klonu krwinek czerwonych PNH, średnia [95% CI]	24,60 [15,78; 33,42]	-3,04 [-15,32; 9,25]	LSMD = 27,63 [13,03; 42,24] przewaga danikopanu	0,0010
Zmiana w odkładaniu się fragmentów C3 (%) na erytrocytach PNH, średnia [95% CI]	-15,41 [-21,45; -9,36]	0,79 [-8,33; 9,91]	LSMD = -16,20 [-26,91; -5,48] przewaga danikopanu	0,0044
Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej [U/l], średnia [95% CI]	-23,49 [-40,08; -6,90]	-2,92 [-26,78; 20,93]	LSMD = -20,57 [-49,28; 8,15]	0,1569

#rawulizumab/ ekulizumab. ^ Wynik w skali *FACIT-Fatigue* mieści się w zakresie wynoszącym od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia. EVH - hemoliza zewnątrzkrwiny. Hgb - hemoglobina; *FACIT-Fatigue* - skala służąca do oceny zmęczenia - wynik w skali *FACIT-Fatigue* mieści się w zakresie wynoszącym od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia; LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria.

Wyniki badania wskazują na istotny statystycznie i klinicznie wzrost stężenia hemoglobiny i zmniejszenie odczucia zmęczenia względem wartości wyjściowych, w wyniku włączenia do prowadzonej terapii inhibitorem C5 danikopanem. Odsetek pacjentów ze wzrostem hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i niewymagających przetoczeń krwi również był znamienne statystycznie wyższy w grupie chorych stosujących terapię skojarzoną z danikopanem, w porównaniu do kontynuacji leczenia jedynie inhibitorem C5 [1].

Wyniki przedłużonego leczenia danikopanem - 12 tygodni fazy randomizowanej + 12 tygodni fazy otwartej

Wyniki uzyskane z 24-tygodniowego okresu obserwacji wskazują na utrzymywanie się efektów terapii danikopanem w leczeniu skojarzonym z rawulizumabem lub ekulizumabem - w badaniu obserwowano m. in. utrzymanie wzrostu poziomu hemoglobiny i spadku bezwzględnej liczby retikulocytów oraz trwałą redukcję nasilenia zmęczenia, a blisko 80% pacjentów nie wymagało przetoczenia krwi [4], [5].

Profil bezpieczeństwa danikopanem stosowanego w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrążynową (EVH) [1]

Przeprowadzone analizy nie wykazały statystycznie istotnych ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem danikopanem a podawaniem placebo, dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (w tym poważnych),
- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych/ niezwiązanych z leczeniem (w tym poważnych),
- zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu i prowadzących do wycofania stosowanego leczenia [1].

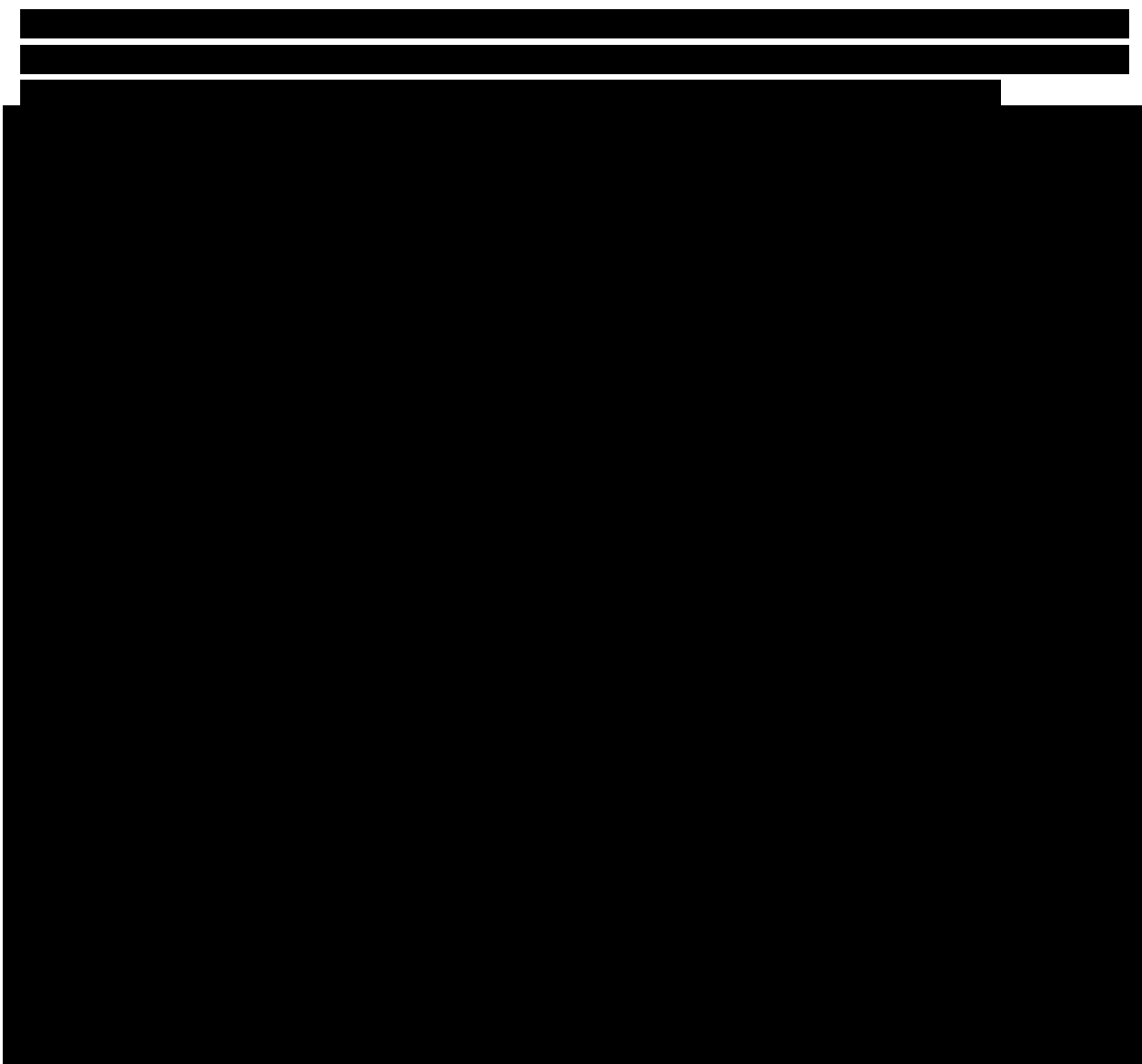
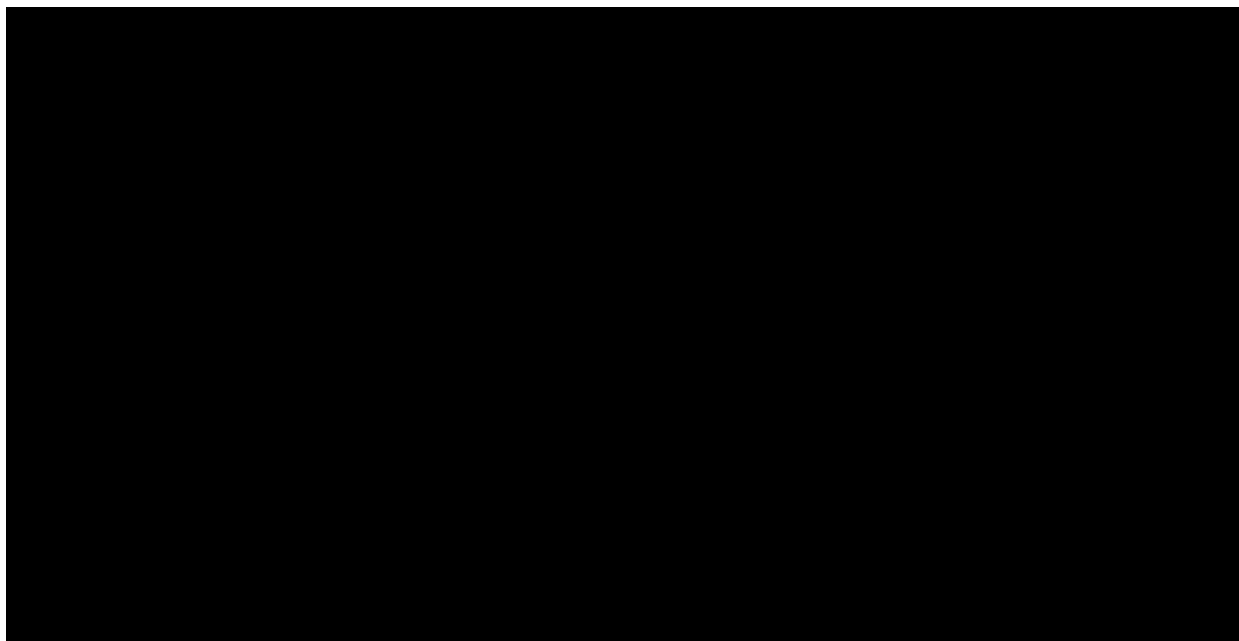
W trakcie trwania 12-tygodniowego, pierwszego okresu badania w żadnej z grup nie raportowano zgonu, zakażenia meningokokowego lub przerwania leczenia z powodu hemolizy. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dotyczące wątroby zgłoszono odpowiednio u 12% i 8% pacjentów w grupach danikopanem i placebo, żadne z nich nie było poważne, a większość była przemijająca i bezobjawowa. W grupie leczonej danikopanem wystąpiły 2 przypadki hemolizy w ocenie badacza (żaden z nich nie był poważny), obydwa charakteryzowały się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego i ustąpiły bez zmiany dawki lub przetoczenia czerwonych krwinek (u obydwu pacjentów poziom dehydrogenazy mleczanowej wynosił 1,2 wartości górnej granicy normy). Obaj uczestnicy kontynuowali leczenie [1].

Wyniki przedłużonego leczenia danikopanem - 12 tygodni fazy randomizowanej + 12 tygodni fazy otwartej

Wyniki dla 24-tygodniowego okresu obserwacji raportowano dla 80 pacjentów, którzy przyjęli danikopanem w pierwszym lub drugim okresie trwania badania. Poważne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem danikopanem były raportowane przez 2 pacjentów (zaburzenia żołądkowo-jelitowe/ wzrost poziomu bilirubiny/ ból głowy). Sześć zdarzeń niepożądanych raportowanych u 4 pacjentów prowadziło do przerwania leczenia. Cztery zdarzenia zostały zgłoszone jako przełom hemolityczny w ocenie badacza, jedno tylko jedno zdarzenie niepożądane było związane ze wzrostem dehydrogenazy mleczanowej $> 2 \times$ górnej granicy normy i potencjalnie spełniało definicję przełomu hemolitycznego stosowaną w innych badaniach klinicznych [4].

EFFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM C5 W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO PEGCETAKOPLANU W MONOTERAPII W LECZENIU RESZTKOWEJ NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNEJ U PACJENTÓW Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIA (PNH)

Nie zidentyfikowano badań o najwyższej wiarygodności (badań RCT), jak również badań o niższej wiarygodności, które pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania bezpośredniego pomiędzy danikopaniem i pegcetakoplanem w analizowanym wskazaniu. W związku z tym, zdecydowano o przeprowadzeniu skorygowanego porównania pośredniego (ang. *matching-adjusted indirect comparison*; MAIC) z wykorzystaniem wyników opisanego powyżej badania o akronimie ALPHA [1]-[7] oraz randomizowanego, otwartego badania o akronimie PEGASUS [16], w którym pegcetakoplan porównywano z ekulizumabem. Zdecydowano o konieczności przeprowadzenia skorygowanych porównań pośrednich (MAIC), z uwagi na różnice w początkowej charakterystyce pacjentów, kryteria włączenia chorych i metodykę badania - fazy randomizowane badań wynosiły 12 i 20 tygodni odpowiednio dla badań ALPHA i PEGASUS.



[REDACTED]

Efektywność kliniczna danikopanu dodanego do stabilnej terapii ekulizumabem, u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią na leczenie ekulizumabem (konieczność co najmniej 1 transfuzji czerwonych krwinek w okresie 12 tygodni przed włączeniem do badania)

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności danikopanu stosowanego w terapii skojarzonej z ekulizumabem, u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią na stosowane leczenie ekulizumabem [8], [11].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan + ekulizumab, N=11	Wartość p*
Wartość stężenia Hgb, średnia±SD	wartość wyjściowa	7,94±1,43	-
	12. tydzień	9,47±1,56	-
	24. tydzień	10,33±1,66	<0,0001
Liczba retikulocytów (x 10 ³ /μl), średnia±SD	wartość wyjściowa	219±78,0	-
	12. tydzień	156±73,2	-
	24. tydzień	135±66,3	<0,0001
Stężenie bilirubiny całkowitej [mg/dl], średnia±SD	wartość wyjściowa	2,17±1,12	-
	12. tydzień	1,38±0,69 N=10	-
	24. tydzień	1,35±0,80	0,0094
Stężenie bilirubiny bezpośredniej [mg/dl], średnia±SD	wartość wyjściowa	0,51±0,22	-
	12. tydzień	0,33±0,15 N=10	-
	24. tydzień	0,37±0,21	0,0093
Poziom dehydrogenazy mleczanowej w stosunku do wartości wyjściowych [x GGN], średnia±SD	wartość wyjściowa	1,06±0,32	-
	12. tydzień	1,06±0,34 N=10	-
	24. tydzień	1,04±0,18	0,6927
Wynik w skali oceny zmęczenia FACIT-Fatigue; średnia±SD	wartość wyjściowa	34±14,1	-
	12. tydzień	44±7,8	-
	24. tydzień	45±8,2	0,0191
Roczny wskaźnik transfuzji	przed leczeniem danikopanem	5,234	0,0001^
	w trakcie leczenia danikopanem	0,217	
Roczny wskaźnik przetoczonych jednostek krwi	przed leczeniem danikopanem	9,27	0,0019^
	w trakcie leczenia danikopanem	0,43	
Wielkość klonu krwinek czerwonych (%) [średnia±SD]	wartość wyjściowa	54±24,7	bd.
	24. tydzień	84±22,1	
Odkładanie się fragmentów C3 na erytrocytach PNH (%) [mediana (zakres)]	wartość wyjściowa	20 (6,3-80)	
	24. tydzień	6 (0,10-57)	

* wartość p dla porównania 24 tygodnie vs wartość wyjściowa; ^wartość p dla porównania w trakcie leczenia danikopanem vs przed leczeniem danikopanem; bd. - brak danych. FACIT-Fatigue - skala służąca do oceny zmęczenia, wynik w skali FACIT-Fatigue mieści się w zakresie wynoszącym od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia; GGN - górna granica normy; Hgb - hemoglobina; PNH - nocna napadowa hemoglobinuria.

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa danikopanu stosowanego w terapii skojarzonej z ekulizumabem, u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią na stosowane leczenie ekulizumabem [8].

Punkt końcowy	Grupa badana, danikopan + ekulizumab, N=12, n (%)
Co najmniej jedno TEAE	12 (100%)
Kaszel	3 (25%)
Ból głowy	3 (25%)
Zapalenie nosogardzieli	3 (25%)
Ból brzucha	2 (16,7%)
Ból stawów	2 (16,7%)
Zmęczenie	2 (16,7%)
Nudności	2 (16,7%)
Ból jamy ustnej i gardła	2 (16,7%)
Ból w kończynach	2 (16,7%)
Ból w miejscu szczepienia	2 (16,7%)
Poważne TEAE	4 (33,3%)

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Badanie Füreder i wsp. 2024 [15]

W referencji opisano dwie dorosłe pacjentki z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią (przetrwiałą niedokrwistością) pomimo leczenia rawulizumabem. Pacjentki leczono danikopanem w dawce 150 mg 3 x na dobę (pacjentkę I – przez 19 tygodni, a pacjentkę II przez 13 tygodni) wraz z rawulizumabem.

Po rozpoczęciu terapii danikopanem po kilku tygodniach u obu pacjentek odnotowano poprawę poziomu hemoglobiny, obniżenie liczby retikulocytów, redukcję nasilenia zmęczenia i obniżenie poziomu bilirubiny oraz dehydrogenazy mleczanowej. U obu pacjentek rozwinęła się łagodna i przemijająca hemoliza (rozpoczynająca się w 10. tygodniu u pacjentki I możliwie spowodowana przyjęciem szczepionki i infekcją układu oddechowego; i w 8. tygodniu u pacjentki II) nie spełniająca kryteriów przełomu hemolitycznego. U żadnej z pacjentek nie przeprowadzono transfuzji krwi i nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa danikopanu

Wyniki dodatkowej analizy [19], [17], [21], [22], [23] wskazują, że danikopan jest lekiem ogólnie dobrze tolerowanym, a najczęstsze działania niepożądane towarzyszące jego stosowaniu obejmują gorączkę (25,0%), ból głowy (19,8%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (11,5%) i bóle kończyn (11,5%). W kluczowym, randomizowanym badaniu klinicznym, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej obserwowano u 14,0% pacjentów przyjmujących danikopan, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej $>3 \times$ górnej granicy normy (GGN) i $\leq 5 \times$ GGN wystąpiło u 8,8% pacjentów, natomiast zwiększenie $>5 \times$ GGN i $\leq 10 \times$ GGN raportowano u 5,3% pacjentów. Powyższe zdarzenia przebiegały bezobjawowo, a wszystkie przypadki podwyższenia były przemijające (niektóre z nich związane były z hemolizą) [19], [20]. Podczas terapii danikopanem, podobnie jak w przypadku innych inhibitorów dopełniacza może występować zwiększona podatność na zakażenia meningokokowe (*Neisseria meningitidis*). Przed otrzymaniem pierwszej dawki danikopanu pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko meningokokom, zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnych objawów infekcji bakteriami otoczkowymi [19], [21], [22], [23]. Zalecenia te są typowe dla wszystkich inhibitorów dopełniacza stosowanych w leczeniu PNH.

Należy podkreślić, że ograniczona ilość danych dotycząca oceny bezpieczeństwa danikopanu wynika zarówno z faktu, że lek stosowany jest w ultrazadkim schorzeniu, jak również związana jest z bardzo niedawnym wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (w 2024 roku).

Wyniki opracowań wtórnych - przeglądów systematycznych i raportów HTA

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [24], [26], [27] są spójne z wynikami analizy klinicznej i opierają się głównie na badaniu II fazy (Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14]), którego wyniki wskazują na zwiększenie w 24. tygodniu terapii średniego stężenia hemoglobiny o 2,4 g/dl wskutek dodania do leczenia ekulizumabem danikopanu, zmniejszenia częstości transfuzji z wyjściowych 50 jednostek do 2 jednostek i poprawy w zakresie zmniejszenia uczucia zmęczenia [19]. Należy podkreślić, że w momencie opublikowania ww. opracowań wtórnych nie były jeszcze dostępne finalne wyniki badania III fazy, stanowiące podstawę do wnioskowania o efektywności klinicznej danikopanu w analizowanym wskazaniu i podstawę niniejszej analizy klinicznej. W momencie publikacji najnowszego opracowania [27] dostępne były dane tylko na temat pierwszych 75% populacji zrandomizowanej (n=63) w badaniu ALPHA. Niemniej jednak, przedstawione w opracowaniach wtórnych wnioski **wskazują na skuteczność stosowania danikopanu jako leku dodanego, w terapii niedokrwistości występującej pomimo stosowanego leczenia inhibitorem C5, u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).**

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) wskazanego jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*; PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg), w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [75].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [73] a także w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [78].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

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

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [73] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;

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

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 9 września 2024 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

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

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie

medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

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

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

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

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 9 września 2024 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGŁĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

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

(P) populację docelową pacjentów (ang. *population*) - populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, którą stanowią dorośli chorzy z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna pomimo stosowanego leczenia inhibitorem C5, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego [75];

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®) jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Voydeya® [19];

(C) komparatory - (ang. *comparison*), czyli interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią:

- pegcetakoplan (główny komparator);
- kontynuacja leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem (komparator dodatkowy, hipotetyczny);

(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;

(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):

- badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, opisy/ serie przypadków);
- badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;
- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
- badania przeprowadzone na ludziach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

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

(P) populację docelową pacjentów - (ang. *population*) populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku refundacyjnym, którą stanowią dorośli chorzy z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna pomimo stosowanego leczenia inhibitorem C5, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego [75];

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podawanie danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®) jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Voydeya® [19];

(C) komparatory - (ang. *comparison*), czyli interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią:

- pegcetakoplan (główny komparator);
- kontynuacja leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem (komparator dodatkowy, hipotetyczny);

(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;

(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):

- opracowania o cechach przeglądu systematycznego;
- meta-analizy lub raporty HTA;
- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
- badania przeprowadzone na ludziach.

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których danikopan podawano:
 - w leczeniu innych wskazań / chorób niż resztkowa niedokrwistość hemolityczna w przebiegu napadowej nocnej hemoglobinurii, występująca pomimo stosowanego leczenia inhibitorem C5;
 - w dawkowaniu niezgodnym z zalecanym lub gdy nie podano informacji o dawkowaniu leku (dotyczy opisów przypadków);
- dotyczące badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową;
 - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*;
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA);
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych agencji dopuszczających leki do obrotu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

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

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

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

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

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

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia

do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOWANE]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [73].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [73], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [81] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”.

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

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);

- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [81].

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

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [81].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

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

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą

oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [73], [77]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [77].

Ocena wiarygodności badan jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [110].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [73]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 13.12. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

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

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

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang., *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz

z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrągleń parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [80].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p .

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

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego tj. resztkowej niedokrwistości hemolitycznej w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [79].

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

P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)” [75], stanowią dorośli chorzy z nocną napadową hemoglobinurią z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna pomimo stosowanego przez co najmniej 3 ostatnie miesiące leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem.

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH), jest rzadkim, nabytym schorzeniem wywołanym klonalnym nienowotworowym rozrostem nieprawidłowej krwiotwórczej komórki macierzystej, wywołanym przez mutację somatyczną genu *PIGA* (ang. *phosphatidylinositol glycan class A*) [84], [85]. 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. Brak kontroli nad aktywacją dopełniacza prowadzi do hemolizy wewnątrznaczyniowej (liza erytrocytów zachodzi w krwioobiegu), co w głównej mierze odpowiada za powikłania zakrzepowo-zatorowe, stanowiące główną przyczynę zgonów w przebiegu PNH [84], [86]. Stosowane w leczeniu PNH inhibitory składowej C5 dopełniacza (ekulizumab i rawulizumab) zapewniają szybkie i trwałe zahamowanie końcowego szlaku aktywacji dopełniacza, jednak u niewielkiego odsetka pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby za pomocą inhibitora C5, może wystąpić klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa (ang. *extravascular hemolysis*; EVH). Hemoliza zewnątrznaczyniowa jest wynikiem przedwczesnego usuwania czerwonych krwinek przez wątrobę i śledzionę, co może prowadzić do niedokrwistości [87], [88], [89], [90].

Objawy nocnej napadowej hemoglobinurii bywają zróżnicowane. Pacjenci mogą cierpieć z powodu szerokiego spektrum objawów sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych lub

hematologicznych [86]. Niedokrwistość, będąca skutkiem hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej występuje u prawie wszystkich pacjentów; może objawiać się obniżoną tolerancją wysiłku, tachykardią, osłabieniem, przewlekłym zmęczeniem (znaczne), uczuciem duszności [86]. Wśród objawów obniżających jakość życia pacjentów z PNH, a jednocześnie wskazujących na wysoką aktywność choroby, najczęściej zgłaszane są zmęczenie (80%), bóle głowy (63%), zaburzenia erekcji (38% mężczyzn), bóle jamy brzusznej oraz zaburzenia połykania [84]. Pomimo skuteczności aktualnie stosowanych terapii, u niektórych pacjentów utrzymuje się resztkowa niedokrwistość hemolityczna, mogąca prowadzić do przewlekłego zmęczenia znacząco utrudniającego codzienne funkcjonowanie chorych, a także konieczności wykonywania transfuzji krwinek czerwonych, co wiąże się z dużym obciążeniem chorego i hospitalizacjami.

Zapadalność na nocną napadową hemoglobinurię szacuje się na 1,3 do 16 na milion osób rocznie, w zależności od źródła [86], [91]. Chorują osoby w każdym wieku, przy czym najczęściej zachorowania notowane są w przedziale wiekowym 30-59 lat [86], [91]; PNH w równym stopniu dotyka mężczyzn i kobiety [92]. Szacowana zapadalność na PNH w Polsce wynosi 0,017 na 100 000 osób/rok [85]. Zgodnie z uchwałą NFZ za IV kwartał 2023 r. w ramach programu lekowego B.96, diagnostyką w programie leczenia ekulizumabem i pegcetakoplanem objęto 72 pacjentów, a rawulizumabem w pierwszym roku terapii 8 chorych [113]. Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w Analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) liczba pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 lub którzy rozpoczęli leczenie pegcetakoplanem z powodu wystąpienia niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 wynosi odpowiednio w roku 1., 2. i 3.: 19, 24 i 30 chorych.

Klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa rozpoznawana jest tylko u 10 do 20% pacjentów z PNH leczonych inhibitorem C5 [90], [93], [94], [95], co pozwala umieścić wnioskowane wskazanie, w którym stosowany jest danikopan, w grupie schorzeń **ultrarzadkich tj. występujących z częstością ≤ 1 na 50 000 osób, zgodnie z definicją przedstawioną przez Parlament Europejski [112].**

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podawanie **danikopanu** (produkt leczniczy Voydeya®, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Voydeya® [19].

Stosowanie danikopanu jako terapii dodanej do inhibitora C5 układu dopełniacza pozwala na skuteczną kontrolę hemolizy zewnątrznaczyniowej, która może objawiać się utrzymującą się anemią, przy jednoczesnym utrzymaniu za pomocą inhibitora C5 kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej, będącej przyczyną epizodów zakrzepowo-zatorowych i przedwczesnych zgonów u pacjentów z PNH.

Leczenie produktem Voydeya® powinien rozpoczynać pracownik fachowego personelu medycznego mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 150 mg trzy razy na dobę, podawane doustnie w odstępie około 8 godzin ($\pm$ 2 godziny). Dawkę można zwiększyć do 200 mg trzy razy na dobę po co najmniej 4 tygodniach leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy zalecić pacjentom, aby ją przyjęli jak tylko sobie o tym przypomną, chyba że zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki. W takim przypadku pacjenci nie powinni przyjmować pominiętej dawki i przyjąć produkt leczniczy o następnej planowej porze. Należy poinformować pacjentów, aby nie przyjmowali jednocześnie 2 lub więcej dawek.

Przerwanie leczenia

Ze względu na możliwość zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej po zaprzestaniu leczenia, w przypadku przerwania leczenia dawkę należy zmniejszać w ciągu 6 dni aż do całkowitego odstawienia produktu leczniczego w następujący sposób:

- schemat dawkowania 100 mg: 100 mg dwa razy na dobę przez 3 dni, a następnie 100 mg raz na dobę przez 3 dni;
- schemat dawkowania 150 mg: 100 mg trzy razy na dobę przez 3 dni, a następnie 50 mg trzy razy na dobę przez 3 dni;
- schemat dawkowania 200 mg: 100 mg trzy razy na dobę przez 3 dni, a następnie 100 mg dwa razy na dobę przez 3 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Doświadczenie ze stosowaniem danikopanu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat jest jednak ograniczone.

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego - $eGFR \geq 60$ do <90 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanymi ($eGFR \geq 30$ do <60 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR <30$ ml/min/1,73 m²) zalecana dawka początkowa wynosi 100 mg trzy razy na dobę,

podawane doustnie w odstępie około 8 godzin ($\pm$ 2 godziny). Dawkę można zwiększyć do 150 mg trzy razy na dobę po co najmniej 4 tygodniach leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się stosowania danikopanu w tej populacji.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Voydeya® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować z jedzeniem (posiłkiem lub przekąską) [19].

(C) Komparatory (ang. *comparisons*) – technologie opcjonalne we wnioskowanej populacji stanowią:

- pegcetakoplan (główny komparator);
- kontynuacja leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem (komparator dodatkowy).

Pegcetakoplan został wybrany na główny komparator dla danikopanu stosowanego jako terapia dodana do ekulizumabu lub rawulizumabu, z uwagi na refundację w Polsce w ramach programu lekowego B.96 [97], w populacji chorych z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [101], a także zalecenia uwzględnione w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej [96].

Jednocześnie, wytyczne kliniczne [98], [99] oraz opinie ekspertów klinicznych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [85] i pegcetakoplanu [100] sugerują, że u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami C5, z utrzymującą się niedokrwistością, możliwa jest kontynuacja stosowania inhibitora C5 z ewentualną modyfikacją częstotliwości podawania tych leków, zatem jako dodatkowy komparator wybrano kontynuację leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem. Należy wskazać, iż ze względu na fakt, że pegcetakoplan refundowany jest w Polsce od września 2023 roku, nie wszyscy pacjenci, którzy potencjalnie mogliby kwalifikować się do leczenia pegcetakoplanem rozpoczęli już terapię drugiej linii i nadal pozostają na terapii inhibitorem C5. Jednocześnie należy

spodziewać się, iż sytuacja ta będzie się zmieniać, a rynek osiągnie stabilizację na przestrzeni kolejnych miesięcy. W związku z powyższym w niniejszej analizie zdecydowano się na przedstawienie kontynuacji terapii inhibitorem C5 (rawulizumabem/ekulizumabem) jedynie jako komparatora dodatkowego celem spełnienia minimalnych wymagań [78], jednak wydaje się, iż w praktyce klinicznej zjawisko kontynuacji monoterapii inhibitorem C5 będzie miało charakter marginalny, szczególnie w sytuacji objęcia refundacją danikopanu we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla danikopanu (stan na wrzesień 2024) [97].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Pegcetakoplan	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 Mg (1 fiol. 20 ml)	1286.0, Pegcetakoplan	17339,40	18379,76	18379,76	bezpłatny
Pegcetakoplan	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 mg (8 fiol. 20 ml)		138715,20	140875,20	140875,20	
Ecuzumabum	Bekemv, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (1 fiol. 30 ml)	1171.0, Ekulizumab	12485,45	13234,58	13234,58	bezpłatny
Ecuzumabum	Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (1 fiol. 30 ml)		13770,81	14597,06	13234,58	bezpłatny
Ravulizumabum	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg (1 fiol. 11 ml)	1285.0, Rawulizumab	77113,08	79273,08	79273,08	bezpłatny
Ravulizumabum	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (1 fiol. 3 ml)		21030,84	22292,69	22292,69	bezpłatny

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - stabilizacja stężenia hemoglobiny;
 - zmiana stężenia hemoglobiny;
 - normalizacja aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactic dehydrogenase*; LDH);
 - zmiana aktywności LDH;
 - częstość występowania normalizacji aktywności LDH;
 - czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH;
 - przeżycie całkowite;
 - częstość występowania przełomów hemolitycznych;
 - unikanie przetoczeń;
 - przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;
 - duże zdarzenia naczyniowe;
 - kliniczna manifestacja nocnej napadowej hemoglobinurii;

- preferencje chorych co do rodzaju terapii;
- ocena liczby retikulocytów;
- zmiana stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej;
- zmiana w odkładaniu się fragmentów C3 na erytrocytach;
- zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem;
- w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*);
 - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
 - zmiany dawkowania z powodu zdarzeń/działan niepożądanych;
 - wystąpienia zgonu.

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

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i praktycznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania danikopanu jako leku dodanego do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

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

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badanie kliniczne dla interwencji wnioskowanej			
Dorośli pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrwiniową (stężenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl) leczeni stałą dawką rawulizumabu lub ekulizumabu przez co najmniej 6 poprzedzających miesięcy	faza randomizowana - danikopan - w dawce 150 mg 3 x na dobę (dozwolone zwiększenie dawki do 200 mg 3 x na dobę) vs placebo, w obydwu ramionach stosowano również rawulizumab lub ekulizumab w kontynuacji dawki sprzed badania	bezpośrednie	Badanie III fazy o akronimie ALPHA [1]-[7]
Randomizowane badanie kliniczne dla komparatora (wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego)			
Dorośli pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i stężeniem hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl podczas otrzymywania stałych dawek ekulizumabu przez co najmniej 3 poprzedzające miesiące	faza randomizowana - monoterapia pegcetakoplanem (1080 mg 2 x tydzień) lub ekulizumabem (kontynuacja dawki sprzed badania)	bezpośrednie	Badanie III fazy o akronimie PEGASUS [16]
Opracowania wtórne prezentujące metodykę i wyniki porównania pośredniego			
Dorośli pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niedokrwistością resztkową, pomimo leczenia inhibitorem C5	danikopan vs pegcetakoplan	pośrednie	Dokumentacja otrzymana od Zamawiającego [17], [18]
Badanie kliniczne o niższej wiarygodności dla interwencji wnioskowanej			
Pacjenci w wieku 18-65 lat z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią na leczenie ekulizumabem, definiowaną jako niedokrwistość wymagająca przetoczeń	danikopan - w dawce początkowej 100 mg lub 150 mg 3 x na dobę (dozwolone zwiększenie dawki do 200 mg 3 x na dobę)	brak, badanie jednoramienne	Badanie Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14]
Dorośli pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niedokrwistością resztkową, pomimo leczenia inhibitorem C5	danikopan - w dawce 150 mg 3 x na dobę	brak, opis dwóch przypadków	Füreder i wsp. 2024 [15]

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa danikopanu				
Pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i resztkową niedokrwistością hemolityczną	European Medicines Agency (EMA)	Danikopan	ChPL Voydeya® [19] podsumowanie opinii wydanej przez CHMP [20] Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla Voydeya® [21] Plan Zarządzania Ryzykiem dla Voydeya® [22]	
Pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i resztkową hemolizą zewnątrznaczyniową	Food and Drug Administration (FDA)	Danikopan	Ulotka dla pacjentów dołączona do produktu Voydeya®	
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA				
Pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH)	Danikopan	Syed i wsp. 2022 [24]/ 2023 [25]		
		Frieri i wsp. 2022 [26]		
		ICER 2024 (Makam i wsp. 2024) [27]		
Badania nieopublikowane				
Pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH)	Danikopan	NCT05389449 [28]-[29]		
		NCT05982938 [30]		

CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) - Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA (ang. *European Medicines Agency*) - Europejska Agencja ds. Leków; EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) - Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające; FDA (ang. *Food and Drug Administration*) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM C5 W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI SPOWODOWANEJ HEMOLIZĄ ZEWNĄTRZNACZYNIOWĄ U PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH)

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy z podwójnym maskowaniem, o akronimie ALPHA [1]-[7] oceniające efektywność kliniczną danikopanu dodanego do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem względem placebo dodanego do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyiniową (EVH) - stężenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl,
- wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy, otwarte, o akronimie PEGASUS [16] oceniające efektywność pegcetakoplanu względem ekulizumabu (stosowanych w monoterapii), w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i stężeniem hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl (wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego),
- jednoramienne, prospektywne, otwarte badanie kliniczne Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[11], oceniające efektywność kliniczną danikopanu dodanego do terapii ekulizumabem, w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią na leczenie ekulizumabem,
- opis dwóch przypadków dorosłych pacjentów z PNH leczonych danikopaniem dodanym do rawulizumabu - Füreder i wsp. 2024 [15];

których wyniki opisano w niniejszym rozdziale.

Dodatkowo, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyniki skorygowanych porównań pośrednich ang. *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), uzyskane od Zamawiającego i pozwalające na jedyne możliwe porównanie interwencji wnioskowanej z pegcetakoplanem [17], [18], na podstawie wyników badań randomizowanych o akronimach ALPHA [1]-[7] i PEGASUS [16].

Critical appraisal oraz charakterystykę wyjściową pacjentów z ww. badań opisano w rozdziale 13.4, ocenę wiarygodności dla badań RCT w rozdziale 13.8., dla badań jednoramiennych w rozdziale 13.9, natomiast opis skal i kwestionariuszy w nich stosowanych w rozdziale 13.11.

Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. danikopanu względem pegcetakoplanu we wnioskowanym wskazaniu.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM C5, W PORÓWNANIU DO PLACEBO DODANEGO DO KONTYNUACJI LECZENIA RAWULIZUMABEM LUB EKULIZUMABEM W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI SPOWODOWANEJ HEMOLIZĄ ZEWNĄTRZACZYNIOWĄ U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH)

Badanie o akronimie ALPHA [1]-[7] było wieloośrodkowym, randomizowanym, badaniem III fazy z podwójnym maskowaniem, które zostało przeprowadzone w 62 ośrodkach klinicznych w 18 krajach (badanie pod nr ALXN2040-PNH-301). Do badania włączano dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzacyniową (EVH), którzy byli leczeni stałą dawką rawulizumabu lub ekulizumabu przez co najmniej 6 poprzedzających miesięcy. Pacjenci byli losowo przydzielani do dwóch grup w stosunku 2:1:

- otrzymującej danikopan podawany w dawce 150 mg 3 x na dobę (zwiększenie dawki do 200 mg 3 x na dobę było dozwolone po decyzji badacza uwzględniającej odpowiedź kliniczną, w zdefiniowanych w protokole punktach czasowych - tydzień 6., 12. i 18.), jako terapia dodana do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu, N=49,
- placebo dodane do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu, N=24.

W dowolnym momencie po zwiększeniu dawki danikopanu, mogło nastąpić jej zmniejszenie do wcześniejszej, w oparciu o decyzję badacza uwzględniającą bezpieczeństwo i tolerancję terapii. Rawulizumab lub ekulizumab stosowane były w stałej, niezmienniej od ≥ 24 tygodni dawce, której zakres wynosił: dla ekulizumabu 900-1500 mg co 2 tygodnie; dla rawulizumabu 3000-3600 mg raz w miesiącu/raz na 8 tygodni. Nie była dozwolona zmiana terapii rawulizumabem lub ekulizumabem na inny inhibitor C5 podczas pierwszych 24 tygodni trwania badania. Dawka inhibitora C5 mogła zostać zmniejszona, jeśli było to wskazane, z ponowną eskalacją do poprzedniej dawki, jeśli zmniejszenie dawki nie było tolerowane.

Do badania zrandomizowano 73 pacjentów, jednak zgodnie z protokołem, wstępnie określona analiza obejmowała 63 pierwszych zrandomizowanych pacjentów (N=42 w grupie badanej i N=21 w grupie kontrolnej). Dziesięciu kolejnych zrandomizowanych pacjentów zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (N=7 w grupie badanej i N=3 w grupie kontrolnej) [1].

Badanie składało się z 3 okresów:

- w pierwszym, trwającym 12 tygodni okresie fazy podwójnie zamaskowanej, pacjenci leczeni byli zgodnie z opisanym powyżej schematem,

- w drugim, trwającym 12 tygodni okresie fazy otwartej, pacjenci z grupy kontrolnej byli przedstawiani na podawanie danikopanu (dodanego do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu), pacjenci z grupy badanej kontynuowali niezmiennione leczenie,
- po zakończeniu 24-tygodniowego okresu trwania badania, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej, w której kontynuowali stosowanie danikopanu dodanego do leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem w okresie do 2 lat terapii.

Do 20 września 2022 roku, do badania zakwalifikowanych zostało 86 pacjentów, z których 60 ukończyło drugi okres badania (N=40 w grupie początkowo zrandomizowanej do przyjmowania danikopanu i N=20 w grupie początkowo zrandomizowanej do przyjmowania placebo) - w tej 12-tygodniowej fazie wszyscy chorzy otrzymywali danikopan dodany do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem [4], [5].

Wszyscy uczestnicy musieli zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniu meningokokowemu (*Neisseria meningitidis* - serogrupy A, C, W, Y i B) w ciągu 3 lat przed lub w momencie rozpoczęcia badania. Uczestnicy, którzy przyjęli badany lek w okresie krótszym niż 2 tygodnie po otrzymaniu szczepionki przeciwko meningokokom otrzymywali również profilaktyczne antybiotyki do 2 tygodni po szczepieniu. Uczestnicy mogli wycofać się z badania w każdym momencie jego trwania. Zgodnie z protokołem, przyczyny wycofania z badania mogły obejmować: współistniejącą chorobę która według badacza mógłby wpłynąć na oceniane punkty końcowe, nieakceptowalną toksyczność, klinicznie istotne nieprawidłowości laboratoryjne, prośbę o przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu ze strony uczestnika, w przypadku pacjentek - ciąża lub chęć zajścia w ciążę, nieprzestrzeganie zaleceń przez uczestnika, przerwanie badania przez sponsora/ agencję regulacyjną/ komisję etyczną/ komisję rewizyjną, jakiegokolwiek inny stan lub okoliczności, które mogłyby zagrozić dobru uczestnika w przypadku kontynuowania badania.

Badania analityczne przeprowadzono podczas wszystkich wizyt w 1. okresie leczenia (dzień 1., tygodnie 1-4, 6-8, 10 i 12). W przypadku prawidłowych stężeń hemoglobiny uwzględniano płeć jako czynnik. Poziom hemoglobiny i kwestionariusze wyników zgłaszanych przez pacjentów były wypełniane w dniu 1. oraz w tygodniach 2, 4, 8 i 12. Zbierano raporty o wszystkich zdarzeniach niepożądanych raportowanych do 30 dni od podania ostatniej dawki leku i podczas wszystkich wizyt w 1. okresie leczenia (dzień 1, tygodnie 1-4, 6-8, 10 i 12). Bezpieczeństwo i tolerancja były oceniane w trakcie całego badania, zbierano informacje o częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych, nieprawidłowości laboratoryjnych i zdarzeń prowadzących do odstawienia badanego leku. Zdarzenia niepożądane były oceniane i klasyfikowane przy użyciu ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Początkowa charakterystyka demograficzna i kliniczna była zrównoważona pomiędzy grupami.

Pierwszorzędowym punktem końcowym z zakresu skuteczności była zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej. Jako klinicznie znaczącą założono średnią różnicę pomiędzy grupą leczoną danikopanem i placebo wynoszącą ≥ 2 g/dl. Drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 12. tygodniu w przypadku, gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń,
- odsetek pacjentów, którzy uniknęli przetoczenia do 12. tygodnia (definiowany jako brak transfuzji i brak spełnienia wymogów konieczności przetoczeń krwi zdefiniowanych w protokole [hemoglobina <7 g/dl niezależnie od objawów klinicznych lub hemoglobina <9 g/dl przy obecności objawów klinicznych]),
- zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)* w 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową,
- zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów w 12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych.

Dodatkowe punkty końcowe obejmowały:

- odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 24. tygodniu w przypadku, gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń,
- zmiana liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych i zmiana liczby przypadków transfuzji w 12. i 24. tygodniu,
- zmiana stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych,
- wielkość klonu krwinek czerwonych PNH w 12. tygodniu,
- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w odkładaniu się fragmentów C3 na erytrocytach PNH w 12. tygodniu,
- zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej,
- odsetek uczestników z normalizacją Hgb w 12. tygodniu (definiowaną jako wartość Hgb powyżej dolnej granicy normy),
- zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia (*FACIT-Fatigue*) w 24. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową.

Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały zmiany w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej w wynikach kwestionariuszy: EQ-5D-3L (ang. *EuroQol-5 Dimension, 5 levels*), EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30*), WPAI: ANS (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms*) i HRU (ang. *Healthcare Resource Utilization*).

Tabela 3. Opis metodyki badania o akronimie ALPHA [1]-[7].

Opis metodyki badania	
Metody badania	Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe (62 ośrodki kliniczne w 18 krajach), podwójnie zaślepione.
Populacja	<u>Główne kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrążyniową (definiowaną jako stężenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl i bezwzględna liczba retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$), - stosowanie rawulizumabu lub ekulizumabu w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania i bez zmiany przepisanej dawki przez co najmniej 24 tygodnie poprzedzające 1. dzień badania. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 13.4).
Grupa badana	Danikopan podawany w dawce 150 mg 3 x na dobę jako terapia dodana do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu, N=49 (N=42 uwzględnionych we wstępnie określonej analizie). Dozwolone było zwiększenie dawki danikopanu (do 200 mg 3 x na dobę). Schemat leczenia zgodny z ChPL Voydeya® [19]
Grupa kontrolna	Placebo dodane do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu, N=24 (N=21 uwzględnionych we wstępnie określonej analizie).
Okres leczenia i obserwacji	Faza randomizowana/ zaślepiona - 12 tygodni, faza otwarta - 12 tygodni, faza przedłużona do 2 lat.
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	W fazie randomizowanej 1 pacjent w każdej z grup przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Skuteczność	Główny punkt końcowy: - zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej. - odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 12. tygodniu w przypadku, gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń, - odsetek pacjentów, którzy uniknęli przetoczenia do 12. tygodnia, - zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i> w 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową, - zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów w 12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych, - odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 24. tygodniu w przypadku, gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń, - zmiana liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych i zmiana liczby przypadków transfuzji w 12. i 24. tygodniu, - zmiana stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w 12. tygodniu względem wartości początkowej, - wielkość klonu krwinek czerwonych PNH w 12. tygodniu, - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w odkładaniu się fragmentów C3 na erytrocytach PNH w 12. tygodniu, - zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 12. tygodniu względem wartości początkowej, - odsetek uczestników z normalizacją Hgb w 12. tygodniu, - zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i> w 24. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową, - zmiany w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej w wynikach kwestionariuszy: EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30, WPAI: ANS i HRU.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane.
Metody oceny punktów końcowych	
Podejście do testowanej hipotezy typu przewagi (ang. <i>superiority</i>). Planowana wielkość próby wnosząca 84 uczestników została oszacowana na 99% mocy do wykrycia różnicy w głównym punkcie końcowym badania. Punkty końcowe z zakresu skuteczności analizowano we wstępnie określonej w protokole populacji obejmującej 75% całkowitej docelowej liczby uczestników (N=63). Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji bezpieczeństwa obejmującej wszystkich uczestników, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.	

Opis metodyki badania

Główny punkt końcowy badania analizowano przy użyciu modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed model for repeated measures*; MMRM); porównanie leczenia było oparte na różnicy między danikopanem i placebo w 12. tygodniu.

EQ-5D-3L - ang. *EuroQol-5 Dimension, 5 levels*; EORTC QLQ-C30 - ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30*; FACIT-Fatigue - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; HRU - ang. *Healthcare Resource Utilization*; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria; WPAI:ANS - ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms*.

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowej publikacji [1], które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych, nie uwzględnionymi w publikacji głównej. W abstrakcie z roku 2020 [2] przedstawiono jedynie metodykę badania o akronimie ALPHA, w referencji z roku 2023 [3] główne wyniki opisane w publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie ALPHA, natomiast w abstraktach z roku 2023 [4], [5] przedstawiono wyniki przedłużonej fazy badania, opisane poniżej.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM C5, W PORÓWNANIU DO PLACEBO DODANEGO DO KONTYNUACJI LECZENIA RAWULIZUMABEM LUB EKULIZUMABEM W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI SPOWODOWANEJ HEMOLIZĄ ZEWNĄTRZNACZYNIOWĄ U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH)

Zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) od wartości wyjściowej do 12. tygodnia (główny punkt końcowy)

Tabela 4. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrznaczyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan**, N=42 średnia#	Grupa kontrolna, placebo**, N=21 średnia#	LSMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana stężenia Hgb względem wartości wyjściowej [g/dl]	1. tydzień	2,110	0,920	1,19 [0,64; 1,74]	<0,0001
	2. tydzień	2,854	0,699	2,15 [1,60; 2,71]	
	3. tydzień	3,014	0,653	2,36	
	4. tydzień	3,202	0,645	2,56	
	6. tydzień	3,172	0,296	2,88	
	8. tydzień	2,909	0,581	2,33	
	10. tydzień	2,839	0,609	2,23	
	12. tydzień	2,940	0,496	2,44 [1,69; 3,20]	

*wartości podane w referencji; ** dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. #obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM) - analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM). LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów. Hgb - hemoglobina.

W przeprowadzonych analizach wykazano istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost stężenia hemoglobiny w 12. tygodniu względem poziomu wyjściowego, w wyniku leczenia danikopanem w porównaniu do placebo (dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem). Różnica we wzroście poziomu

hemoglobiny pomiędzy grupami była obserwowana już w 1. tygodniu terapii, a efekt był znaczący klinicznie (wzrost o ≥ 2 g/dl) w 2. tygodniu leczenia [1].

Pozostałe punkty końcowe z zakresu skuteczności

Tabela 5. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan**, średnia $\pm$ SD#	Grupa kontrolna, placebo**, średnia $\pm$ SD#	WMD [95% CI]^	Wartość p^
Rzeczywista wartość stężenia Hgb [g/dl]	wartość wyjściowa	7,66 $\pm$ 0,94 N=42	7,74 $\pm$ 1,04 N=21	-0,08 [-0,59; 0,43]	>0,05
	1. tydzień	9,82 N=38	8,78 N=19	bd.	bd.
	2. tydzień	10,54 N=41	8,59 N=19		
	3. tydzień	10,65 N=35	8,73 N=18		
	4. tydzień	10,85 N=40	8,62 N=20		
	6. tydzień	10,80 N=38	8,59 N=20		
	8. tydzień	10,52 N=35	8,61 N=20		
	10. tydzień	10,69 N=26	8,46 N=18		
	12. tydzień	10,75 $\pm$ 1,40 N=36	8,46 $\pm$ 1,13 N=20	2,29 [1,57; 3,01]	p<0,05

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ** dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. #obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM) - analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM). bd - brak danych uniemożliwił obliczenie wartości różnicy pomiędzy grupami. Hgb - hemoglobina; WMD - średnia ważona różnic.

Średnia rzeczywista wartość hemoglobiny nie różniła się znamienne (p>0,05) pomiędzy grupą leczoną danikopaniem i placebo stosowanymi w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w momencie rozpoczęcia badania. Po 12 tygodniach terapii średnia wartość stężenia hemoglobiny była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów leczonych terapią danikopaniem w skojarzeniu z inhibitorem C5 w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo dodane do leczenia inhibitorem C5 [1].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana, danikopan** N=42, n (%)	Grupa kontrolna, placebo** N=21, n (%)	Różnica [95% CI]#	Wartość p	NNT [95% CI]^
Wzrost stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 12. tygodniu (pacjenci bez przetoczeń krwi w tym czasie)	25 (60%)	0	punkty procentowe* 47 [29; 65]	<0,0001*	2 [2; 3]
			Peto OR^=11,56 [4,00; 33,43]	<0,05^	
Brak konieczności przetoczenia krwi do 12. tygodnia\$	35 (83%)	8 (38%)	punkty procentowe* 42 [23; 61]	0,0004*	3 [2; 5]
			RR^=2,19 [1,36; 4,06]	<0,05^	
Normalizacja poziomu Hgb w 12. tygodniu^^	12 (28,6%)	0	punkty procentowe* 18,4 [-0,84; 37,71]	0,008	4 [3; 9]
			Peto OR^=6,19 [1,65; 23,26]	<0,05^	

*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; **dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. # różnicę wskaźników i odpowiadające im wartości 95% CI obliczono przy użyciu metody Miettinen i Nurminen z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. \$definiowane jako brak transfuzji i brak spełnienia wymogów konieczności transfuzji zdefiniowanych w protokole. ^^definiowana jako wartość Hgb powyżej dolnej granicy normy i brak przetoczeń w okresie ≤ 4 tygodni przez 12. tygodniem badania. Hgb - hemoglobina.

Dodanie danikopanu zamiast placebo do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem prowadziło do uzyskania przez istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów:

- zmiennego klinicznie wzrostu stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej (bez konieczności przetoczeń krwi w tym czasie) - NNT=2,
- normalizacji poziomu hemoglobiny w 12. tygodniu terapii (NNT=4),
- uniknięcia konieczności przetoczeń krwi do 12. tygodnia trwania leczenia (NNT=3) [1].

Należy podkreślić, że u 60% pacjentów, u których zastosowano terapię skojarzoną danikopanem z inhibitorem C5 odnotowano spadek hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w porównaniu do 0% pacjentów w grupie kontrolnej, w której placebo dodano do inhibitora C5. Jednocześnie, u 83% pacjentów leczonych terapią skojarzoną nie stwierdzono konieczności przetoczenia krwi w porównaniu do 38% pacjentów z grupy kontynuacji leczenia inhibitorem C5, co oznacza ponad dwukrotne zmniejszenie ryzyka transfuzji w wyniku dodania danikopanu do terapii [1].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].

Punkt końcowy		Grupa badana, danikopan** N=42, średnia [95% CI]#	Grupa kontrolna, placebo** N=21, średnia [95% CI]#	LSMD*/WMD^ [95% CI]	Wartość p*
Zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i> w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej &		7,97 [5,72; 10,23]	1,85 [-1,31; 5,02]	6,12 [2,33; 9,91]	0,0021
Średni wynik w skali <i>FACIT-Fatigue</i>	wartość wyjściowa	33,46 N=42	33,86 N=21	bd.	>0,05
	tydzień 2.	39,00 N=42	34,35 N=20		<0,05
	tydzień 4.	40,79 N=42	36,57 N=21		<0,05
	tydzień 8.	40,99 N=33	36,02 N=15		<0,05
	tydzień 12.	42,06 N=39	35,48 N=21		<0,05
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów ($\times 10^9/l$) w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych &		-83,8 [-101,6; -65,9]	3,5 [-21,9; 28,8]	-87,2 [-117,7; -56,7]	<0,0001
Zmiana liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych do 12. tygodnia^^		-1,48 [-2,01; -0,96]	-0,27 [-1,01; 0,47]	-1,22 [-2,12; -0,31]	0,0092
Zmiana liczby przypadków transfuzji do 12. tygodnia ^^		-0,92 [-1,26; -0,58]	-0,25 [-0,73; 0,23]	-0,67 [-1,26; -0,08]	0,0256
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych [$\mu\text{mol/l}$] &		-9,77 [-13,15; -6,39]	-2,15 [-6,90; 2,60]	-7,62 [-13,36; -1,88]	0,0101
Stężenie bilirubiny całkowitej [$\mu\text{mol/l}$], średnia $\pm$ SD	wartość wyjściowa	32,51 $\pm$ 21,81 N=42	34,20 $\pm$ 21,00 N=21	WMD=-1,69 [-12,98; 9,60]	>0,05^
	tydzień 12.	22,49 $\pm$ 17,63 N=41	31,06 $\pm$ 16,68 N=21	WMD=-8,57 [-17,68; 0,54]	>0,05^
Zmiana stężenia bilirubiny bezpośredniej w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych [$\mu\text{mol/l}$] &		-2,88 [-3,60; -2,17]	0,30 [-0,71; 1,30]	-3,18 [-4,39; -1,97]	<0,0001
Stężenie bilirubiny bezpośredniej [$\mu\text{mol/l}$], średnia $\pm$ SD	wartość wyjściowa	8,95 $\pm$ 10,33 N=42	9,07 $\pm$ 4,56 N=21	WMD=-0,12 [-4,76; 4,52]	>0,05^
	tydzień 12.	5,96 $\pm$ 5,49 N=41	9,24 $\pm$ 4,38 N=21	WMD=-3,28 [-5,99; -0,57]	<0,05^
Zmiana wielkości klonu krwinek czerwonych PNH w 12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej &		24,60 [15,78; 33,42]	-3,04 [-15,32; 9,25]	27,63 [13,03; 42,24]	0,0010
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w odkładaniu się fragmentów C3 (%) na erytrocytach PNH w 12. tygodniu &		-15,41 [-21,45; -9,36]	0,79 [-8,33; 9,91]	-16,20 [-26,91; -5,48]	0,0044
Średnia wartość odkładania się	wartość wyjściowa	29,47% $\pm$ 17,71 N=23	31,64% $\pm$ 20,29 N=11	WMD=-2,17 [-15,50; 11,16]	>0,05^

Punkt końcowy		Grupa badana, danikopan** N=42, średnia [95% CI]#	Grupa kontrolna, placebo** N=21, średnia [95% CI]#	LSMD* / WMD^ [95% CI]	Wartość p*
fragmentów C3 [%]	tydzień 12.	12,67%±16,74 N=31	36,51%±19,05 N=12	WMD=-23,84 [-35,43; - 12,25]	<0,05^
Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych [U/l] &		-23,49 [-40,08; -6,90]	-2,92 [-26,78; 20,93]	-20,57 [-49,28; 8,15]	0,1569
Poziom dehydrogenazy mleczanowej [U/l], średnia±SD	wartość wyjściowa	298,73±105,71 N=42	278,25±68,40 N=20	WMD=20,48 [-30,36; 71,32]	>0,05^
	tydzień 12.	268,24±61,38 N=41	328,38±224,31 N=21	WMD=-60,14 [-133,16; 12,90]	>0,05^

*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; **dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. #obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM); &analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM). ^^analiza ANCOVA. Hgb - hemoglobina; *FACIT-Fatigue* - skala służąca do oceny zmęczenia - wynik w skali *FACIT-Fatigue* mieści się w zakresie wynoszącym od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia; LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria; WMD - średnia ważona różnic.

Skala *FACIT-Fatigue* (FACIT-F) jest kwestionariuszem służącym ocenie nasilenia zmęczenia towarzyszącego chorobom przewlekłym. Ponieważ zmęczenie stanowi jeden z najczęściej zgłaszanych przez pacjentów objawów wpływających na jakość życia chorych z hemolizą pozanaczyniową w przebiegu PNH, jego ocena stanowi ważny punkt końcowy w analizie skuteczności terapii.

Wynik w skali *FACIT-Fatigue* mieści się w zakresie wynoszącym od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia. Obserwowana w grupie danikopanu zmiana w porównaniu z wartością wyjściową wyniku w skali oceny zmęczenia *FACIT-Fatigue* w 12. tygodniu była znacząca klinicznie (>5 punktów) [1].

Włączenie do terapii danikopanu prowadziło do znamiennego statystycznie zmniejszenia odczucia zmęczenia u pacjentów względem wartości wyjściowych w porównaniu do grupy kontrolnej, a efekt był znamieny już od 2. tygodnia terapii. Raportowana przez pacjentów zmiana wyniku w skali FACIT-F była istotna klinicznie i wynosiła prawie 8 punktów, w porównaniu do niespełna 2 punktów w grupie kontrolnej [1].

Przeprowadzone analizy wykazały również, że stosowanie danikopanu względem placebo w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem spowodowało istotne statystycznie ($p<0,05$):

- zmniejszenie bezwzględnej liczby retikulocytów w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej,
- zmniejszenie liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych do 12. tygodnia,
- zmniejszenie liczby przypadków transfuzji do 12. tygodnia,
- zmniejszenie poziomu bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w 12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych,

- zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej wielkości klonu krwinek czerwonych PNH w 12. tygodniu,
- zmniejszenie w odkładaniu się fragmentów C3 na erytrocytach PNH w stosunku do wartości wyjściowej [1].

Wykazano też istotną statystycznie przewagę danikopanu nad placebo w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w zakresie poprawy średniego stężenia bilirubiny bezpośredniej i zmniejszenia w odkładaniu się fragmentów C3 na erytrocytach PNH w 12. tygodniu leczenia, nie wykazano natomiast znamienności statystycznej dla porównania pomiędzy grupami średniego stężenia bilirubiny całkowitej i poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 12. tygodniu terapii. Raportowany poziom LDH wskazuje na utrzymanie kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej u pacjentów leczonych danikopaniem w skojarzeniu z inhibitorem C5, a wartości poziomu dehydrogenazy mleczanowej znajdują się w granicach normy [1].

Pomimo znacznej redukcji poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej w grupie danikopanu, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) w ocenie tego punktu końcowego w porównaniu z placebo, co świadczy o prawidłowej kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej wynikającej ze stosowania inhibitora C5 w obydwu grupach [1].

Kluczowe wyniki eksploracyjnych punktów końcowych

Tabela 8. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrznaczyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].

Punkt końcowy - zmiana w 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową:	Grupa badana, danikopan** N=42, średnia [95% CI]#	Grupa kontrolna, placebo** N=21, średnia [95% CI]#	LSMD* [95% CI]	Wartość p*
Wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-3L &	0,06 [0,03; 0,09]	0,06 [0,01; 0,10]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,8903
Wyniki w skali EORTC QLQ-C30				
Wyniku w kwestionariuszu Global Health Status/QoL &	10,42 [5,87; 14,97]	3,80 [-2,78; 10,38]	6,62 [-1,17; 14,41]	0,0941
Skale funkcjonowania				
Wyniku w funkcjonowaniu fizycznym &	8,10 [3,60; 12,61]	-2,84 [-9,37; 3,70]	10,94 [3,15; 18,73]	0,0067
Wyniku w funkcjonowaniu w rolach &	10,66 [2,97; 18,36]	4,10 [-7,29; 15,50]	6,56 [-6,87; 19,99]	0,3321
Wyniku w funkcjonowaniu emocjonalnym &	6,85 [1,94; 11,76]	-1,26 [-8,41; 5,89]	8,11 [-0,36; 16,59]	0,0603
Wyniku w funkcjonowaniu poznawczym &	6,95 [1,77; 12,14]	1,21 [-6,26; 8,69]	5,74 [-3,15; 14,63]	0,2013
Wyniku w funkcjonowaniu społecznym &	7,52 [0,83; 14,22]	-6,61 [-16,33; 3,12]	14,13 [2,62; 25,65]	0,0171

Punkt końcowy - zmiana w 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową:	Grupa badana, danikopan** N=42, średnia [95% CI]#	Grupa kontrolna, placebo** N=21, średnia [95% CI]#	LSMD* [95% CI]	Wartość p*
Skale objawów				
Oceny zmęczenia &	-13,54 [-20,58; -6,50]	1,06 [-9,14; 11,26]	-14,60 [-26,74; -2,47]	0,0192
Oceny nudności i wymiotów &	1,91 [-2,23; 6,05]	4,03 [-1,78; 9,83]	-2,12 [-9,19; 4,95]	0,5507
Oceny bólu &	-2,19 [-9,45; 5,07]	4,44 [-6,14; 15,02]	-6,63 [-19,30; 6,04]	0,2995
Oceny duszności &	-19,45 [-26,91; -11,98]	-6,70 [-17,53; 4,13]	-12,75 [-25,65; 0,15]	0,0527
Oceny bezsenności &	-5,72 [-13,46; 2,03]	5,64 [-5,51; 16,79]	-11,36 [-24,56; 1,84]	0,0902
Oceny utraty apetytu &	-1,61 [-9,08; 5,87]	1,89 [-8,90; 12,68]	-3,50 [-16,46; 9,46]	0,5910
Oceny zaparc &	-0,27 [-6,96; 6,43]	5,22 [-4,38; 14,83]	-5,49 [-17,00; 6,02]	0,3433
Oceny biegunki &	-1,87 [-6,48; 2,73]	-7,68 [-14,19; -1,17]	5,81 [-2,08; 13,69]	0,1457
Oceny problemów finansowych &	-1,70 [-8,06; 4,67]	0,76 [-8,48; 10,01]	-2,46 [-13,47; 8,55]	0,6560

*wartości podane w referencji; ** dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. #obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM); &analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM). EQ-5D-3L - ang. *EuroQoL 5 dimensions Three-level version*; EORTC QLQ-C30 - ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale*; LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów.

Skala EORTC-QLQ-C30 zawiera serię podskal ocenianych różne aspekty jakości życia. Każda z podskal pozwala na ocenę w zakresie od 0 do 100%, wyższy wynik w skalach funkcjonowania oznacza lepszy poziom funkcjonowania, natomiast wyższy wynik w skali objawów oznacza wyższe nasilenie objawów.

Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie ($p<0,05$) poprawę po 12. tygodniach względem wartości wyjściowej w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz poprawę w zakresie odczuwanego zmęczenia w grupie przyjmującej danikopan względem placebo (dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem). Wyniki te wskazują na zmniejszenie nasilenia zmęczenia - jednego z najbardziej dominujących objawów hemolizy zewnątrzkrwiniowej u pacjentów z PNH. Pozostałe zmiany poszczególnych aspektów jakości życia w 12. tygodniu względem początku badania analizowane przy zastosowaniu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz ogólna ocena jakości życia przeprowadzana w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-3L nie różniły się statystycznie pomiędzy grupami [1].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana, danikopan**, średnia±SD	Grupa kontrolna, placebo**, średnia±SD	WMD^ [95% CI]	Wartość p^
WPAI:ANS - wartości raportowane w 12. tygodniu				
Zatrudnieni, n (%)	24 (57)	6 (29)	-	-

Punkt końcowy	Grupa badana, danikopan**, średnia±SD	Grupa kontrolna, placebo**, średnia±SD	WMD^ [95% CI]	Wartość p^
Opuszczone godziny pracy z powodu objawów anemii	7,4±16,04 n=25	0 n=8	-	-
Opuszczone godziny pracy z innych powodów	5,0±7,92 n=25	4,8±8,41 n=8	0,20 [-6,20; 6,60]	>0,05
Godziny przepracowane	29,5±20,91 n=25	20,3±14,11 n=8	9,20 [-6,39; 24,79]	>0,05
Jak bardzo objawy anemii wpływają na produktywność podczas pracy	2,3±2,83 n=24	3,3±3,58 n=8	-1,00 [-3,42; 1,42]	>0,05
Jak bardzo objawy anemii wpływają na zdolność do zwykłych codziennych czynności, innych niż praca	2,7±2,57 n=39	4,4±2,80 n=20	-1,7 [-3,13; -0,27]	<0,05
HRU - wartości raportowane w 12. Tygodniu				
Ile razy zaistniała konieczność korzystania z opieki zdrowotnej w celu leczenia PNH	1,0±1,09 n=39	0,7±0,99 n=19	0,30 [-0,28; 0,88]	>0,05
Ile razy zaistniała konieczność korzystania z pomocy pogotowia ratunkowego w celu leczenia PNH	0 n=39	0 n=19	-	-
Ile razy zaistniała konieczność przyjęcia do szpitala w celu leczenia PNH	0,1±0,48 n=39	0,3±0,65 n=19	-0,20 [-0,50; 0,10]	>0,05
Ile razy pojawił się mocz o ciemnym zabarwieniu	2,1±7,00 n=39	0,3±0,73 n=19	1,80 [-1,37; 4,97]	>0,05
Ile razy nastąpiło opuszczenie dnia pracy z powodu objawów PNH	2,4±8,20 n=38	2,1±5,98 n=19	0,30 [-3,86; 4,46]	>0,05

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ** dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. HRU - ang. *Healthcare Resource Utilization Patient Questionnaire*; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria; WPAI:ANS - ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms version 2.0*.

Kwestionariusz WPAI:ANS (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms version 2.0*) służy ocenie wydajności pracy i upośledzenia aktywności wynikającego z objawów anemii. Wszystkie dane raportowane w kwestionariuszu były zbierane w siedmiu poprzedzających dniach. Możliwe odpowiedzi mieściły się w zakresie o 0 do 10, gdzie 0 oznaczało brak wpływu objawów niedokrwistości na codzienną aktywność, a 10 oznaczało zupełny brak możliwości wykonywania codziennych czynności z powodu objawów niedokrwistości.

Wykazano, że danikopan stosowany w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu z placebo, istotnie statystycznie ($p<0,05$) zmniejszał wpływ objawów anemii na zdolność do wykonywania zwykłych codziennych czynności, innych niż praca. W odniesieniu do innych ocenianych w kwestionariuszu WPAI:ANS aspektów nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy grupami [1].

Kwestionariusz HRU (ang. *Healthcare Resource Utilization Patient Questionnaire*) pozwalał na ocenę korzystania przez pacjentów z systemu opieki medycznej w okresie ostatniego miesiąca.

Uzyskane wyniki nie wskazują na istotne statystycznie ($p > 0,05$) różnice pomiędzy grupą otrzymującą danikopan i placebo w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem, w odniesieniu do konieczności korzystania przez pacjentów z systemu opieki zdrowotnej w trakcie trwania leczenia [1].

Wyniki dla 24-tygodniowego okresu badania

Po zakończeniu pierwszych 12-tygodni leczenia, pacjenci przechodzili do drugiego okresu badania, niezamaskowanego i również trwającego 12 tygodni. W tej fazie pacjenci z grupy kontrolnej (placebo) byli przedstawiani na podawanie danikopanu (dodanego do stosowanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu), natomiast pacjenci z grupy badanej kontynuowali niezmienną leczenie (danikopan plus rawulizumab lub ekulizumab). Poniżej przedstawiono wyniki dla 24-tygodniowego czasu trwania pierwszego i drugiego okresu badania. Nie przeprowadzono obliczeń różnic pomiędzy grupami - wyniki dla okresu do 12. tygodni przedstawione zostały powyżej, w okresie od 12. do 24. tygodnia pacjenci w obydwu grupach przyjmowali danikopan [4].

Do drugiego okresu leczenia zakwalifikowanych zostało N=48 pacjentów z grupy otrzymującej pierwotnie danikopan i N=23 chorych z grupy otrzymującej pierwotnie placebo. Drugi, 12-tygodniowy okres badania ukończyło odpowiednio N=40 i N=20 pacjentów z obydwu grup. Leczenie zostało przerwane u jednego chorego z grupy pierwotnie zrandomizowanej do terapii danikopaniem (z powodu występujących zdarzeń niepożądanych), w trakcie opracowywania wyników N=7 chorych w grupie badanej i N=3 pacjentów w grupie kontrolnej było w trakcie drugiego okresu badania [4].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - wyniki 24-tygodniowego okresu badania [4].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Danikopan-danikopan** n (%)	Placebo-danikopan** n (%)
Zmiana stężenia Hgb względem wartości wyjściowej [g/dl], średnia±SEM	w 12. tygodniu	2,94±0,21	0,50±0,31
	w 24. tygodniu	3,17±0,30	2,26±0,34
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów ($\times 10^9/l$) w stosunku do wartości wyjściowych, średnia±SEM	w 12. tygodniu	-83,8±8,93	3,5±12,68
	w 24. tygodniu	-80,2±8,75	-65,2±12,74
Wzrost stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl (pacjenci bez przetoczeń krwi w tym czasie), n (%)	w 12. tygodniu	25 (59,5%) N=42	0 N=21
	w 24. tygodniu	19 (46,3%) N=41	7 (35,0%) N=20

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Danikopan-danikopan** n (%)	Placebo-danikopan** n (%)
Brak konieczności przetoczenia krwi \$, n (%)	wartość wyjściowa*	13 (31,0%) N=42	6 (38,1%) N=21
	do 12. tygodnia	35 (83%) N=42	8 (38,1%) N=21
	po między 12-24 tygodniem	32 (78,0%) N=41	18 (90,0%) N=20
Odkładanie się fragmentów C3 na erytrocytach PNH, n (mediana %)	wartość wyjściowa	24 (26,6) N=42	11 (21,3) N=21
	w 12. tygodniu	33 (4,6) N=42	12 (37,2) N=21
	w 24. tygodniu	24 (26,6) N=42	12 (5,15) N=21
Średnia wartość dehydrogenazy mleczanowej [U/l], średnia±SD	wartość wyjściowa	298,73±105,71 N=42	278,25±68,40 N=20
	w 12. tygodniu	268,24±61,38 N=41	328,38±224,31 N=21
	w 24. tygodniu	279,21±88,64	277,55±64,78

**dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. \$definiowane jako brak transfuzji i brak spełnienia wymogów konieczności transfuzji zdefiniowanych w protokole. *pacjenci bez przetoczeń w okresie 12 tygodni poprzedzających podanie pierwszej dawki leku. Hgb - hemoglobina; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria.

Uzyskane wyniki wskazują na utrzymywanie się efektów terapii danikopanem w leczeniu skojarzonym z rawulizumabem lub ekulizumabem w okresie 24 tygodni leczenia - raportowano m. in. utrzymanie wzrostu poziomu hemoglobiny i spadku bezwzględnej liczby retikulocytów. Blisko 80% pacjentów nie wymagało przetoczenia krwi, a istotny klinicznie wzrost poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl raportowano u około 50% chorych leczonych przez 24 tygodnie danikopanem. W grupie kontrolnej, przedstawionej po 12 tygodniach z otrzymywania placebo na terapię danikopanem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem zaobserwowano wzrost poziomu hemoglobiny, spadek bezwzględnej liczby retikulocytów i średniej wartości dehydrogenazy mleczanowej. Po 12 tygodniach zmiany terapii ze stosowania placebo na leczenie danikopanem odsetek pacjentów z klinicznie istotnym wzrostem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl wzrósł z 0 do 35%, a odsetek pacjentów nie wymagających przetoczeń krwi z 38% do 90% [4].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [5].

Punkt końcowy		Danikopan-danikopan** średnia #	Placebo-danikopan** średnia]#
Zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i> w 24. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową, średnia±SEM		6,12±1,34	6,44±2,47
Średni wynik w skali <i>FACIT-Fatigue</i>	wartość wyjściowa	33,46 N=42	33,86 N=21
	tydzień 2.	39,00 N=42	34,35 N=20

Punkt końcowy		Danikopan-danikopan** średnia #	Placebo-danikopan** średnia]#
	tydzień 4.	40,79 N=42	36,57 N=21
	tydzień 8.	40,99 N=33	36,02 N=15
	tydzień 12.	42,06 N=39	35,48 N=21
	tydzień 14.	42,18 N=38	37,94 N=20
	tydzień 16.	40,92 N=39	41,10 N=20
	tydzień 20.	40,15 N=33	38,63 N=16
	tydzień 24.	40,32 N=37	40,55 N=20

** dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. #obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM). *FACIT-Fatigue* - skala służąca do oceny zmęczenia - wynik w skali *FACIT-Fatigue* mieści się w zakresie wynoszącym od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia.

Zmniejszenie nasilenia zmęczenia oceniane w skali *FACIT-Fatigue*, raportowane w grupie pacjentów leczonych do 12. tygodnia danikopanem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem utrzymywało się w 24. tygodniu leczenia (wynik=40,32), w grupie otrzymującej początkowo placebo uległo poprawie po zmianie terapii na danikopan (wynik w 24. tygodniu=40,55), osiągając w obydwu grupach wartości zbliżone do raportowanych w zdrowej populacji ogólnej (wynik=43,6) [5].

W 24. tygodniu leczenia utrzymała się również znacząca poprawa obserwowana po 12 tygodniach terapii danikopanem w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz poprawa w zakresie odczuwanego zmęczenia, które oceniane były przy zastosowaniu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Podobną poprawę w powyższych punktach końcowych zaobserwowano po wprowadzeniu leczenia danikopanem w grupie uprzednio stosującej placebo [5].

W ChPL Voydeya® podano, że wyniki skuteczności do 72. tygodniach leczenia danikopanem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem są zgodne z wynikami z 12. i 24. tygodnia oraz potwierdzają trwałość i utrzymanie efektu w czasie. U pacjentów, którzy otrzymywali danikopan przez 72 tygodnie (N = 16) średnia zmiana stężenia Hgb od wartości wyjściowej do 72. tygodnia wynosiła 2,99 g/dl [19].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z INHIBITOREM C5, W PORÓWNANIU DO PLACEBO DODANEGO DO KONTYNUACJI LECZENIA RAWULIZUMABEM LUB EKULIZUMABEM W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI SPOWODOWANEJ HEMOLIZĄ ZEWNĄTRZACZYNIOWĄ U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH)

Populacja pacjentów, w której analizowano profil bezpieczeństwa obejmowała 73 uczestników (N=49 w grupie otrzymującej danikopan i N=24 w grupie przyjmującej placebo). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 84 dni [IQR: 84,0; 84,0] w grupie danikopan i 84 dni [IQR: 82,5; 84,0] w grupie placebo, podczas 12-tygodniowego pierwszego okresu leczenia. Średnie przestrzeganie zaleceń medycznych wynosiło 99%±4 w grupie badanej, u 11 (22%) pacjentów dawka danikopan została zwiększona do 200 mg 3 x na dobę. U jednego chorego dawkę zmniejszono z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z COVID-19. W trakcie badania nie raportowano zdarzeń niepożądanych stopnia 4 lub 5.

Tabela 12. Profil bezpieczeństwa danikopan w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzacyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].

Punkt końcowy, n (%)*		Grupa badana, danikopan** N=49, n (%) [liczba zdarzeń]	Grupa kontrolna, placebo** N=24, n (%) [liczba zdarzeń]	RR/ Peto OR [95% CI]^	Wartość p^
Jakiegokolwiek TEAE		35 (71%) [106]	15 (63%) [65]	1,14 [0,83; 1,72]	>0,05
Poważne TEAE	jakiegokolwiek	2 (4%) [2]	1 (4%) [2]	0,98 [0,14; 7,34]	>0,05
	ból brzucha	0	1 (4%) [1]	Peto OR=0,05 [0,0007; 3,01]	>0,05
	niedokrwistość	0	1 (4%) [1]	Peto OR=0,05 [0,0007; 3,01]	>0,05
	zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (2%) [1]	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05
	COVID-19	1 (2%) [1]	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05
Jakiegokolwiek TEAE	związane z leczeniem	9 (18%) [22]	7 (29%) [12]	0,63 [0,28; 1,49]	>0,05
	niezwiązane z leczeniem	30 (61%) [84]	15 (63%) [53]	0,98 [0,68; 1,50]	>0,05
Poważne TEAE	związane z leczeniem	0	0	-	-
	niezwiązane z leczeniem	2 (4%) [2]	1 (4%) [2]	0,98 [0,14; 7,34]	>0,05
TEAE stopnia 3-go		7 (14%) [9]	3 (13%) [3]	1,14 [0,36; 3,86]	>0,05
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu	zakażenie meningokokowe	0	0	-	-
	podniesienie poziomu enzymów wątrobowych	6 (12%) [9]	2 (8%) [3]	1,47 [0,38; 6,14]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania stosowanego leczenia		2 (4%) [3]	1 (4%) [1]	0,98 [0,14; 7,34]	>0,05

Punkt końcowy, n (%)^	Grupa badana, danikopan** N=49, n (%) [liczba zdarzeń]	Grupa kontrolna, placebo** N=24, n (%) [liczba zdarzeń]	RR/ Peto OR [95% CI]^	Wartość p^
Zgon	0	0	-	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; ** dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. *Wszystkie modyfikacje dawki polegały na zwiększeniu dawki w oparciu o niewystarczającą odpowiedź kliniczną. Objawy niewystarczającej odpowiedzi klinicznej również uznano za zdarzenia niepożądane.

Przeprowadzone analizy nie wykazały statystycznie istotnych ($p > 0,05$) różnic pomiędzy stosowaniem danikopanu a podawaniem placebo dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (w tym poważnych),
- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych/ niezwiązanych z leczeniem (w tym poważnych),
- zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu i prowadzących do wycofania stosowanego leczenia [1].

W trakcie trwania 12-tygodniowego, pierwszego okresu badania w żadnej z grup nie raportowano zgonu, zakażenia meningokowego lub przerwania leczenia z powodu hemolizy [1].

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dotyczące wątroby zgłoszono odpowiednio u 12% i 8% pacjentów w grupach danikopanu i placebo, żadne z nich nie było poważne, a większość była przemijająca i bezobjawowa. Dwóch uczestników w grupie leczonej danikopanem i jeden w grupie placebo przerwało leczenie z powodu wątrobowych kryteriów laboratoryjnych określonych w protokole i zakwalifikowanych przez badacza jako związane z zastosowanym leczeniem (w grupie badanej jeden pacjent, u którego nie ustąpiło zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych i jeden chory u którego nastąpiła normalizacja po podniesieniu poziomu aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej), w grupie placebo jeden pacjent, u którego następowała poprawa po wcześniejszym podniesieniu poziomu aminotransferazy asparaginianowej, żaden z tych przypadków nie został oceniony jako poważny [1].

W grupie leczonej danikopanem wystąpiły 2 przypadki hemolizy w ocenie badacza (żaden z nich nie był poważny), obydwa charakteryzowały się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego i ustąpiły bez zmiany dawki lub przetoczenia czerwonych krwinek (u obydwu pacjentów poziom dehydrogenazy mleczanowej wynosił 1,2 wartości górnej granicy normy). Oba uczestnicy kontynuowali leczenie [1].

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów i wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3-5. W analizowanym okresie nie wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 4-5 w żadnej z grup [1].

Tabela 13. Profil bezpieczeństwa danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].

Punkt końcowy, n (%)	Stopień nasilenia	Grupa badana, danikopan** N=49, n (%)	Grupa kontrolna, placebo** N=24, n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Poszczególne zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem stopnia nasilenia						
Niedokrwistość	1-2	0	2 (8%)	Peto OR=0,05 [0,002; 0,89]	<0,05	13 [4; 179]
	3	0	1 (4%)	Peto OR=0,05 [0,0007; 3,01]	>0,05	-
Astenia	1-2	0	3 (13%)	Peto OR=0,04 [0,004; 0,50]	<0,05	9 [4; 24]
	3	0	1 (4%)	Peto OR=0,05 [0,0007; 3,01]	>0,05	-
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1-2	0	0	-	-	-
	3	1 (2%)	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05	-
Kontuzja	1-2	1 (2%)	3 (13%)	0,16 [0,02; 1,09]	>0,05	-
	3	0	0	-	-	-
COVID-19	1-2	1 (2%)	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05	-
	3	1 (2%)	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05	-
Biegunka	1-2	4 (8%)	3 (13%)	0,65 [0,18; 2,49]	>0,05	-
	3	0	0	-	-	-
Ból głowy	1-2	5 (10%)	1 (4%)	2,45 [0,42; 15,51]	>0,05	-
	3	0	0	-	-	-
Wzrost poziomu ALT	1-2	0	0	-	-	-
	3	2 (4%)	0	Peto OR=4,53 [0,23; 88,38]	>0,05	-
Wzrost poziomu AST	1-2	1 (2%)	2 (8%)	0,24 [0,03; 1,81]	>0,05	-
	3	1 (2%)	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05	-
Wzrost ciśnienia krwi	1-2	0	0	-	-	-
	3	1 (2%)	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05	-
Bezsennaść	1-2	0	3 (13%)	Peto OR=0,04 [0,004; 0,50]	<0,05	9 [4; 24]
	3	0	0	-	-	-
Leukopenia#	1-2	0	0	-	-	-
	3	1 (2%)	0	Peto OR=4,44 [0,07; 287,73]	>0,05	-
Neutropenia#	1-2	0	0	-	-	-

Punkt końcowy, n (%)	Stopień nasilenia	Grupa badana, danikopan** N=49, n (%)	Grupa kontrolna, placebo** N=24, n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
	3	2 (4%)	0	Peto OR=4,53 [0,23; 88,38]	>0,05	-
Trombocytopenia	1-2	0	0	-	-	-
	3	0	1 (4%)	Peto OR=0,05 [0,0007; 3,01]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; ** dodane do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem. # u jednego pacjenta w grupie leczonej danikopanem raportowano zarówno leukopenię jak i neutropenię. ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

W przypadku terapii skojarzonej danikopanem z rawulizumabem lub ekulizumabem odnotowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ilorazu szans wystąpienia niedokrwistości (NNT=13), astenii (NNT=9) i bezsenności (NNT=9) w stopniu 1-2, w porównaniu ze stosowaniem placebo w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem [1].

Przeprowadzone analizy nie wykazały statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) pomiędzy stosowaniem danikopanem a podawaniem placebo dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- niedokrwistości, astenii i bezsenności w stopniu 3.;
- zapalenia pęcherzyka żółciowego, kontuzji, infekcji COVID-19, biegunki, bólu głowy, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, wzrostu ciśnienia krwi, leukopenii, neutropenii, trombocytopenii w stopniu nasilenia 1-2 oraz stopniu nasilenia 3 [1].

Wyniki 24-tygodniowego okresu terapii

Wyniki dla 24-tygodniowego okresu obserwacji raportowano dla 80 pacjentów, którzy przyjęli danikopan w pierwszym lub drugim okresie trwania badania. Średnie przestrzeganie zaleceń medycznych w 24. tygodniu wynosiło $98,8\% \pm 10,35$ w grupie otrzymującej danikopan w obydwu okresach badania i $98,3\% \pm 3,95$ w grupie otrzymującej danikopan tylko w drugim okresie badania. Zwiększenie dawki leku do 200 mg 3 x na dobę nastąpiło u 71,9% pacjentów z grupy otrzymującej danikopan w obydwu okresach badania i 60,9% chorych przyjmujących placebo przez 12 tygodni, a następnie danikopan przez 12 tygodni. Podczas 24 tygodni obserwacji nie stwierdzono zgonów, zakażeń meningokokowych lub przerwania leczenia z powodu hemolizy [4].

Spośród 80 chorych eksponowanych na danikopan, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły w liczbie 464 u 90% chorych. Poważne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem danikopanem były raportowane przez 2 pacjentów (zaburzenia żołądkowo-jelitowe / wzrost poziomu bilirubiny / ból głowy). Sześć zdarzeń niepożądanych raportowanych u 4 pacjentów prowadziło do przerwania leczenia. Cztery zdarzenia zostały zgłoszone jako przełom hemolityczny w ocenie badacza.

Tylko jedno zdarzenie niepożądane było związane ze wzrostem dehydrogenazy mleczanowej $>2 \times$ górnej granicy normy i potencjalnie spełniało definicję przełomu hemolitycznego stosowaną w innych badaniach klinicznych. U pacjenta dodatkowo występował COVID-19, chory kontynuował badanie, a przełom hemolityczny ustąpił [4].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z RAWULIZUMABEM LUB EKULIZUMABEM W PORÓWNANIU DO PEGCETAKOPLANU W LECZENIU RESZTKOWEJ NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNEJ U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH)

Nie zidentyfikowano badań o najwyższej wiarygodności (badań RCT) pozwalających na bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej danikopan z pegcetakoplanem w leczeniu pacjentów z resztkową niedokrwistością hemolityczną w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH). Nie odszukano również badań o niższej wiarygodności, który mogłyby posłużyć do powyższego porównania. W związku z tym, analizowano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy danikopanem i pegcetakoplanem na podstawie badań RCT:

- o akronimie ALPHA - danikopan vs placebo (dodane do terapii stałą dawką rawulizumabu lub ekulizumabu) [1]-[7],
- o akronimie PEGASUS - pegcetakoplan vs ekulizumab [16],

z wykorzystaniem ekulizumabu jako wspólnego komparatora.

W poniższych tabelach zestawiono podstawowe informacje dotyczące badań o akronimach ALPHA i PEGASUS, szczegółowa charakterystyka badań i populacji włączonych do ww. badań znajduje się w rozdziale 13.4.

Tabela 14. Porównanie badań RCT o akronimach ALPHA (danikopan) [1]-[7] i PEGASUS (pegcetakoplan) [16].

Kryterium	Badanie ALPHA [1]-[7]	Badanie PEGASUS [16]
Projekt badania	Badanie RCT, podwójnie zamaskowane, kontrolowane placebo Po 12-tygodniowej fazie randomizowanej, pacjenci przez kolejne 12 tygodni uczestniczyli w fazie otwartej, w której wszyscy uczestnicy otrzymywali danikopan w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem	Badanie RCT, otwarte, w grupie kontrolnej stosowano ekulizumab Po 4-tygodniowym okresie wstępnym, w którym chorzy otrzymywali pegcetakoplan w terapii skojarzonej z ekulizumabem, chorzy uczestniczyli w 16-tygodniowej fazie randomizowanej, podczas której otrzymywali pegcetakoplan lub ekulizumab
Populacja	Dorośli pacjenci z PNH i klinicznie istotną EVH (stężenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl, stosujący rawulizumab lub ekulizumab przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania w stabilnej dawce)	Dorośli pacjenci z PNH, ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl podczas otrzymywania stałych dawek ekulizumabu przez co najmniej 3 miesiące
Grupa badana/kontrolna - faza randomizowana	Danikopan + rawulizumab lub ekulizumab (N=42) vs placebo + rawulizumab lub ekulizumab (N=21)	Pegcetakoplan (N=41) vs ekulizumab (N=39)
Główny punkt końcowy	Zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej	Zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) w 16. tygodniu względem wartości wyjściowej

EVH - hemoliza zewnątrzkrwiniowa; Hgb - hemoglobina; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria, RCT - badanie randomizowane.

W poniższej tabeli zebrano kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów do badań o akronimach ALPHA i PEGASUS.

Tabela 15. Kryteria włączenia/ wykluczenia z badań RCT o akronimach ALPHA (danikopan) [1]-[7] i PEGASUS (pegcetakoplan) [16].

Kryterium	Badanie ALPHA [1]-[7]	Badanie PEGASUS [16]
Wiek	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli, w wieku ≥ 18 lat	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli, w wieku ≥ 18 lat
Diagnoza	<u>Kryteria włączenia:</u> - udokumentowana diagnoza PNH, - klinicznie jawna EVH (Hgb $\leq 9,5$ g/dl i bezwzględna liczba retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$ oraz co najmniej jedna transfuzja (koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej) w ciągu ostatnich 6 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> - udokumentowana diagnoza PNH, potwierdzona cytometrią przepływową o wysokiej czułości
Leczenie	<u>Kryteria włączenia:</u> - leczenie inhibitorem C5 przez ≥ 6 miesięcy w zatwierdzonej dawce przed przystąpieniem do badania, - brak zmian w dawkowaniu (lub częstotliwości stosowania leku) przez co najmniej 24 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> - leczenie stabilnymi dawkami ekulizumabu, - leczenie ekulizumabem przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania
Wyniki badań laboratoryjnych	<u>Kryteria włączenia:</u> - liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$, - bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 0,5 \times 10^9/l$, - poziom hemoglobiny $< 9,5$ g/dl, - liczba retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$ <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ALT $> 2 \times$ GGN, - szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m ²	<u>Kryteria włączenia:</u> - liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, - BMI $< 40,0$ kg/m ² podczas badania przesiewowego, - liczba neutrofilów $> 0,5 \times 10^9/l$ w badaniu przesiewowym, - poziom hemoglobiny $< 10,5$ g/dl (pomimo stabilnego leczenia ekulizumabem), - liczba retikulocytów $> 1,0 \times$ GGN = $120 \times 10^9/l$
Wywiad medyczny	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - historia przeszczepu dużych narządów lub krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), - historia niedokrwistości aplastycznej lub niewydolności szpiku kostnego wymagającej HSCT, - otrzymanie innego leku eksperymentalnego w określonych ramach czasowych, - niedobór dopełniacza, - zaburzenia krwawienia, - HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C, - historia zakażenia meningokokowego (<i>N. meningitidis</i>)	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - historia przeszczepu szpiku kostnego, - aktywne zakażenie bakteryjne, - dziedziczny niedobór dopełniacza, - niektóre zaburzenia przewodzenia serca, w tym wydłużenie odstępu QTcF > 470 ms i odstępu PR > 280 ms, - osobiste lub rodzinne występowanie zespołu długiego QT, zaburzeń rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> lub niewyjaśnionych omdleń, - zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niektóre zabiegi rewaskularyzacji w wywiadzie
Szczepienia	<u>Kryteria włączenia:</u> - szczepienie przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> < 3 lata przed podaniem dawki lub w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku	<u>Kryteria włączenia:</u> - szczepienie przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> typu A, C, W, Y i B, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Hemophilus influenzae</i> typu B w ciągu ostatnich 2 lat lub w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia badanego leczenia

EVH - hemoliza zewnątrzkrwiniowa; GGN - górna granica normy; Hgb - hemoglobina; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria.

Uwzględniając kryteria włączenia dotyczące badań laboratoryjnych, można podejrzewać, że populacja pacjentów uczestniczących w badaniu o akronimie ALPHA miała większe nasilenie objawów

chorobowych (niższa wartość hemoglobiny, niższa liczba płytek krwi i wyższy poziom retikulocytów), jak również wyższy poziom dehydrogenazy mleczanowej. Dodatkowo wyjściowa charakterystyka uczestników wskazuje na niższy poziom bilirubiny, mniejszy odsetek pacjentów, którzy przebyli 4 transfuzje w ciągu ostatnich 12 miesięcy i średnio wyższe wyniki w skali FACIT-F, pozwalającej na ocenę stopnia zmęczenia [18].

Heterogeniczność powyższych badań RCT wynika również z:

- konstrukcji badania - PEGASUS było badaniem otwartym, badanie ALPHA podwójnie zamaskowanym w odniesieniu do pierwszego 12-tygodniowego okresu z grupą kontrolną,
- kryteriów włączenia - w badaniu o akronimie PEGASUS pacjenci musieli otrzymywać stabilną dawkę ekulizumabu w okresie 3 miesięcy przed randomizacją, w badaniu ALPHA musieli otrzymywać jeden z inhibitorów C5 (ekulizumab lub rawulizumab) w okresie 6 miesięcy przed randomizacją (dodatkowo do badania ALPHA włączano chorych, którzy wymagali przynajmniej jednego przetoczenia krwi w ostatnich 12-miesiącach przed randomizacją),
- początkowej charakterystyki pacjentów - w badaniu PEGASUS wyjściowy poziom hemoglobiny nie mógł przekraczać 10,5 g/dl, w badaniu ALPHA 9,5 g/dl, dodatkowo, do badania PEGASUS włączano chorych, u których wyjściowa liczba płytek krwi przekraczała 30 000/ μ l w badaniu ALPHA musiała przekraczać 50 000/ μ l,
- czasu trwania badania - pacjenci w badaniu PEGASUS otrzymywali zarówno ekulizumab, jak i pegcetakoplan przez początkowy czterotygodniowy okres wstępny, a następnie monoterapię ekulizumabem lub pegcetakoplanem w fazie randomizowanej przez 16 tygodni, w badaniu ALPHA uczestnicy otrzymywali leczenie danikopan/ placebo dodane do terapii ekulizumabem lub rawulizumabem przez pierwszych 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali danikopan + inhibitor C5 przez kolejne 12 tygodni.

Dodatkowo, stosowanie pegcetakoplanu wraz z ekulizumabem przez 4 tygodnie okresu wstępnego, bez zastosowania okresu wymywania leku oznacza, że w fazie randomizowanej, która nastąpiła po okresie wstępnym, pacjenci przez pewien czas mogli być jeszcze poddani wpływowi terapii skojarzonej z okresu wstępnego.

Podkreślić należy również widoczną różnicę w skuteczności inhibitorów C5 (rawulizumabu lub ekulizumabu) i ekulizumabu między badaniami ALPHA i PEGASUS. Porównując punkty końcowe, różnica ta często osiąga istotność statystyczną, co podważa argumenty za równoważnością (homogenicznością) populacji (biorąc pod uwagę, że interwencja jest podobna) [18].

Potencjalne możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego

Uwzględniając różnice w początkowej charakterystyce pacjentów włączonych do badań o akronimie ALPHA [1]-[7] i PEGASUS [16], zdecydowano o braku możliwości przeprowadzenia prostego porównania pośredniego (bez skorygowania populacji włączonej do badań). Z uwagi na brak innej możliwości porównania danikopanu wobec aktywnego komparatora, w ramach niniejszej Analizy Klinicznej zdecydowano przedstawić porównanie pośrednie wyników powyższych badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*; MAIC) dla porównywanych interwencji. Takie podejście w przypadku braku odpowiednich badań jest dopuszczane zapisami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT [73]. Należy jednak podkreślić, że przeprowadzone porównanie charakteryzuje się ograniczeniami opisanymi szczegółowo w rozdziale 9, z których najważniejsze dotyczą wspólnego komparatora i konstrukcji badania, czasu trwania faz randomizowanych i definicji punktów końcowych. **Przeprowadzone porównanie pośrednie wiąże się z ograniczeniami obniżającymi jego wiarygodność; wyniki tego porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	

[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]	T
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	

[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 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				

Po zakończeniu 24-tygodniowego okresu trwania badania, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej, w której kontynuowali stosowanie danikopanu dodanego do leczenia ekulizumabem.

Spośród 12 włączonych do badania pacjentów, jeden uczestnik zakończył leczenie po otrzymaniu 2 dawek danikopanu, z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych, które nie zostały uznane za związane z leczeniem. Pozostałych 11 pacjentów ukończyło 24-tygodniowy okres leczenia i kontynuowało terapię podczas przedłużonej fazy badania.

Mediana wieku chorych wynosiła 48 lat (zakres: 19-72); do badania zakwalifikowano też dwóch chorych w wieku wyższym, niż założono w kryteriach włączenia (pacjent w wieku 67 i 72 lat, kryteria włączenia: 18-65 lat). Spośród 11 pacjentów włączonych do analizy skuteczności, wszyscy przyjmowali ekulizumab dożylnie w stabilnym schemacie dawkowania. Ośmiu pacjentów otrzymywało 900 mg co 14 dni, w tym 1 pacjent w Stanach Zjednoczonych, który otrzymywał 1200 mg co 14 dni, dawka została zmniejszona do 900 mg przed 16. tygodniem z powodu wymogów ubezpieczyciela (poprawa wyników Hgb), chory ten przyjmował dawkę 900 mg przez pozostały czas trwania badania; 2 pacjentów otrzymywało dawkę 1200 mg co 14 dni, a 1 pacjent otrzymywał 1500 mg co 14 dni.

U pacjentów obserwowano nieznaczne podwyższenie wyjściowego poziomu dehydrogenazy mleczanowej. U wszystkich chorych występowała niedokrwistość (średnia wartość Hgb=7,9 g/dl), u wszystkich uczestników z wyjątkiem jednego raportowano przetoczenia czerwonych krwinek w wywiadzie, ze średnią wynoszącą 2,8 transfuzji (średnia: 4,5 jednostki) w czasie 24 tygodni poprzedzających badanie. Pacjent bez przetoczeń w historii choroby odmówił transfuzji z powodów religijnych, wyjściowy poziom Hgb u tego pacjenta wynosił 5,0 g/dl.

Tabela 28. Opis metodyki badania o Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14].

Opis metodyki badania	
Metody badania	Badanie jednoramienne II fazy, wielośrodkowe, otwarte.
Populacja	<u>Główne kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 18-65 lat z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, definiowaną jako otrzymanie ≥ 1 transfuzji czerwonych krwinek w okresie 12 tygodni przed włączeniem do badania, - stosowanie ekulizumabu w stabilnej (tj. zatwierdzonej lub wyższej dawce przez ≥ 24 tygodnie poprzedzające badanie, bez zmiany dawki lub schematu dawkowania przez ≥ 8 tygodni przed włączeniem do badania). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 13.4).
Grupa badana	Danikopan podawany w dawce początkowej 100 mg lub 150 mg 3 x na dobę jako terapia dodana do podawanego w stabilnej dawce ekulizumabu, dawkę danikopanu stopniowo zwiększano do maksymalnej dawki 200 mg 3 x na dobę w oparciu o tolerancję leczenia i poziom Hgb, N=12. Schemat leczenia częściowo zgodny z ChPL Voydeya® [19] (lek powinien być stosowany w dawce 150 mg lub 200 mg 3 x na dobę)
Okres leczenia i obserwacji	Faza główna badania - 24 tygodnie, faza przedłużona - nie podano.

Opis metodyki badania	
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	W głównej fazie badania jeden pacjent zakończył przedwcześnie leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Skuteczność	Główny punkt końcowy: - zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej. - zmniejszenie liczby przetoczeń krwinek czerwonych (włączając liczbę przetoczonych jednostek) w okresie 24 tygodni leczenia danikopanem w porównaniu do poprzedzających badanie 24 tygodni, - odsetek pacjentów, którzy uniknęli przetoczenia do 24. tygodnia, - zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i> w 24. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową, - zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 24. tygodniu względem wartości początkowej, - zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych, - zmiana stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w 24. tygodniu względem wartości początkowej.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane.
Metody oceny punktów końcowych	
Brakujące wartości nie były imputowane.	

FACIT-Fatigue - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*.

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowej publikacji [8], które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [11], [12], nie uwzględnionymi w publikacji głównej. W abstrakcie konferencyjnym [10] przedstawiono wstępne wyniki badania tylko dla 4 pacjentów, którzy ukończyli badanie do maja 2019 roku.

ANALIZA SKUTECZNOŚCI DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z EKULIZUMABEM W LECZENIU RESZTKOWEJ NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNEJ U PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) - badanie Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101)

Spośród 12 pacjentów włączonych do badania, 10 pacjentów rozpoczęło leczenie danikopanem w dawce 100 mg co 8 godzin, a 2 pacjentów rozpoczęło leczenie dawką 150 mg co 8 godzin. Spośród pierwszej grupy 7 pacjentów zwiększyło dawkę do 150 mg, a 3 z nich do 200 mg do końca 24-tygodniowego okresu badania. Nie zaobserwowano zależności profilu bezpieczeństwa terapii od dawki leku. U 4 pacjentów miało miejsce pominięcie dawki leku, nie obserwowano efektów tych zdarzeń. Wszyscy pacjenci utrzymali schemat leczenia ekulizumabem przez cały okres badania, z wyjątkiem 1. pacjentki, u której dawka ekulizumabu została zmniejszona zgodnie z zaleceniami firmy ubezpieczeniowej (z 1200 mg do 900 mg) przed 16. tygodniem badania. U jednego pacjenta wystąpiło niepowiązane z leczeniem poważne zdarzenie niepożądane w postaci obrzęku płuc po podaniu 2 dawek danikopanem (100 mg), co

spowodowało przedwczesne zakończenie leczenia, dane pochodzące od tego pacjenta zostały wykluczone z analizy skuteczności [8].

Zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej (główny punkt końcowy)

Tabela 29. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan**, N=11 średnia±SD	Wartość p*
Wartość stężenia Hgb [g/dl]	wartość wyjściowa	7,94±1,43	-
	12. tydzień	9,47±1,56	-
	24. tydzień	10,33±1,66	<0,0001

*wartości podane w referencji - wartość p dla porównania 24 tygodnie vs wartość wyjściowa; ** dodany do terapii ekulizumabem. Hgb - hemoglobina.

W przeprowadzonych analizach wykazano istotny statystycznie ($p<0,05$) wzrost stężenia hemoglobiny w 24. tygodniu względem poziomu wyjściowego w wyniku leczenia danikopanem w terapii skojarzonej z ekulizumabem. Wzrost stężenia hemoglobiny był raportowany od 2. tygodnia u większości pacjentów i utrzymywał się przez okres trwania badania. W 24. tygodniu leczenia efekt był znaczący klinicznie (wzrost o ≥ 2 g/dl) [8].

Pozostałe punkty końcowe z zakresu skuteczności

Tabela 30. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan**, N=11 średnia±SD	Wartość p*
Bezwzględna liczba retikulocytów ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	wartość wyjściowa	219±78,0	-
	12. tydzień	156±73,2	-
	24. tydzień	135±66,3	<0,0001

*wartości podane w referencji - wartość p dla porównania 24 tygodnie vs wartość wyjściowa; ** dodany do terapii ekulizumabem.

Trwająca 24 tygodnie terapia skojarzona danikopanem z ekulizumabem prowadziła do istotnego statystycznie ($p<0,05$) zmniejszenia liczby retikulocytów względem wartości wyjściowej, w populacji pacjentów z PNH leczonych wcześniej ekulizumabem w monoterapii [8].

Tabela 31. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan** średnia±SD	Wartość p*
Stężenie bilirubiny całkowitej [mg/dl]	wartość wyjściowa	2,17±1,12 N=11	-
	12. tydzień	1,38±0,69 N=10	-
	24. tydzień	1,35±0,80 N=11	0,0094
Stężenie bilirubiny bezpośredniej [mg/dl]	wartość wyjściowa	0,51±0,22 N=11	-
	12. tydzień	0,33±0,15 N=10	-
	24. tydzień	0,37±0,21 N=11	0,0093

*wartości podane w referencji - wartość p dla porównania 24 tygodnie vs wartość wyjściowa; ** dodany do terapii ekulizumabem.

W przeprowadzonych analizach wykazano istotny statystycznie ($p<0,05$) spadek stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w 24. tygodniu względem poziomu wyjściowego, w wyniku leczenia danikopaniem w terapii skojarzonej z ekulizumabem [8].

Tabela 32. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan** średnia±SD	Wartość p*
Poziom dehydrogenazy mleczanowej w stosunku do wartości wyjściowych [x GGN]	wartość wyjściowa	1,06±0,32 N=11	-
	12. tydzień	1,06±0,34 N=10	-
	24. tydzień	1,04±0,18 N=11	0,6927

*wartości podane w referencji - wartość p dla porównania 24 tygodnie vs wartość wyjściowa; ** dodany do terapii ekulizumabem. GGN - górna granica normy.

Leczenie przez 24 tygodnie danikopaniem dodanym do terapii ekulizumabem nie prowadziło do istotnej statystycznie ($p>0,05$) zmiany stężenia dehydrogenazy mleczanowej w porównaniu do wartości wyjściowych, raportowanych podczas monoterapii ekulizumabem [8].

Tabela 33. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan**, N=11 średnia±SD	Wartość p*
Wynik w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i>	wartość wyjściowa	34±14,1	-
	12. tydzień	44±7,8	-
	24. tydzień	45±8,2	0,0191

*wartości podane w referencji - wartość p dla porównania 24 tygodnie vs wartość wyjściowa; ** dodany do terapii ekulizumabem. *FACIT-Fatigue* - skala służąca do oceny zmęczenia - wynik w skali *FACIT-Fatigue* mieści się w zakresie wynoszącym od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia.

Na koniec głównej fazy badania raportowano wzrost wyniku w skali *FACIT-Fatigue* o 11 punktów. Zastosowanie danikopanu dodanego do terapii ekulizumabem prowadziło do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) poprawy wyniku w skali oceniającej zmęczenie (*FACIT-Fatigue*) po 24 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej [8].

Tabela 34. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [12].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan**, N=11	Wartość p*
Roczny wskaźnik transfuzji	przed leczeniem danikopanem	5,234	0,0001
	w trakcie leczenia danikopanem	0,217	
Roczny wskaźnik przetoczonych jednostek krwi	przed leczeniem danikopanem	9,27	0,0019
	w trakcie leczenia danikopanem	0,43	

*wartości podane w referencji - wartość p dla porównania w trakcie leczenia danikopanem vs przed leczeniem danikopanem; ** dodany do terapii ekulizumabem.

Zastosowanie terapii skojarzonej danikopanu z ekulizumabem prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia wartości rocznego wskaźnika transfuzji i rocznego wskaźnika przetoczonych jednostek krwi, w porównaniu do okresu, w którym pacjenci stosowali wyłącznie ekulizumab. Wyniki te wskazują na znaczącą, 95,8% redukcję częstości transfuzji w wyniku dodania danikopanu do terapii inhibitorem C5 [12].

W okresie 24 tygodni leczenia raportowano klinicznie znaczące zmniejszenie konieczności przetoczeń czerwonych krwinek. Spośród 11 pacjentów włączonych do analiz skuteczności, 10 pacjentów otrzymało łącznie 31 przetoczeń (50 jednostek) w ciągu 24 tygodni przed pierwszą dawką danikopanu. Jeden pacjent zrezygnował z transfuzji z powodów religijnych. Po rozpoczęciu leczenia danikopanem tylko 1 pacjent wymagał jednorazowej transfuzji (2 jednostki) do 24. tygodnia. Transfuzja ta miała miejsce podczas hospitalizacji z powodu zapalenia płuc i została uznana przez badacza za niezwiązaną z danikopanem. Uzyskane wyniki wskazują na średnią redukcję o 2,7 transfuzji i średnią redukcję o 4,4 jednostek w 24-tygodniowym okresie leczenia [8].

Tabela 35. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [11].

Punkt końcowy/ punkt czasowy		Grupa badana, danikopan**, N=11
Wielkość klonu krwinek czerwonych (%) [średnia±SD]	wartość wyjściowa	54±24,7
	24. tydzień	84±22,1
Odkładanie się fragmentów C3 na erytrocytach PNH (%) [mediana (zakres)]	wartość wyjściowa	20 (6,3-80)
	24. tydzień	6 (0,10-57)

** dodany do terapii ekulizumabem. PNH - nocna napadowa hemoglobinuria.

Zgodnie z danymi wskazującymi na opsonizację fragmentami C3 u pacjentów w PNH leczonych ekulizumabem, erytrocyty z niedoborem GPI opsonizowane fragmentami C3 były wykrywane na początku badania (średnia wartość wynosiła 30%) i były konsekwencją akumulacji fragmentu C3 na komórkach, które przetrwały wewnątrznaczyniową hemolizę w obecności inhibitora C5. Zastosowanie danikopanu znacząco zmniejszyło odsetek erytrocytów z niedoborem GPI opsonizowanych fragmentami C3 (średnia wartość w 24. tygodniu wynosiła 18%). Jednocześnie, populacja erytrocytów z niedoborem GPI wzrosła z 54% na początku badania do średniej wartości wynoszącej 84% po 24 tygodniach leczenia, zbliżając się tym samym do populacji granulocytów z niedoborem GPI (średnia wyjściowa wartość wynosiła 92% i 95% po 24 tygodniach leczenia) [8].

ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANIKOPANU STOSOWANEGO W TERAPII SKOJARZONEJ Z EKULIZUMABEM W LECZENIU RESZTKOWEJ NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNEJ U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) - badanie Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101)

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą od wszystkich włączonych do badania pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N=12).

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].

Punkt końcowy	Grupa badana, danikopan**, N=12, n (%)
Co najmniej jedno TEAE	12 (100%)
Kaszel	3 (25%)
Ból głowy	3 (25%)
Zapalenie nosogardzieli	3 (25%)
Ból brzucha	2 (16,7%)
Ból stawów	2 (16,7%)
Zmęczenie	2 (16,7%)
Nudności	2 (16,7%)
Ból jamy ustnej i gardła	2 (16,7%)
Ból w kończynach	2 (16,7%)
Ból w miejscu szczepienia	2 (16,7%)
Poważne TEAE	4 (33,3%)

** dodany do terapii ekulizumabem. TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, większość z nich miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów. U jednego pacjenta wystąpił epizod niedokrwistości stopnia 3., który ustąpił, zdarzenie

to zostało zakwalifikowane jako niezwiązane ze stosowaniem danikopan, a dawka leku nie została zmieniona. U jednego pacjenta obserwowano wzrost stężenia bilirubiny bezpośredniej stopnia 3., który wystąpił w połączeniu ze wzrostem poziomu aminotransferazy alaninowej stopnia 1. w 70. dniu terapii. U tego pacjenta wystąpił podobny wzrost na początku badania i podczas badań przesiewowych. Badacz uznał, że zdarzenia te nie były związane ze stosowaniem danikopan i stwierdził, że były one spowodowane przełomem hemolitycznym ze względu na związany z tym blisko dwukrotny wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej i spadek poziomu hemoglobiny o 0,8 mg/dl. Obydwa zdarzenia niepożądane ustąpiły w dniu 77. Leczenie danikopanem nie zostało przerwane; dawka leku została tymczasowo zmniejszona i ponownie zwiększona po ustąpieniu zdarzenia, a pacjent ukończył 24-tygodniowy okres trwania badania. Nie zaistniała konieczność zmiany schematu dawkowania ekulizumabu [8].

U pacjenta z neutropenią w wywiadzie wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane w postaci zapalenia płuc w dniu 145. (ewolucja z wirusowego zapalenia oskrzeli). Chory wymagał hospitalizacji i wyzdrowiał w dniu 152; pacjent otrzymał transfuzję (2 jednostki) podczas hospitalizacji. Związek tego zdarzenia ze stosowaniem danikopan uznano za mało prawdopodobny, dawka leku nie została zmieniona, a pacjent ukończył 24-tygodniowy okres trwania badania. U jednego pacjenta wystąpiło poważne, ciężkie (stopień nasilenia 4) zdarzenie niepożądane w postaci pogorszenia nadciśnienia płucnego/ obrzęku płuc po 2 dawkach badanego leku. Ten pacjent miał wcześniej istniejące nadciśnienie płucne (zastawkowe i będące konsekwencją PNH), a leki kardiologiczne zostały zmienione na kilka dni przed rozpoczęciem podawania badanego leku. Związek zdarzenia ze stosowaniem danikopan uznano za mało prawdopodobny, jednak podawanie leku zostało zakończone, a pacjent wycofał się z badania [8].

5.3.2. Badanie Füreder i wsp. 2024

W badaniu Füreder i wsp. 2024 [15] opisano dwóch dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią (przetrwiałą niedokrwistością) pomimo leczenia rawulizumabem. Uczestnicy stosowali danikopan w dawce 150 mg 3 x na dobę (pacjent I – przez 19 tygodni, a pacjent II przez 13 tygodni).

Pacjent I

70-letnia pacjentka, u której w 2004 roku zdiagnozowano PNH i towarzyszący zespół mielodysplastyczny (MDS) podtyp „niedokrwistość oporna” według klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB) oraz „MDS z niską liczbą blastów” (MDS-LB) według klasyfikacji WHO 2022. W 2004 roku międzynarodowy system punktacji prognostycznej (IPSS) wykazał ryzyko pośrednie 1. Cytogenetyka wykazała prawidłowy kariotyp żeński: 46,XX. Terapię inhibitorem dopełniacza rozpoczęto w 2013 roku przy użyciu ekulizumabu, a w 2019 roku zmieniono ją na rawulizumab. Inne leki obejmowały deferasiroks i deferoksaminę na przeciążenie żelazem, pregabalinę i chlorowodorek trazodonu na lęk i

depresję oraz kwas foliowy. Ponieważ poziom endogennej erytropoetyny w surowicy był odpowiedni do hematokrytu, nie podawano jej żadnej terapii erytropoetyną. W ciągu poprzednich 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania danikopanu otrzymała 16 transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. Po uzyskaniu świadomej zgody pacjentka otrzymywała 150 mg danikopanu trzy razy dziennie doustnie jako dodatek do rawulizumabu w dawce 3300 mg, co 8 tygodni.

Po rozpoczęciu terapii danikopanem poziom hemoglobiny u pacjentki I gwałtownie wzrósł, a liczba retikulocytów zmniejszyła się w ciągu kilku tygodni. Nasilenie zmęczenia w skali FACIT poprawiło się z poziomu 27 przed podaniem danikopanu do szczytowego poziomu 47 podczas leczenia danikopanem. Klon PNH w populacji erytrocytów stopniowo zwiększył się z 38% przed zastosowaniem danikopanu do 100% w ciągu 15 tygodni terapii wnioskowana interwencją. Badania chemiczne krwi pozostały prawidłowe, poza trwającym niewielkim wzrostem LDH ($< 1,5 \times$ górna granica normy). W 8. tygodniu terapii danikopanem pacjentka cierpiała na infekcję dróg oddechowych, a w 9. tygodniu otrzymała dawkę przypominającą szczepionki przeciwko meningokokom. Niedługo potem jej hemoglobina nieznacznie spadła, liczba retikulocytów wzrosła, a jej wynik w skali FACIT spadł o 12 punktów. W tym czasie LDH pozostało $< 1,5 \times$ górnej granicy normy, a w kolejnych tygodniach poziomy hemoglobiny i liczba retikulocytów ustabilizowały się. Co ciekawe, pacjentka I, która otrzymała terapię chelatowania żelaza z powodu przeciążenia żelazem wywołanego transfuzją, wykazała gwałtowny spadek ferrytyny po rozpoczęciu leczenia danikopanem. Pomimo leczenia deferasiroksem, jej poziom ferrytyny na początku wynosił 1727 $\mu\text{g/l}$. W ciągu dwóch tygodni leczenia danikopanem, ferrytyna spadła do 823,2 $\mu\text{g/l}$, a trzy tygodnie później do 574,7 $\mu\text{g/l}$. Można to wyjaśnić zwiększonym wbudowywaniem żelaza do czerwonych krwinek, które uniknęły degradacji dzięki terapii danikopanem.

Tabela 37. Wyniki z zakresu skuteczności podczas stosowania danikopanu dodanego do rawulizumabu u pacjentki I z PNH [15].

Punkt końcowy	Wyjściowo	W1	W2	W3	W5	W7	W10	W12	W15	W17	W19
Hemoglobina [g/dL]	7,8	11,1	11,5	11,5	11,5	11,3	10,6	10,8	10,7	10,9	11,2
Nasilenie zmęczenia w skali FACIT [punkty]	27	-	-	-	47	46	34	36	41	42	43
Liczba retikulocytów [$\times 10^9/\text{l}$]	306,4	144,2	42,2	35,0	53,4	67,2	119,9	117,4	122,1	110,9	119,0
Liczba leukocytów [$\times 10^9/\text{l}$]	2,38	1,64	2,08	2,35	2,10	2,42	2,02	2,61	2,04	2,26	2,24
Bezwzględna liczba neutrofilów [$\times 10^9/\text{l}$]	1,1	0,6	0,9	1,2	1,0	1,0	0,8	1,2	0,8	1,0	1,0
Liczba płytek krwi [$\times 10^9/\text{l}$]	95	68	71	84	81	85	82	75	70	81	76

Punkt końcowy	Wyjściowo	W1	W2	W3	W5	W7	W10	W12	W15	W17	W19
Wielkość klony PNH w populacji erytrocytów, %	38	65	71	75	83	88	96	98	100	100	100
Wielkość klonu PNH w populacji granulocytów, %	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100-
Ferrytyna [µg/l]	1727	-	823,2	-	574,7	697,4	670,0	551,2	538,9	522,0	400,3
Saturacja transferryny, %	46,4	-	23,6	-	28,1	35,8	28,2	26,5	27,5	25,6	25,3
Bilirubina [mg/dL]	0,79	0,59	0,47	0,48	0,42	0,41	0,52	0,4	0,42	0,46	0,44
Dehydrogenaza mleczanowa [U/l]	368	266	283	263	272	302	330	307	325	337	341

W – tydzień.

Pacjent II

23-letnia kobieta, u której w 2017 roku zdiagnozowano PNH. W 2017 roku cierpiała również na zespół Budda-Chiariego, który leczono spironolaktonem, karwedilem i acenokumaryną przeciwzakrzepową. Terapię ekulizumabem rozpoczęto w 2018 roku, a w 2019 roku zmieniono ją na rawulizumab. Pacjentka otrzymywała również suplementację żelaza i kwas foliowy. W ciągu ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia danikopanem przeszła 2 transfuzje krwinek czerwonych. Po uzyskaniu świadomej zgody pacjentka otrzymywała 150 mg danikopanu trzy razy dziennie jako dodatek do rawulizumabu 3300 mg co 8 tygodni.

Pacjentka II cierpiała na współistniejący niedobór żelaza, prawdopodobnie z powodu obfitych krwawień miesięczkowych w połączeniu z trombocytopenią i była leczona doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z powodu zespołu Budda-Chiariego. Ostatnio opublikowane dane potwierdzają wniosek, że u takich pacjentów można rozważyć przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego, pod warunkiem że badania obrazowe ujawnią wyniki ujemne, a parametry hemolityczne będą pod kontrolą. U pacjentki badanie MRT wątroby podczas obserwacji wykazało marskość wątroby i niewykrywalność żył wątrobowych. Dlatego kontynuowano leczenie przeciwzakrzepowe. Pomimo doustnej suplementacji żelazem, ferrytyna pozostała niska po rozpoczęciu leczenia danikopanem. Następnie pacjentka otrzymała dożylną terapię żelazem. Podczas leczenia danikopanem haptoglobina uległa normalizacji, a bilirubina znacznie spadła. Ponadto wynik zmęczenia w skali FACIT poprawił się o ponad 10 punktów. Prawdopodobnie z powodu niedoboru żelaza wzrost hemoglobiny po rozpoczęciu leczenia danikopanem był bardziej opóźniony u tej pacjentki. W rzeczywistości znaczny wzrost stężenia hemoglobiny zaobserwowano dopiero po rozpoczęciu dożylną suplementacji żelazem w 4. tygodniu. poziom hemoglobiny u pacjentki II nieznacznie spadł około 9 tygodnia po osiągnięciu szczytu w 8 tygodniu, a liczba retikulocytów wzrosła. Ponadto w tym momencie nastąpił gwałtowny wzrost poziomu bilirubiny, a haptoglobina, która

znormalizowała się w pierwszych kilku tygodniach, ponownie spadła poniżej granicy wykrywalności. Ponadto wzrósł poziom LDH. Następnie poziom haptoglobiny uległ normalizacji, bilirubina i LDH ponownie spadły, a poziom hemoglobiny ustabilizował się.

Tabela 38. Wyniki z zakresu skuteczności podczas stosowania danikopanu dodanego do rawulizumabu u pacjentki II z PNH [15].

Cecha/kategoria	Wyjściowo	W1	W2	W3	W4	W5	W8	W9	W10	W13
Hemoglobina [g/dL]	7,6	7,6	7,2	7,5	8,8	9,9	9,9	9,0	9,5	9,5
Nasilenia zmęczenia w skali FACIT [punkty]	29	42	43	49	49	48	50	50	50	50
Liczba retikulocytów [$\times 10^9/l$]	180,0	161,3	156,7	169,7	251,8	194,3	205,1	228,2	218,1	178,5
Liczba leukocytów [$\times 10^9/l$]	2,74	4,48	3,21	3,28	3,28	2,99	3,27	4,11	3,26	2,79
Bezwzględna liczba neutrofilów [$\times 10^9/l$]	1,5	-	2,0	1,8	1,9	1,8	-	2,3	2,0	-
Liczba płytek krwi [$\times 10^9/l$]	78	80	67	70	58	60	72	74	70	63
Wielkość klony PNH w populacji erytrocytów, %	74	64	78	83	89	87	79	89	86	86
Wielkość klonu PNH w populacji granulocytów, %	74	80	83	83	82	84	81	82	83	82
Ferrytyna [$\mu g/l$]	15,7	22,8	<15	41	246,8	283,7	225,9	81,4	52,5	58,0
Saturacja transferyny, %	11,2	5	11	8,9	17,4	25,3	88,8	28,1	14,4	25,5
Bilirubina [mg/dL]	4,05	1,91	1,46	1,81	1,77	1,31	6,88	1,24	1,25	1,75
Dehydrogenaza mleczanowa [U/l]	211	150	110	133	122	121	330	144	153	126

W – tydzień.

U obu pacjentek rozwinęła się hemoliza (rozpoczynająca się w 10. tygodniu u pacjentki I; i w 8. tygodniu u pacjentki II). Jednakże te epizody hemolityczne były łagodne i przemijające i nie spełniały ustalonych kryteriów przełomu hemolitycznego (BTH). W szczególności nie zaobserwowano istotnego wzrostu LDH. Jednym z powodów epizodu hemolitycznego u pacjentki I mogło być połączenie dwóch zdarzeń wzmacniających dopełniacz: infekcji układu oddechowego i przyjęcie dawki przypominającej szczepionki. Nie wiadomo, czy zdarzenia hemolityczne spowodowałyby BTH, gdyby pacjenci otrzymali jedynie inhibitor C5 w monoterapii. Co istotne, u żadnej z pacjentek nie przeprowadzono transfuzji krwi i nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANIKOPANU

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania danikopanu (Voydeya®) w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania technologii medycznych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA), w postaci: ChPL Voydeya® [19], podsumowania opinii wydanej przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*; CHMP) [20], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu Voydeya® (danikopan) [21], Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu Voydeya® (danikopan) [22];
- Amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA), w postaci ulotki dla pacjentów dołączonej do produktu Voydeya® (danikopan) [23].

Poza ww. publikacjami, na stronach internetowych *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania danikopanu.

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa danikopanu, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, rozdziale 13.6.

6.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANIKOPANU

Danikopan jest preparatem ogólnie dobrze tolerowanym, przy uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych klinicznych.

Najczęstsze działania niepożądane podczas leczenia danikopanem obejmują gorączkę (25,0%), ból głowy (19,8%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (11,5%) i bóle kończyn (11,5%) [19], [20], [21], [23]. W badaniu o akronimie ALPHA nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej obserwowano u 14,0% pacjentów przyjmujących danikopan. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej $>3 \times$ górna granica normy (GGN) i $\leq 5 \times$ GGN wystąpiło u 8,8% pacjentów, natomiast zwiększenie $>5 \times$ GGN i $\leq 10 \times$ GGN raportowano u 5,3% pacjentów. Powyższe zdarzenia przebiegały bezobjawowo, a wszystkie przypadki podwyższenia były przemijające (niektóre z nich związane były z hemolizą) [19], [20].

Należy podkreślić, że maksymalna dawka dobową danikopanu wynosi 600 mg na dobę (3×200 mg). Zdrowym ochotnikom podawano dawki pojedyncze do 1200 mg i dawki wielokrotne do 800 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej wystąpiło po zaprzestaniu leczenia bez zmniejszania dawki u 2 pacjentów, którzy otrzymywali dawki 500 mg i 800 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Wszystkie nieprawidłowe wyniki aktywności aminotransferazy alaninowej były przemijające, bez cech zaburzeń czynności wątroby i ustępowały samoistnie [19].

Pacjenci otrzymujący terapię inhibitorami dopełniacza (w tym danikopanem) mogą wykazywać zwiększoną podatność na zakażenia meningokokowe (*Neisseria meningitidis*). Przed otrzymaniem pierwszej dawki danikopanu pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko meningokokom, zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnych objawów infekcji bakteriami otoczkowymi [19], [21], [22], [23]. Zalecenia te są typowe dla wszystkich inhibitorów dopełniacza stosowanych w leczeniu PNH.

Europejska Agencja Leków (EMA) jak i Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) uznały, że korzyści płynące ze stosowania leku Voydeya® przewyższają ryzyko jego stosowania i dopuściły do obrotu wnioskowaną interwencję.

7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono łącznie 3 publikacje, będących przeglądami systematycznymi, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania danikopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), w tym:

- 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy: Syed i wsp. 2023 [24]-[25], opisany na podstawie publikacji pełnotekstowej [24],
- 1 przegląd o charakterze przeglądu systematycznego (przeprowadzono częściowe przeszukiwanie baz danych) bez meta-analizy Frieri i wsp. 2022 [26];
- 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy ICER 2024 (Makam i wsp. 2024) [27].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 13.10. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 13.7 natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zidentyfikowane opracowania [24] oraz [26] dotyczyły przeglądu terapii stosowanych w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH), w opracowaniu Syed i wsp. 2023 [24] populację zawężono do chorych, którzy pomimo leczenia ekulizumabem mają utrzymującą się anemię. Podkreślono, że podczas terapii ekulizumabem pacjenci mogą doświadczyć niedokrwistości resztkowej, wynikającej z: przewlekłej hemolizy wewnątrznaczyniowej, mediowanej za pośrednictwem C3 hemolizy zewnątrznaczyniowej i leżącej u podstaw niewydolności szpiku kostnego. Wyniki badania II fazy, cytowane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wskazują na zwiększenie w 24. tygodniu terapii średniego stężenia hemoglobiny o 2,4 g/dl wskutek dodania do stosowanego leczenia ekulizumabem danikopanu, zmniejszenia częstości transfuzji z wyjściowych 50 jednostek do 2 jednostek i poprawy w zakresie zmniejszenia uczucia zmęczenia [19]. Powołano się też na wyniki badania II fazy [66] które wskazują, że danikopan stosowany w monoterapii prowadzi do klinicznie istotnego zahamowania wewnątrznaczyniowej hemolizy i wzrostu stężenia hemoglobiny u wcześniej nieleczonych chorych z PNH, bez dowodów na mediowaną C3 hemolizę zewnątrznaczyniową [26]. Należy podkreślić, że w momencie opublikowania ww. opracowań wtórnych nie były jeszcze dostępne wyniki badania III fazy, stanowiące podstawę do wnioskowania o efektywności klinicznej danikopanu w analizowanym wskazaniu i podstawę niniejszej analizy klinicznej.

Celem opracowania ICER 2024 (Makam i wsp. 2024) [27] była ocena skuteczności klinicznej monoterapii iptakopanem i danikopanem w skojarzeniu z inhibitorem C5 w leczeniu pacjentów z nocną napadową

hemoglobinurią. W ramach opracowania omówiono wyniki badania III fazy ALPHA [1]-[7], dotyczące oceny stosowania danikopan wraz z inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) względem stosowania samego inhibitora C5 ekulizumabu lub rawulizumabu), stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej i omówionego dokładnie w rozdziale 5.1, a także badania Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14] opisanego w rozdziale 5.3. W momencie publikacji tego raportu dostępne były dane tylko na temat 75% populacji zrandomizowanej (n=63) w badaniu ALPHA. Dodanie danikopan do terapii inhibitorem C5 znacząco poprawiło odpowiedź hematologiczną w porównaniu z placebo, w tym główny punkt końcowy tj. zmianę stężenia hemoglobiny od wartości początkowej między grupami (+2,4 g/dl, $p<0,001$) oraz drugorzędne wyniki tj. zwiększenie stężenia hemoglobiny ≥ 2 g/dl od wartości początkowej bez transfuzji (osiągnięte u 60% pacjentów w grupie stosującej danikopan w porównaniu z 0% w grupie kontrolnej) i redukcję nasilenia zmęczenia. Jednocześnie profil bezpieczeństwa danikopan był korzystny, a jego zastosowanie nie wiązało się z wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych [27].

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na skuteczność stosowania danikopan w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), ale również w szerszej populacji chorych z PNH, nie otrzymujących dodatkowego leczenia poza danikopanem w monoterapii.

8. DYSKUSJA

Nocna napadowa hemoglobinuria jest rzadkim, nabytym schorzeniem wywołanym klonalnym nienowotworowym rozrostem nieprawidłowej krwiotwórczej komórki macierzystej, wywołanym przez mutację somatyczną genu *PIGA* (ang. *phosphatidylinositol glycan class A*) [84], [85]. Gen *PIGA* koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Mutacja genu *PIGA* skutkuje na poziomie komórki macierzystej obniżoną ekspresją lub brakiem ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Brak kontroli nad aktywacją dopełniacza prowadzi do wewnątrznaczyniowej hemolizy (zachodzącej w naczyniach krwionośnych), co w głównej mierze odpowiada za powikłania zakrzepowo-zatorowe, stanowiące główną przyczynę zgonów w przebiegu PNH [84], [86].

Skuteczne zahamowanie końcowego szlaku dopełniacza za pośrednictwem inhibitora C5 prowadzi do kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej. Jednocześnie klony PNH czerwonych krwinek, które pozostają w krwioobiegu są wrażliwe na odkładanie fragmentów C3, które mogą prowadzić do hemolizy zewnątrznaczyniowej. Ponieważ wczesne składniki kaskady dopełniacza nie są blokowane przez inhibitory C5, produkty C3 występują jako C3d i C3c na powierzchni uszkodzonych erytrocytów. Umożliwia to opsonizację i eliminację tych komórek przez makrofagi, które zlokalizowane są głównie w wątrobie (komórki Kupffera). Odkładanie fragmentów C3 za pośrednictwem alternatywnego szlaku aktywacji dopełniacza jest uważane za kluczowy czynnik prowadzący do hemolizy zewnątrznaczyniowej i resztkowej niedokrwistości hemolitycznej [87], [88], [89], [90].

Krytyczną rolę w uzyskaniu kontroli choroby, a w tym kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej, prowadzącej do zakrzepicy i zgonu, odgrywają inhibitory C5 układu dopełniacza, które są standardem leczenia PNH i które istotnie poprawiły rokowanie pacjentów z PNH. Rawulizumab uznawany za standard leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią zapewnia natychmiastowe i trwałe zahamowanie końcowego szlaku aktywacji dopełniacza, które utrzymuje się przez długi okres czasu. Pomimo tego, u niewielkiego odsetka pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby za pomocą inhibitora C5, może wystąpić klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa. Hemoliza zewnątrznaczyniowa jest wynikiem przedwczesnego usuwania czerwonych krwinek przez wątrobę i śledzionę, co może prowadzić do niedokrwistości [87], [88], [89], [90]. Klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa jest definiowana przez utrzymującą się objawową niedokrwistość lub potrzebę transfuzji, niskie stężenie hemoglobiny i podwyższony poziom retikulocytów, gdy inne przyczyny objawowej niedokrwistości zostały wyeliminowane [90], [93], [94], [95].

Należy zaznaczyć, że nocna napadowa hemoglobinuria jest chorobą niezwykle rzadką [85], a resztkowa niedokrwistość hemolityczna wynikająca m.in. z występowania hemolizy zewnątrznaczyniowej obserwowana jest jeszcze rzadziej, tj. u 10-20% chorych leczonych inhibitorem C5 [90], [93], [94], [95] (por. rozdz. 3).

Danikopan wiąże się odwracalnie z czynnikiem D dopełniacza (ang. *factor D*, FD) i działa jako selektywny inhibitor funkcji FD. Hamując FD, danikopan selektywnie blokuje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza, co prowadzi do zapobiegania odkładania się fragmentów C3 na czerwonych krwinkach u pacjentów z PNH, co stanowi kluczową przyczynę hemolizy zewnątrznaczyniowej [19]. Dodanie terapii danikopaniem do inhibitora C5 pozwala zatem na skuteczną kontrolę zarówno hemolizy wewnątrznaczyniowej (przez inhibitor C5), jak i zewnątrznaczyniowej (przez danikopan).

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy o akronimie ALPHA [1]-[7], którego celem była ocena efektywności stosowania danikopanu względem placebo, dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem, u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową (EVH). W badaniu zastosowano podejście do testowanej hipotezy typu *superiority*, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie (niejasne jedynie w zakresie zaślepienia uczestników i personelu medycznego).

Zidentyfikowano ponadto jedno badanie kliniczne II fazy o niższej wiarygodności, bez grupy kontrolnej, w którym u pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią na leczenie ekulizumabem (definiowaną jako otrzymanie ≥ 1 transfuzji czerwonych krwinek w okresie poprzedzających 12 tygodni) włączano dodatkowo stosowanie danikopanu (badanie Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14]). Jakość tego badania w skali NICE oceniono na 5 punktów. Wiarygodność opisu dwóch przypadków pacjentek z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią (przetrwalała niedokrwistością) pomimo leczenia rawulizumabem Füreder i wsp. 2024 [15], oceniono jako niską.

Nie odszukano badań pozwalających na bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej danikopanu względem aktywnego komparatora - pegcetakoplanu, we wnioskowanej populacji chorych. Odszukane badanie randomizowane o akronimie PEGASUS [16], w którym pegcetakoplan porównywano bezpośrednio z ekulizumabem (obydwa leki stosowane były w monoterapii), charakteryzowało się szeregiem różnic w zakresie metodologii i włączonej populacji w porównaniu do badania o akronimie ALPHA [1]-[7] (szczegóły opisane zostały w rozdziale 5.2).

Do głównych ograniczeń przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy danikopanem i pegcetakoplanem z wykorzystaniem powyższych badań RCT należały:

- brak tak samo zdefiniowanego komparatora - w badaniu o akronimie PEGASUS [16], w fazie randomizowanej w grupie kontrolnej stosowano ekulizumab w monoterapii, natomiast w badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] tylko 46% chorych w grupie kontrolnej i 35% w grupie badanej otrzymywało ekulizumab (dodatkowo w grupie kontrolnej stosowane było placebo), pozostali chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali rawulizumab + placebo (54%); w badaniu nie raportowano osobnych wyników dla pacjentów otrzymujących ekulizumab lub rawulizumab,
- raportowanie wyników fazy randomizowanej dla różnych okresów obserwacji - dla 12 tygodni terapii w badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] i 20 tygodni w badaniu o akronimie PEGASUS [16],
- włączenie pacjentów z różnym wyjściowym nasileniem niedokrwistości - stężenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl w badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] i stężenie hemoglobiny $\leq 10,5$ g/dl w badaniu o akronimie PEGASUS [16].



Analiza zgodności populacji i interwencji uwzględnionej w badaniach włączonych do analizy, z założeniami proponowanego programu lekowego [75]

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną nocną napadową hemoglobinurią (PNH) i resztkową niedokrwistością hemolityczną (stężenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl w badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] oraz < 8 g/dl w badaniu Füreder i wsp. 2024 [15]; $\leq 10,5$ g/dl w badaniu o akronimie PEGASUS [16] i < 10 g/dl w badaniu Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14]. Zgodnie z obowiązującymi normami, niedokrwistość rozpoznawana jest w przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny < 13 g/ dl w przypadku mężczyzn i < 12 g/ dl w przypadku kobiet. Uwzględniając kryterium przyjęte w badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] i Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14], pacjenci charakteryzowali się umiarkowanym nasileniem niedokrwistości, natomiast do badania o akronimie PEGASUS [16] włączano chorych z łagodnym nasileniem anemii [76]. We wszystkich badaniach pacjenci byli uprzednio leczeni przez co najmniej 3 poprzedzające miesiące przed włączeniem do badania inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) - w badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] i Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-

[14] przez co najmniej 6 miesięcy, w badaniu o akronimie PEGASUS [16] przez 3 miesiące a w badaniu Füreder i wsp. 2024 [15] nawet przez kilka lat.

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [75], do terapii danikopanem w skojarzeniu z ekulizumabem lub rawulizumabem kwalifikowani będą dorośli chorzy ze zdiagnozowaną nocną napadową hemoglobinurią i obecnością resztkowej niedokrwistości hemolitycznej, pomimo leczenia przez ostatnie co najmniej 3 miesiące rawulizumabem lub ekulizumabem. Oznacza to, że **populacja włączona do zidentyfikowanych badań w pełni odpowiada populacji wnioskowanej.**

Należy podkreślić, że we włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci w niewielkiej liczbie: N=73 w badaniu ALPHA, N=12 w badaniu ACH471-101 i N=80 w badaniu PEGASUS, co wynika z faktu, że nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) jest chorobą rzadką i rekrutacja pacjentów do badań stanowi znaczne wyzwanie. W Polsce, szacowana liczba osób z PNH wynosi zależnie od szacunków od 138 do 337 pacjentów [85], a jedynie u 10-20% chorych z PNH leczonych inhibitorem C5 rozpoznawana jest resztkowa niedokrwistość hemolityczna, w obliczu czego liczebność pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych można uznać za relatywnie wysoką.

W związku z powyższym można uznać, że populacja oceniana w badaniach dla danikopanu stosowanego w skojarzeniu z ekulizumabem i rawulizumabem i rozpatrywanego w ramach porównania pośredniego badania dla pegcetakoplanu, włączonych do niniejszego opracowania, odpowiada docelowej populacji pacjentów, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego [75] zalecana dawka początkowa danikopanu to 150 mg trzy razy na dobę, podawane doustnie w odstępie ok 8 godzin (dawka może być zwiększona do 200 mg 3 razy na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej), co zgodne jest ze schematem dawkowania zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Voydeya® [19]. Powyższy schemat dawkowania został zastosowany w randomizowanym badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7], stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej oraz w badaniu Füreder i wsp. 2024 [15]. Badanie Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14] było próbą kliniczną mającą na celu ustalenie optymalnego dawkowania leku, w związku z czym pacjenci mogli rozpoczynać leczenie również od dawki danikopanu niższej od zalecanej (100 mg 3 x na dobę), jednak możliwe było jej zwiększanie do dawki maksymalnej 200 mg 3 x na dobę.

Zgodnie z zapisami programu lekowego, danikopan stosowany jest w skojarzeniu z ekulizumabem lub rawulizumabem, a obydwa inhibitory C5 powinny być stosowane przez co najmniej 3 miesiące przed

włączeniem danikopan do terapii. W związku z tym w inhibitory C5 w terapii skojarzonej z danikopanem stosowane są w dawce podtrzymującej, która dla ekulizumabu wynosi maksymalnie 900 mg w infuzji dożylniej co 14 dni, a dla rawulizumabu maksymalna dawka podtrzymująca podana w infuzji dożylniej wynosi 3600 mg co 8 tygodni. W badaniu Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14] schemat dawkowania ekulizumabu obejmował dożylne podania leku co 14 dni, większość pacjentów stosowała preparat w dawce 900 mg, jednak u niektórych chorych dawka ekulizumabu wynosiła 1200 mg, a u jednego pacjenta 1500 mg. W badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] dawka ekulizumabu podawanego dożylnie wynosiła od 900 mg do 1500 mg, a dawka rawulizumabu podawanego raz w miesiącu lub raz na 8 tygodni wynosiła od 3000 do 3600 mg. Dawkowanie obydwu inhibitorów C5 różniło się nieco od zalecanego w obydwu badaniach: ekulizumab stosowany był u niektórych chorych w dawce wyższej od zalecanych 900 mg, natomiast rawulizumab w badaniu ALPHA mógł być również podawany częściej niż co 8 zalecanych tygodni.

Zgodnie z zapisem programu lekowego, pegcetakoplan stosowany jest w dawce 1080 mg w infuzji podskórnej dwa razy na tydzień [75], co zgodne jest ze schematem dawkowania zastosowanym w badaniu o akronimie PEGASUS [16]. Ekulizumab podawany jako komparator w fazie randomizowanej również był u niektórych pacjentów podawany w wyższej dawce (900 mg do 1200 mg, w podaniu dożylnym co 2 tygodnie) [16].

Podsumowując, w kluczowym randomizowanym badaniu klinicznym danikopan stosowany był zgodnie z zalecanym dawkowaniem, natomiast w badaniu II fazy początkowa dawka danikopan mogła być nieco niższa od zalecanej. Pegcetakoplan we włączonym do niniejszej analizy badaniu również stosowany był zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w programie lekowym. Natomiast schemat dawkowania inhibitorów C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu) u niektórych pacjentów zarówno w badaniu II [8]-[14] jak i III fazy [1]-[7] dla danikopan, jak również w badaniu dla pegcetakoplanu [16] nieco odbiegał od zalecanego - wyższe dawki w przypadku ekulizumabu i częstsze podania w przypadku rawulizumabu (ostatnie tylko w badaniu ALPHA).

W związku z powyższym reprezentatywność wnioskowanej interwencji jak również komparatora w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej można uznać za wysoką.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji chorych, jak i wysoką reprezentatywność interwencji i komparatora.

Długość okresu obserwacji we włączonych badaniach

We włączonych do analizy badaniach długość okresu leczenia i obserwacji była zróżnicowana i wynosiła 12. tygodni fazy randomizowanej w badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] i 20. tygodni w badaniu o akronimie PEGASUS [16]. W obydwu badaniach pacjenci kontynuowali leczenie w fazach otwartych (kolejne 12 tygodni w badaniu ALPHA i 32 tygodnie w badaniu PEGASUS). Wyniki z tych okresów zostały częściowo opublikowane, co wydłużyło okres obserwacji do 24 tygodni dla danikopanu, a pacjenci nadal uczestniczą w fazie przedłużonej, w której planowany okres obserwacji wynosi do 2 lat [1]. Podobnie, w badaniu II fazy raportowano wyniki dla 24-tygodniowego okresu obserwacji [8]-[14] a w badaniu Füreder i wsp. 2024 [15] do 19 tygodnia terapii. Zastosowane w badaniach okresy leczenia i obserwacji są wystarczające do oceny zmian w poziomie hemoglobiny czy nasilenia zmęczenia, jednak wyniki dotyczące długoterminowych efektów stosowania powyższych terapii będą dostępne dopiero po zakończeniu faz przedłużonych.

Podsumowując, okres obserwacji we włączonych badaniach był wystarczająco długi aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania danikopanu/ komparatora, a w niedługim czasie spodziewane są wyniki pochodzące z dłuższych okresów obserwacji.

Omówienie wyników analizy klinicznej

Danikopan w skojarzeniu z inhibitorem C5 vs kontynuacja leczenia inhibitorem C5

W badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] wykazano znamienne przewagę danikopanu dodanego do leczenia inhibitorem C5 względem placebo dodanego do inhibitora C5, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była zmiana stężenia hemoglobiny w 12. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej. Wzrost poziomu hemoglobiny w wyniku zastosowanego leczenia był szybki, różnica pomiędzy grupami była obserwowana już w 1. tygodniu terapii, a efekt był znaczący klinicznie (wzrost o ≥ 2 g/dl) w 2. tygodniu leczenia [1]. W 12. tygodniu 60% pacjentów leczonych danikopanem osiągnęło klinicznie znaczący wzrost (≥ 2 g/dl) stężenia hemoglobiny przy braku konieczności przetoczeń krwi, w grupie kontrolnej odsetek pacjentów osiągających ten punkt końcowy wynosił 0%. Ponad 80% chorych przyjmujących danikopan nie wymagało transfuzji krwi do 12. tygodnia, w porównaniu do niespełna 40% pacjentów otrzymujących placebo dodane do inhibitora C5. W grupie kontrolnej żaden z pacjentów nie osiągnął normalizacji poziomu hemoglobiny (Hgb powyżej dolnej granicy normy) w 12. tygodniu, podczas gdy dodanie danikopanu do stosowanej terapii pozwoliło na osiągnięcie tego punktu końcowego u 29% chorych [1].

Włączenie do terapii danikopanu prowadziło również do istotnego statystycznie spadku poziomu retikulocytów, co wskazuje na zmniejszenie procesu hemolizy. Utrzymujący się w obydwu grupach (danikopanu i placebo) poziom dehydrogenazy mleczanowej poniżej 1,5-krotnego progu górnej granicy

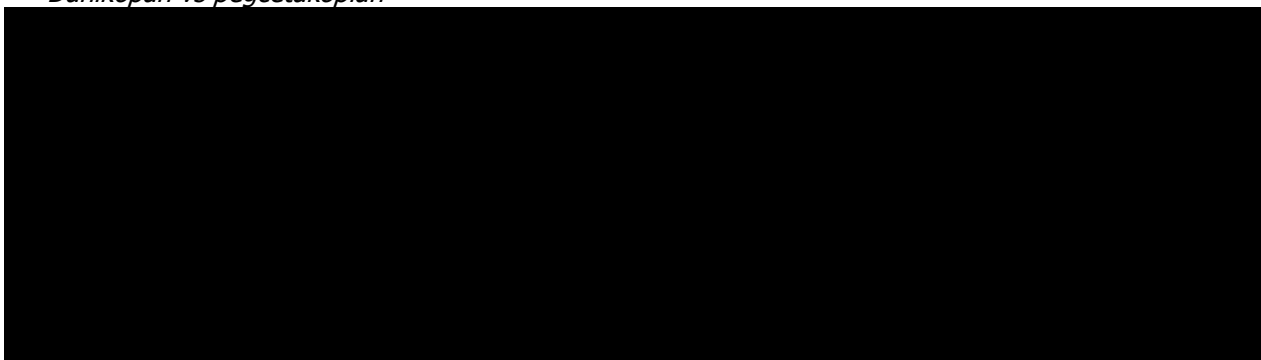
normy, wskazuje, że u wszystkich pacjentów utrzymywała się kontrola wewnątrznaczyniowej hemolizy, dzięki stosowanemu w obydwu grupach leczeniu inhibitorem C5 [1].

Należy podkreślić, że wyniki badań laboratoryjnych zostały poparte raportowanym przez pacjentów zmniejszeniem objawów zmęczenia (wynikającego z utrzymującej się niedokrwistości), w wyniku zastosowanego leczenia danikopanem. Obserwowana w grupie danikopanu zmiana w porównaniu z wartością wyjściową wyniku w skali oceny zmęczenia *FACIT-Fatigue* w 12. tygodniu była znacząca klinicznie (>5 punktów). Pacjenci raportowali też znaczącą poprawę jakości życia mierzoną poprawą w funkcjonowaniu fizycznym i społecznym oraz w ocenie zmęczenia mierzoną podskalami kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [1].

Danikopan zmniejszał też znamienne stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej oraz redukował odkładanie fragmentów C3 na erytrocytach PNH, w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych [1]. Efekty uzyskane dzięki włączeniu do terapii danikopanu utrzymywały się w 24. tygodniu leczenia, obserwowano w tym czasie wzrost poziomu hemoglobiny, utrzymanie odsetka pacjentów niewymagających przetoczeń krwi, zmniejszenie nasilenia zmęczenia i spadek liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, na poziomie porównywalnym do wartości obserwowanych w 12. tygodniu terapii [4], [5].

Wyniki uzyskane w badaniu III fazy zgodne są z raportowanymi wcześniej w badaniu fazy II, w którym danikopan włączono do leczenia 12. chorych z niepełną odpowiedzią na stosowaną terapię ekulizumabem (otrzymanie ≥ 1 transfuzji czerwonych krwinek w okresie 12 tygodni przed włączeniem do badania) [8]-[14]. Potwierdzają one długotrwałość (do 24. tygodnia) i znamienne względem wartości wyjściowych wzrost poziomu hemoglobiny, spadek liczby retikulocytów i zmniejszenie nasilenia zmęczenia, w wyniku dodania danikopanu do kontynuowanego leczenia inhibitorem C5. U pacjentów, u których włączono danikopan do terapii inhibitorem C5 obserwowano znamienne statystycznie spadek wartości rocznego wskaźnika transfuzji (z 5,23 do 0,22) i wskaźnika przetoczonych jednostek krwi (z 9,27 do 0,43) [8].

Danikopan vs pegcetakoplan



[REDACTED]

[REDACTED]

Należy jednak podkreślić, że dane z badania o akronimie PEGASUS [17] wykazały, że trwała kontrola hemolizy wewnątrznaczyniowej jest nieoptymalna w przypadku leczenia pegcetakoplanem. W ciągu 48 tygodni leczenia pegcetakoplanem u 24% pacjentów nastąpił przełom hemolityczny wymagający odstawienia leku, dostosowania dawki i/lub leczenia ratunkowego inhibitorami C5 [106], [107], [108]. Podczas gdy przełomy hemolityczne u pacjentów leczonych inhibitorami C5 rzadko związane są ze wzrostem poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) 5 x GGN, w przypadku leczenia pegcetakoplanem zdarzają się bardzo poważne przełomy ze wzrostem LDH przekraczającym GGN 10-15 razy, co potencjalnie jest zdarzeniem zagrażającym życiu. Konsekwencją tego był bardzo wysoki odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie pegcetakoplanem w okresie 48 tygodni (16% chorych) [107].

Ocena profilu bezpieczeństwa danikopan

Zdarzenia niepożądane towarzyszące terapii danikopanem występują zwykle w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego. W fazie randomizowanej badania klinicznego o akronimie ALPHA [1]-[7] nie raportowano zdarzeń niepożądanych stopnia 4 lub 5, a podczas trwania 12-tygodniowego, pierwszego okresu badania w żadnej z grup nie raportowano zgonu, zakażenia meningokokowego lub przerwania leczenia z powodu hemolizy [1]. W grupie leczonej danikopanem wystąpiły 2 przypadki hemolizy w ocenie badacza (żaden z nich nie był poważny), obydwa charakteryzowały się nasileniem

od łagodnego do umiarkowanego i ustąpiły bez zmiany dawki lub przetoczenia czerwonych krwinek (u obydwu pacjentów poziom dehydrogenazy mleczanowej wynosił 1,2 wartości górnej granicy normy). Obaj uczestnicy kontynuowali leczenie [1].

Najczęstsze działania niepożądane podczas leczenia danikopanem obejmują gorączkę (25,0%), ból głowy (19,8%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (11,5%) i bóle kończyn (11,5%) [19]. W badaniu o akronimie ALPHA [1]-[7] zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dotyczące wątroby zgłoszono odpowiednio u 12% i 8% pacjentów w grupach danikopanu i placebo, żadne z nich nie było poważne, a większość była przemijająca i bezobjawowa [1].

Podsumowując, włączenie danikopanu do terapii inhibitorem C5 jest dobrze tolerowane i bezpieczne, a stosowanie się do zaleceń medycznych w badaniu III fazy wynosiło >95%, wskazując, że stosowana terapia jest skuteczna i nie stanowi obciążenia dla pacjentów, **co wynika najprawdopodobniej z wygodnej, doustnej formy podania leku**. Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [24]-[25], [26], [27] są spójne z wynikami analizy klinicznej i wskazują na skuteczność stosowania danikopanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią. Jak do tej pory (wrzesień 2024) zastosowanie danikopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią nie stanowiło przedmiotu oceny AOTMiT i zarówno Rada Przejrzystości (RP) przy AOTMiT jak i Prezes AOTMiT nie wydali stanowisk/rekomendacji w tym zakresie [109]. Pegcetakoplan jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.96, w populacji chorych z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [97].

Danikopan jako terapia dodana pozwala niewielkiej grupie chorych doświadczającej klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej (EVH) podczas stosowania rawulizumabu/ ekulizumabu, na kontrolę EVH przy jednoczesnej kontynuacji stosowanej terapii inhibitorem C5. Należy podkreślić, że stosowanie inhibitorów C5 stanowi standard leczenia pacjentów z PNH, ponieważ zapewnia całkowitą i trwałą kontrolę hemolizy wewnątrznaczyniowej, co przekłada się na poprawę przeżycia chorych. Włączenie do terapii inhibitorem C5 danikopanu zapewnia inhibicję zarówno początkowego jak i końcowego etapu ścieżki aktywacji układu dopełniacza, co pozwala na lepszą kontrolę choroby. Terapia z zastosowaniem danikopanu zapewnia pacjentom z klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową poprawę jakości życia wynikającą z redukcji niedokrwistości i skutkującym z tego powodu zmniejszeniem konieczności przetoczeń krwi, jak również zmniejszeniem uczucia zmęczenia u chorych. Włączenie danikopanu do terapii powoduje poprawę w zakresie kluczowych punktów końcowych, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii łączonej z inhibitorem C5.

9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

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

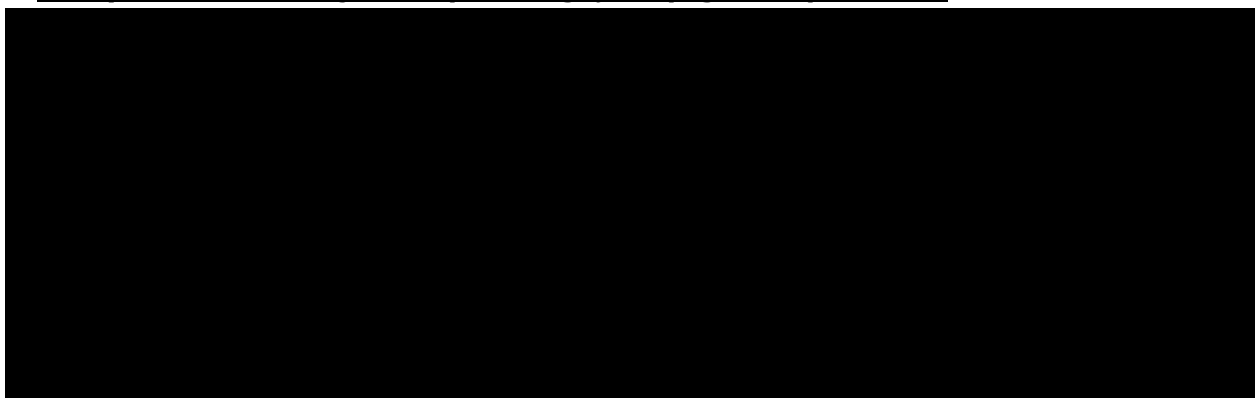
Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy klinicznej należą:

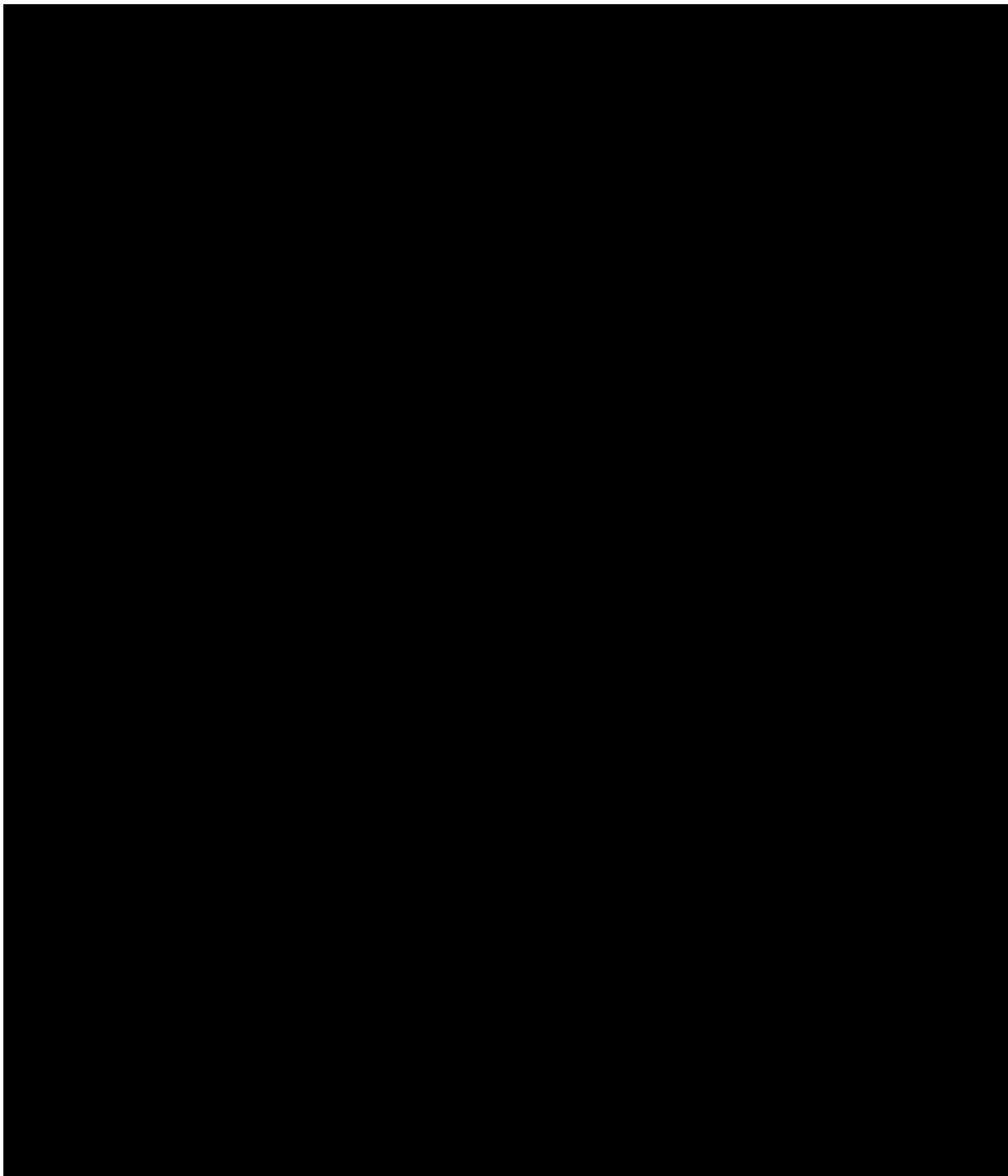
- brak badań randomizowanych jak również badań o niższej wiarygodności, pozwalających na bezpośrednie porównanie danikopanu z pegcetakoplanem, który stanowił główny komparator dla danikopanu stosowanego w analizowanym wskazaniu,
- niewielkie liczebności pacjentów włączonych do badań, co wynika z faktu, że analizowane wskazanie można zakwalifikować do grona chorób ultrarzadkich; należy zauważyć, że podobne ograniczenia występowały również w badaniach dla wszystkich komparatorów dla wnioskowanej interwencji.

Ograniczenia badania o akronimie ALPHA [1]-[7]:

- stosunkowo krótki okres leczenia i obserwacji wynoszący 12 tygodni, wyniki z dodatkowej fazy otwartej, które dotyczyły okresu leczenia i obserwacji wynoszącego 24 tygodnie opublikowane zostały dotychczas jedynie w postaci abstraktów,
- u niektórych pacjentów dawkowanie inhibitorów C5 różniło się nieco od zalecanego: ekulizumab stosowany był u niektórych chorych w dawce wyższej od zalecanych 900 mg, natomiast rawulizumab w mógł być również podawany częściej niż co 8 zalecanych tygodni.

Ograniczenia porównania pośredniego (MAIC) przeprowadzonego w celu porównania efektywności klinicznej danikopanu względem pegcetakoplanu [18]





Ograniczenia badania Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14]

- badanie jednoramienne, przeprowadzone na bardzo niewielkiej grupie chorych (N=12),
- pacjenci mogli rozpocząć leczenie od dawki niższej niż zalecana w ChPL Voydeya® [19] (od 100 mg zamiast od zalecanych 150 mg), było to jednak związane z faktem, że badanie miało na celu ustalenie optymalnego dawkowania danikopanu w analizowanym wskazaniu,
- w badaniu nie podano okresu trwania fazy przedłużonej badania,

- do badania włączono 2 chorych, niespełniających predefiniowanych kryteriów włączenia dotyczących wieku (zakładano kwalifikację pacjentów w wieku 18-65, włączono 2 chorych w wieku 67 i 72 lat),
- 3 chorych w badaniu leczonych było wyższą od zalecanej dawką ekulizumabu (1200 mg/ 1500 mg co 14 dni zamiast dawki 900 mg), co jednak zgodne było z predefiniowanymi kryteriami zakwalifikowania do badania.

Ograniczenia badania Füreder i wsp. 2024 [15]

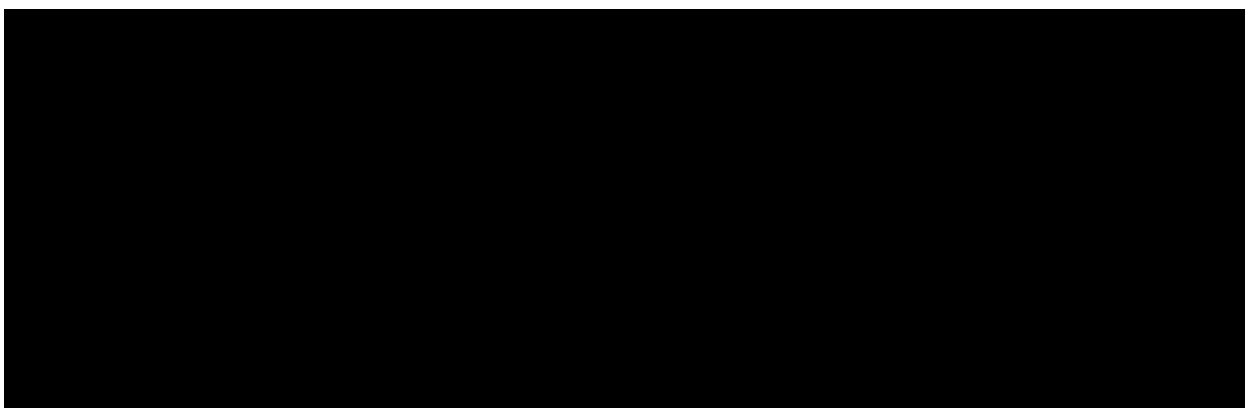
- opis jedynie dwóch pacjentek leczonych wnioskowaną interwencją stosowaną wraz z rawulizumabem;
- relatywnie krótki czas leczenia danikopanem (13 i 19 tygodni);
- obie pacjentki jednocześnie miały inne schorzenia współistniejące: zespół mielodysplastyczny i zespół Budda-Chiariego.

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

10. WNIOSKI KOŃCOWE

- I. Inhibitory C5 układu dopełniacza odgrywają kluczową rolę w leczeniu pacjentów z PNH, w tym przede wszystkim poprawie przeżycia pacjentów i ograniczenia występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych związanych z hemolizą wewnątrznacyniową. Jednocześnie u niewielkiej grupy pacjentów z PNH pomimo kontroli hemolizy wewnątrznacyniowej za pomocą inhibitora C5 może utrzymywać się klinicznie istotna hemoliza zewnątrznacyniowa, charakteryzująca się utrzymującą się anemią i koniecznością transfuzji krwi.
- II. W związku z powyższym istnieje pilna potrzeba dostępu alternatywnych terapii dla pacjentów z PNH doświadczających klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznacyniowej, które pozwolą na efektywne leczenie pełnego spektrum choroby, to jest zarówno hemolizy wewnątrz- jak i zewnątrznacyniowej. **Odpowiedzią na wskazaną niezaspokojoną potrzebę medyczną jest terapia skojarzona danikopanem z inhibitorem C5 układu dopełniacza, która zapewnia kontrolę zarówno IVH, jak i EVH.**
- III. Danikopan jest skuteczną opcją terapeutyczną dla niewielkiej liczby pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, doświadczających resztkowej niedokrwistości hemolitycznej, pomimo stosowanego leczenia inhibitorem C5.
- IV. Połączenie terapii inhibitorem C5 (rawulizumabem lub ekulizumabem), stanowiącej standard leczenia pacjentów z PNH z terapią danikopanem, zapewnia hamowanie zarówno końcowego jak i początkowego etapu ścieżki aktywacji układu dopełniacza, co warunkuje kompleksową inhibicję procesów prowadzących do niedokrwistości w przebiegu PNH.
- V. Wyniki kluczowego badania III fazy wskazują, że u pacjentów z klinicznie istotną hemolizą zewnątrznacyniową występującą pomimo stosowanego leczenia inhibitorem C5, włączenie do terapii danikopanu prowadzi do znamienego statystycznie i klinicznie wzrostu poziomu hemoglobiny, skutkującego zmniejszeniem nasilenia zmęczenia pacjentów, redukcją konieczności przetoczeń krwi i związaną z tym poprawą jakości życia.
- VI. Obserwowane wyniki są trwałe - korzyści kliniczne uzyskane do 12. tygodnia utrzymywały się również w 24. tygodniu terapii, a stosowana terapia skojarzona charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa i była dobrze tolerowana przez pacjentów.

- VII.** Wyniki badania II fazy potwierdzają efekty uzyskane w badaniu randomizowanym , wskazujące na wzrost stężenia hemoglobiny, spadek liczby retikulocytów, zmniejszenie nasilenia zmęczenia i redukcję konieczności transfuzji, w wyniku 24-tygodniowej terapii danikopanem, dodanym do stosowanego w stabilnej dawce ekulizumabu.
- VIII.** Analiza bezpieczeństwa wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa danikopanu dodanego do leczenia inhibitorem C5, a najczęstsze zdarzenia niepożądane towarzyszące tej terapii obejmują gorączkę, ból głowy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bóle kończyn.



- X.** Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z wynikami analizy klinicznej i wskazują na efektywność stosowania danikopanu w niewielkiej grupie pacjentów, u których pomimo prowadzonego leczenia inhibitorem C5 utrzymuje się resztkowa niedokrwistość hemolityczna, mogąca prowadzić do konieczności przetoczeń krwi u chorych.

11. BIBLIOGRAFIA

A. Badanie pierwotne

Badanie o akronimie ALPHA

- [1] Lee JW, Griffin M, Kim S i wsp. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023; 10(12):955-965.
- [2] Kulasekararaj A, Risitano A, Lee JW i wsp. Phase 3 study of danicopan, an oral complement factor d inhibitor, as add-on therapy to a C5 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with clinically evident extravascular hemolysis. *Blood.* 2020; 136(SUPPL 1):6-7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118700177>, wrzesień 2024.
- [3] Lee JW, Griffin M, Kim S i wsp. Patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and clinically significant extravascular hemolysis on ravulizumab/eculizumab showed hemoglobin response superiority with add-on danicopan vs placebo. *Hemasphere.* 2023; 7(Suppl):e777903c.
- [4] Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek CI i wsp. Danicopan As Add-on Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis: phase 3 Long-Term Data. *Blood.* 2023; 142:576. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/576/503968/Danicopan-As-Add-on-Therapy-to-Ravulizumab-or>, wrzesień 2024.
- [5] Piatek CI, Lee JW, Griffin M i wsp. Patient-Reported Outcomes: danicopan As Add-on Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis. *Blood.* 2023; 142:1346. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/1346/499268/Patient-Reported-Outcomes-Danicopan-As-Add-on>, wrzesień 2024.
- [6] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04469465>, wrzesień 2024.
- [7] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003829-18/PL>, wrzesień 2024.

Badanie o akronimie ACH471-101

- [8] Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP i wsp. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood.* 2021; 138(20):1928-1938.
- [9] Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP i wsp. Phase 2 Study of Danicopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with an inadequate Response to Eculizumab. Poster presentation at the 61st annual meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, USA, 9 December 2019.
- [10] Kulasekararaj A, Risitano AM, Maciejewski JP i wsp. A phase 2 open-label study of danicopan (ACH-0144471) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) who have an inadequate response to eculizumab monotherapy. *Blood.* 2019; 134(suppl. 1):3514. https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/3514/428377/A-Phase-2-Open-Label-Study-of-Danicopan-ACH, wrzesień 2024.
- [11] Kulasekararaj A, Risitano A, Maciejewski J i wsp. A phase 2 open-label study of danicopan (ACH-0144471) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who have an inadequate response to eculizumab monotherapy. *British Journal of Haematology.* 2020; 189(suppl.1):13-14.
- [12] Kulasekararaj A, Risitano A, Maciejewski J i wsp. Effects of oral, factor D inhibitor danicopan on transfusion rates in transfusion dependent paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with a sub-optimal response to eculizumab: Phase 2 study. *HemaSphere.* 2020;4(suppl. 1):385-386.
- [13] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03472885>, wrzesień 2024.
- [14] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003526-16/GB>, wrzesień 2024.

Opis dwóch przypadków

- [15] Füreder W, Valent P. Stable responses to danicopan as add-on to ravulizumab in two patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol.* 2024 Aug;103(8):3235-3238. doi: 10.1007/s00277-024-05858-x. Epub 2024 Jun 26.

Badanie o akronimie PEGASUS

- [16] 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.

B. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

- [19] Charakterystyka Produktu Leczniczego Voydeya®. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/voydeya-epar-product-information_pl.pdf
- [20] https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-summary-positive-opinion-voydeya_en.pdf, wrzesień 2024.
- [21] EPAR streszczenie https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/voydeya-epar-medicine-overview_pl.pdf
- [22] RMP https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/voydeya-epar-risk-management-plan_en.pdf
- [23] FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/218037Orig1s000Lbl.pdf

C. Przeglądy systematyczne i raporty HTA włączone

- [24] Syed S, Khan R, Khurram F i wsp. Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction. *SAGE Open Med*. 2023; 11:20503121231181267.
- [25] Syed S, Khan R, Khurram F i wsp. Treatment of Eculizumab Refractory Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review about Current Treatment Options and Future Direction. *Am J Hematol*. 2022; 97(suppl. 3):S36-S37.
- [26] Frieri C, de Latour RP, De Fontbrune FS i wsp. Emerging drugs for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2022; 27(1):33-43.
- [27] ICER 2024. Fahim SM, Makam AN, MD, Suh K i wsp. Iptacopan and danicopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024 Jun; 30(6): 618–623/ Makam AN, Suh K, Fahim SM, Carlson JJ i wsp. Iptacopan and Danicopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, March 13, 2024. https://icer.org/wp-content/uploads/2024/03/PNH_Final-Report_For-Publication_03132024.pdf, wrzesień 2024

D. Badania w toku

- [28] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05389449>, wrzesień 2024.
- [29] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-004253-22/PL>, wrzesień 2024.
- [30] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05982938>, wrzesień 2024.

E. Opracowania wtórne wykluczone

- [31] Ardisino G, Capone V, Tedeschi S i wsp. Complement System as a New Target for Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Related Thrombotic Microangiopathy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(7):845.
- [32] Nezhad PR, Riihilä P, Knuutila JS i wsp. Complement Factor D Is a Novel Biomarker and Putative Therapeutic Target in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(2):305.
- [33] Begum F, Khan N, Boisclair S i wsp. Complement Inhibitors in the Management of Complement-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Am J Ther*. 2023; 30(3):209-219.
- [34] Fattizzo B, Motta I i wsp. Rise of the planet of rare anemias: An update on emerging treatment strategies *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 9;9:1097426.
- [35] Mastellos DC, Reis ES, Yancopoulou D i wsp. Expanding Complement Therapeutics for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Semin Hematol*. 2018; 55(3):167-175.
- [36] Risitano AM, Marotta S, Ricci P i wsp. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019.14;10:1157.
- [37] Wiles JA, Galvan MG, Podos SD i wsp. Discovery and Development of the Oral Complement Factor D Inhibitor Danicopan (ACH-4471). *Curr Med Chem*. 2020; 27(25):4165-4180.

- [38] Luzzatto L, Karadimitris A i wsp. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): novel therapies for an ancient disease. *Br J Haematol.* 2020; 191(4):579-586.
- [39] Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN i wsp. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med.* 2022; 17(13):327-335.
- [40] de Latour RP, Hosokawa K, Risitano AM i wsp. Hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 20 years of medical progress. *Semin Hematol.* 2022; 59(1):38-46.
- [41] Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E i wsp. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target *Immunol Rev.* 2023; 313(1):262-278.
- [42] Kulasekararaj AG, Kuter DJ, Griffin M i wsp. Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differences between terminal and proximal complement inhibition. *Blood Rev.* 2023; 59:101041.
- [43] Kulasekararaj AG, Lazana I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where are we going *Am J Hematol.* 2023; 98(suppl 4):S33-S43.
- [44] Bortolotti M, Barcellini W, Fattizzo B i wsp. Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders. *Eur J Haematol.* 2023; 111(3):326-336.

F. Badania pierwotne wykluczone

- [45] Aradottir SS, Kristoffersson AC, Roumenina LT i wsp. Factor D Inhibition Blocks Complement Activation Induced by Mutant Factor B Associated With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Front Immunol.* 2021; 12:690821.
- [46] Podos SD, Trachtman H, Appel GB i wsp. Baseline Clinical Characteristics and Complement Biomarkers of Patients with C3 Glomerulopathy Enrolled in Two Phase 2 Studies Investigating the Factor D Inhibitor Danicopan. *Am J Nephrol.* 2022; 53(10):675-686.
- [47] Nester C, Appel GB, Bomback AS i wsp. Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies. *Am J Nephrol.* 2022;53(10):687-700.
- [48] Nester C, Podos S, Hogan J i wsp. Clinical and biomarker characteristics of patients with C3G or IC-MPGN enrolled in two phase II studies investigating the factor d inhibitor danicopan. *Nephrol dial transpl.* 2021;36(SUPPL 1):149.
- [49] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03459443>, wrzesień 2024.
- [50] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03369236>, wrzesień 2024.
- [51] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03124368>, wrzesień 2024.
- [52] <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04889677>, wrzesień 2024.
- [53] <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04889690>, wrzesień 2024.
- [54] <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04940559>, wrzesień 2024.
- [55] <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04709094>, wrzesień 2024.
- [56] <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05016206>, wrzesień 2024.
- [57] <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04451434>, wrzesień 2024.
- [58] <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04609696>, wrzesień 2024.
- [59] <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04551599>, wrzesień 2024.
- [60] <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02439901/full>, wrzesień 2024.
- [61] <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02432565/full>, wrzesień 2024.
- [62] Ellis-Pegler RB, Schwabe C, Ajari I i wsp. An orally administered small molecule factor d inhibitor (ACH-4471) for treatment of PNH and complement diseases: preliminary phase 1 results in healthy volunteers. *Haematologica.* 2016; 101:416.
- [63] <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05019521>, wrzesień 2024.
- [64] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03555539>, wrzesień 2024.
- [65] Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW i wsp. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2021; 106(12):3188-3197.

- [66] Risitano A, Kulasekararaj A, Lee JW i wsp. A phase 2 open-label proof of concept study of the oral, small molecule factor D inhibitor, ACH-4471, in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Haematologica*. 2019; 104: suppl.2(4).
- [67] Risitano AM, Lee JW, Notaro R i wsp. Mechanistic evaluation of efficacy using biomarkers of the oral, small molecule factor d inhibitor, danicopan (ACH-4471), in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2019; 134 (suppl. 1):2226.
- [68] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03053102>, wrzesień 2024.
- [69] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03181633>, wrzesień 2024.
- [70] Yuan X, Gavrilaki E, Thanassi JA i wsp. Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*. 2017; 102(3):466-475.
- [71] Patel D, Thanassi JA, Yang G i wsp. In vitro combination studies of ACH-4471 with eculizumab to assess a potential "switch" treatment approach for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2017; 130(suppl 1).
- [72] Marano L, Ricci P, Frieri C i wsp. Complement Biomarkers for Tracking Breakthrough Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients Treated with Last-Generation Complement Inhibitors. *Blood*. 2022;140(suppl. 1):5797-5798.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [73] Wytyczne AOTMiT; https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, wrzesień 2024.
- [74] Wytyczne Cochrane Collaboration, <https://www.cochrane.org/>, wrzesień 2024.
- [75] Proponowany program lekowy „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.
- [76] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.>, wrzesień 2024.
- [77] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [78] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://eli.gov.pl/api/acts/DU/2023/2345/text.pdf>, wrzesień 2024.
- [79] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla danikopanu opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [80] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt*. 2008.
- [81] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [82] Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP i wsp. Comparative Effectiveness Without Head-to-Head Trials A Method for Matching-Adjusted Indirect Comparisons Applied to Psoriasis Treatment with Adalimumab or Etanercept. *Pharmacoecon*. 2010; 28:935-945.
- [83] Jackson D, Rhodes K, Ouwens M. Alternative weighting schemes when performing matching-adjusted indirect comparisons. *Res Synth Met*. 2020; 12(3):333-346.
- [84] Piekarska A, Lewandowski K. Nocna napadowa hemoglobinuria — aktualny stan wiedzy, diagnostyka, dostępne terapie i perspektywy na przyszłość. *Hematologia*. 2020; 11(1): 30–44.
- [85] AWA dla Ultomiris
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/AWA/2022%2010%2026%20OT%20AWA%20Ultomiris%20PNH%20BIP_REOPTR.pdf, wrzesień 2024.
- [86] Modern Healthcare Institute. Raport. Sytuacja chorych na nocną napadową hemoglobinurię w Polsce. Warszawa, 2023.
<https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2023/06/04-raport-pnh-podglad.pdf>, wrzesień 2024.
- [87] Hill A, DeZern AE, Kinoshita T I wsp. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3(1):1-14.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7879566/pdf/nihms-1572557.pdf>, wrzesień 2024.

- [88] Shammo J, Gajra A, Patel Y i wsp. Low Rate of Clinically Evident Extravascular Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with a Complement C5 Inhibitor: Results from a Large, Multicenter, US Real-World Study. *J Blood Med.* 2022; 13:425-437. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9380823/pdf/jbm-13-425.pdf>, wrzesień 2024.
- [89] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014 Oct;124(18):2804-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215311/>, wrzesień 2024.
- [90] Risitano AM, Marotta S, Ricci P i wsp. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019; 10:1157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587878/pdf/fimmu-10-01157.pdf>, wrzesień 2024.
- [91] Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI i wsp. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol.* 2018; 101(1):3-11.
- [92] Portal Orphanet [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=21&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria&title=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=21&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria&title=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&search=Disease_Search_Simple), wrzesień 2024.
- [93] Lee JW, Jang JH, Kim JS i wsp. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol.* 2013; 97(6):749-757.
- [94] Kulasekararaj AG, Brodsky RA, Nishimura JI i wsp. The importance of terminal complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ther Adv Hematol.* 2022; 13:20406207221091046. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9160915/pdf/10.1177_20406207221091046.pdf, wrzesień 2024.
- [95] Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST i wsp. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood.* 2019; 133(6):540-549. <https://ashpublications.org/blood/article/133/6/540/260562/Ravulizumab-ALXN1210-vs-eculizumab-in-C5-inhibitor>, wrzesień 2024.
- [96] Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH i wsp. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 2023 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>, wrzesień 2024.
- [97] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. wraz ze sprostowaniem <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>, wrzesień 2024.
- [98] Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, i wsp. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol.* 2019; 102: 36-52.
- [99] Cançado RD, da Silva Araújo A, Freire Sandes A i wsp. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021; 43(3): 341–348.
- [100] AWA dla Aspaveli https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/145/AWA/2023%2003%2022%20OT%20AWA%20Aspaveli%20MZ%207690%20BIP%20REOPTR.pdf, wrzesień 2024.
- [101] ChPL Aspaveli https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_pl.pdf, wrzesień 2024.
- [102] Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016(1):208-216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142517/pdf/bloodbook-2016-208.pdf>, wrzesień 2024.

- [103] Dingli D, Matos JE, Lehrhapt K i wsp. Clinical Burden of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Among Patients Receiving C5 Inhibitors in the United States. *Blood*. 2020; 136:2. <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/2/473148/Clinical-Burden-of-Paroxysmal-Nocturnal>, wrzesień.
- [104] Dingli D, maros JE, Lehaupt K i wsp. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Annals of Hematology*. 2022; 101:251–263. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8720163/pdf/277_2021_Article_4715.pdf, wrzesień 2024.
- [105] Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E i wsp. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. *Immunol Rev*. 2023; 313(1):262-278. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10087358/pdf/IMR-313-262.pdf>, wrzesień 2024.
- [106] Gerber GF, Brodsky RA. Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2022; 139(23):3361-3365. <https://ashpublications.org/blood/article/139/23/3361/484521/Pegcetacoplan-for-paroxysmal-nocturnal>, wrzesień 2024.
- [107] de Latour RP, Szer J, Weitz IC i wsp. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2022;9(9):e648-e659.
- [108] Apellis Pharmaceuticals Inc. EMPAVELI™ (pegcetacoplan) prescribing information. Waltham, MA: U.S. Food and Drug Administration; Feb 2023.
- [109] BIP AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/>, wrzesień 2024.
- [110] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, wrzesień 2024.
- [111] https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en, wrzesień 2024.
- [112] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>, wrzesień 2024.
- [113] UCHWAŁA Nr 5/2024/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 26 marca 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.

12. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla danikopanu (stan na wrzesień 2024) [97].....	37
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.	40
Tabela 3. Opis metodyki badania o akronimie ALPHA [1]-[7].....	46
Tabela 4. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].	47
Tabela 5. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].	48
Tabela 6. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].	49
Tabela 7. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].	50
Tabela 8. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].	52
Tabela 9. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].	53
Tabela 10. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - wyniki 24-tygodniowego okresu badania [4].	55
Tabela 11. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [5].	56
Tabela 12. Profil bezpieczeństwa danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].	58
Tabela 13. Profil bezpieczeństwa danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrążyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1].	60
Tabela 14. Porównanie badań RCT o akronimach ALPHA (danikopan) [1]-[7] i PEGASUS (pegcetakoplan) [16].	62
Tabela 15. Kryteria włączenia/ wykluczenia z badań RCT o akronimach ALPHA (danikopan) [1]-[7] i PEGASUS (pegcetakoplan) [16].	63
Tabela 16. Rozkład wag skorygowanego porównania pośredniego (MAIC) [17].	66
Tabela 17. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - niezakotwiczone [17].	67

Tabela 18. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - zakotwiczone [17].	67
Tabela 19. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - niezakotwiczone [17].	68
Tabela 20. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - zakotwiczone [17].	68
Tabela 21. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - niezakotwiczone [17].	69
Tabela 22. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - zakotwiczone [17].	69
Tabela 23. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - niezakotwiczone [17].	70
Tabela 24. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - zakotwiczone [17].	70
Tabela 25. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - niezakotwiczone [17].	71
Tabela 26. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - zakotwiczone [17].	71
Tabela 27. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) - skorygowane porównanie pośrednie (MAIC) - niezakotwiczone [17].	73
Tabela 28. Opis metodyki badania o Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14].	74
Tabela 29. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].	76
Tabela 30. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].	76
Tabela 31. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].	77
Tabela 32. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].	77
Tabela 33. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].	77
Tabela 34. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [12].	78
Tabela 35. Skuteczność danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [11].	78
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa danikopanu w terapii skojarzonej z ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [8].	79

Tabela 37. Wyniki z zakresu skuteczności podczas stosowania danikopanu dodanego do rawulizumabu u pacjentki I z PNH [15].	81
Tabela 38. Wyniki z zakresu skuteczności podczas stosowania danikopanu dodanego do rawulizumabu u pacjentki II z PNH [15].	83
Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) w analizowanym wskazaniu.	113
Tabela 37. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących zastosowania danikopanu jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna (data ostatniego wyszukiwania: 9.09.2024 roku).	114
Tabela 38. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących zastosowania danikopanu jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna (data ostatniego wyszukiwania: 9.09.2024 roku).	115
Tabela 39. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	119
Tabela 40. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem/ekulizumabem lub pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).	120
Tabela 41. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie ALPHA [1]-[7], na podstawie danych z referencji [1] - pierwszy okres badania i danych z referencji [4] - drugi okres badania.	127
Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie PEGASUS [15].	129
Tabela 43. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Kulasekararaj i wsp. 2021 [8]-[14] - wyjściowa oraz zmiana wyników dla poszczególnych pacjentów w 12. i 24. tygodniu badania - na podstawie danych z referencji [8].	130
Tabela 44. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Kulasekararaj i wsp. 2021 [8]-[14] - wyjściowa oraz zmiana wyników dla poszczególnych pacjentów w 12. i 24. tygodniu badania - na podstawie danych z referencji [8] - cd.	131
Tabela 45. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Kulasekararaj i wsp. 2021 [8]-[14] - wyjściowa oraz zmiana wyników dla poszczególnych pacjentów w 12. i 24. tygodniu badania - na podstawie danych z referencji [8] - cd.	131
Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Füeder i wsp. 2024 [15].	132
Tabela 46. Charakterystyka demograficzna pacjentów w badaniach o akronimach ALPHA (danikopan), PEGASUS (pegcetakoplan) i skorygowana populacja z badania ALPHA [16].	132
Tabela 47. Charakterystyka badań klinicznych będących w toku, dotyczących zastosowania danikopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).	134
Tabela 48. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [18].	136
Tabela 49. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania danikopanu stosowanego w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).	145
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: o akronimach ALPHA [1]-[7] i PEGASUS [15].	148
Tabela 51. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	150
Tabela 52. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	151
Tabela 53. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	156
Tabela 54. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	158
Tabela 55. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [72].	158

Tabela 56. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [105].	159
Tabela 57. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	159
Tabela 58. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [76].	160
Tabela 59. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	163

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®) stosowanego wraz z inhibitorem C5 w leczeniu pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią i resztkową niedokrwistością hemolityczną.	117
--	-----

13. ANEKS

13.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) wskazanego jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [73] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [78]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (■■■■■■■■■■), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej - ■■■■■■■■■■). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9 września 2024 roku, a przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony.

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

13.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących danikopan (produkt leczniczy Voydeya®, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) wskazanego jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.

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

W strategii wyszukiwania, ze względu na niewielką liczbę wyników podczas przeszukania baz danych, ograniczono się do zastosowania słów kluczowych dla wnioskowanej interwencji - badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas szerokiego wyszukiwania badań dla danikopan zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem komparatora i punktów końcowych.

Tabela 39. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Voydeya® (danikopan) w analizowanym wskazaniu.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Nie stosowano ograniczeń do słów kluczowych dla populacji - badania uwzględniające wnioskowaną populację wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
AND	
Interwencja wnioskowana: danikopan (produkt leczniczy Voydeya®)	<i>Voydeya OR danicopan OR ACH-0144471 OR ACH-4471</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) - pegcetakoplan lub placebo	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metody badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed i Embase: Humans.</i>
Metody badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed i Embase: Humans.</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 40. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania danikopanu jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna (data ostatniego wyszukiwania: 9.09.2024 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ² (all fields)	Cochrane ³ #
Interwencja wnioskowana - danikopan - opracowania wtórne i badania pierwotne				
#1	Voydeya ^{1, 2, 3}	1	3	0
#2	danicopan ^{1, 2, 3}	23	121	20
#3	ACH-0144471 OR ACH-4471 ^{1, 3} ₂	26	46	13
#4	#1 OR #2 OR #3	26	126	25
# 5	#4*	18	117	-
# 6	#5^	17	116	-

* Zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych: baza PubMed i Embase = Humans.

^język: English, Polish.

baza Cochrane: Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa danikopanu stosowanego w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w porównaniu do placebo dodanego do leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem (badanie o akronimie ALPHA [1]-[7]) a także badanie o niższej wiarygodności.

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

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż Medline, Embase i Cochrane) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania danikopanu. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych następujących organizacji: The European Hematology Association (EHA) i American Society of Hematology (ASH). Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących zastosowania danikopanu jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna (data ostatniego wyszukiwania: 9.09.2024 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>danicopan</i>	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>danicopan</i>	0
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>danicopan</i>	2
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>danicopan</i>	9
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>danicopan</i>	7
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>danicopan</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>danicopan</i>	2
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>danicopan</i>	1
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>danicopan</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>danicopan</i>	1
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>danicopan</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>danicopan</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#1	<i>danicopan</i>	0
	#3	<i>Voydeya</i>	0
Badania pierwotne			
Trip database https://www.tripdatabase.com/	#1	<i>danicopan</i>	35
Clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	#1	<i>danicopan</i>	27
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu/	#1	<i>danicopan</i>	5
<i>The European Hematology Association (EHA)</i> https://ehaweb.org/	#1	<i>danicopan</i>	1
<i>American Society of Hematology</i> https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting	#1	<i>danicopan</i>	4

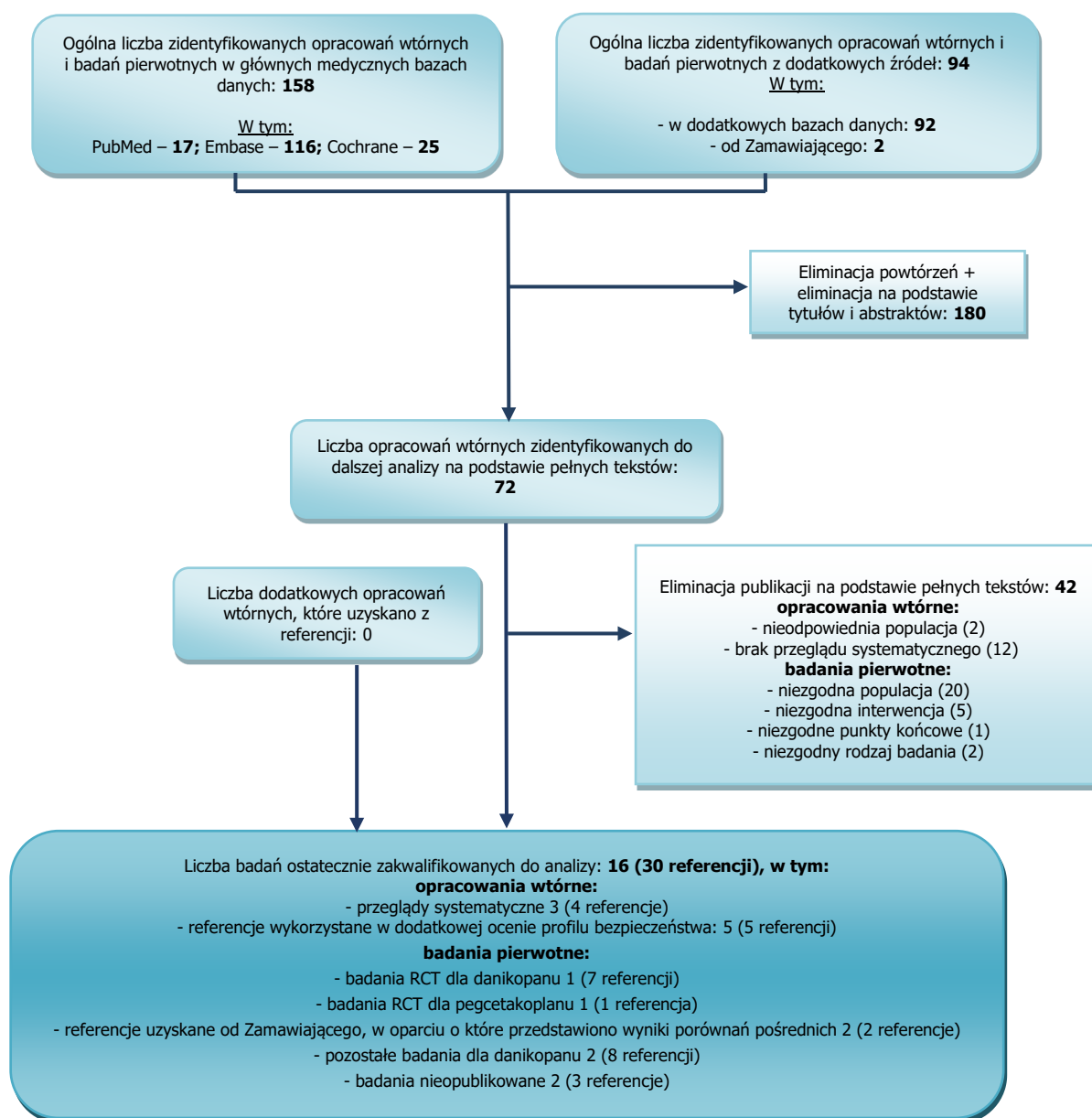
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

13.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) przeanalizowanych pod kątem zawarcia danych dotyczących efektywności klinicznej danikopanu, w rozpatrywanej populacji pacjentów z resztkową niedokrwistością hemolityczną pomimo stosowania inhibitora C5. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także

publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych - danikopan



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®) stosowanego wraz z inhibitorem C5 w leczeniu pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią i resztkową niedokrwistością hemolityczną.

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

- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa danikopanu: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Voydeya® [19], podsumowanie opinii wydanej przez CHMP [20], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu Voydeya® (danikopan) [21], Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu Voydeya® (danikopan) [22] oraz ulotki dla pacjentów dołączonej do produktu Voydeya® (danikopan) [23] wydanej przez FDA,
- 3 opracowania wtórne [24]-[25], [26], [27],
- 1. badanie RCT o akronimie ALPHA [1]-[7], oceniające efektywność kliniczną danikopanu dodanego do terapii inhibitorem C5 w bezpośrednim porównaniu do placebo w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrążyniową,
- 1. badanie RCT o akronimie PEGASUS [16], oceniające efektywność kliniczną pegcetakoplanu w bezpośrednim porównaniu do ekulizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH i resztkową niedokrwistością hemolityczną,
- 2 opracowania otrzymane od Zamawiającego [17], [18], w oparciu o które przedstawiono wyniki skorygowanych porównań pośrednich pozwalających na ocenę efektywności klinicznej danikopanu dodanego do terapii inhibitorem C5 względem pegcetakoplanu (badanie ALPHA vs PEGASUS),
- badanie jednoramienne, w którym oceniano efektywność kliniczną danikopanu dodanego do leczenia ekulizumabem [8]-[14],
- opis dwóch przypadków w którym oceniano efektywność kliniczną danikopanu dodanego do leczenia rawulizumabem [15];
- 2 badania nieopublikowane [28]-[29], [30].

13.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

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

Tabela 42. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
Wykluczone opracowania wtórne		
P (populacja)	Brak włączenia pacjentów z PNH	[31], [32]
S (rodzaj badania)	Opracowania bez przeglądu systematycznego	[33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44]
Wykluczone badania pierwotne		
P (populacja)	Brak włączenia pacjentów z PNH - włączono pacjentów z glomerulopatiami	[45], [46], [47], [48], [49], [50], [51]
	Brak włączenia pacjentów z PNH - włączono zdrowych ochotników	[52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62]
	Brak włączenia pacjentów z PNH - włączono pacjentów z degeneracją plamki żółtej	[63]
	Brak włączenia pacjentów z PNH - włączano pacjentów z nieprawidłową funkcją wątroby/ zdrowych ochotników	[64]
I (interwencja)	Danikopan stosowany w monoterapii, u pacjentów wcześniej nieleczonych	[65]-[69]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)	Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych	[72]
S (rodzaj badania)	Badania prowadzone w warunkach <i>in vitro</i>	[70], [71]

PNH - ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*; nocna napadowa hemoglobinuria.

13.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [19].

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



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

Tabela 43. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem/ ekulizumabem lub pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie ALPHA [1]-[7]	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (62 ośrodki w 18 krajach, w tym w Polsce), randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>). Dodatkowo, po fazie randomizowanej pacjenci mogli uczestniczyć w fazach przedłużonych. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z abstraktów konferencyjnych. <u>Czas trwania badania:</u>	Dorośli pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrwiniową (EVH), N=86. <u>Grupa badana:</u> danikopan podawany doustnie w dawce 150 mg 3 x na dobę (zwiększenie dawki do 200 mg 3 x na dobę było dozwolone po decyzji badacza uwzględniającej odpowiedź kliniczną, w zdefiniowanych w protokole punktach czasowych - tydzień 6., 12. i 18.), jako terapia dodana do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu, N=49 (N=42 uwzględnionych we wstępnie określonej analizie).	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni w fazie podwójnie zamaskowanej, kolejne 12 tygodni w fazie otwartej badania, do 2 lat w fazie przedłużonej.	Do badania zrandomizowano 73 pacjentów. <u>Zgodnie z protokołem, wstępnie określona analiza obejmowała 63 pierwszych zrandomizowanych pacjentów.</u> Dziesięciu kolejnych zrandomizowanych pacjentów zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa. Spośród pierwszych zrandomizowanych 63 pacjentów, 1 pacjent w każdej z grup przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.	<u>Główny punkt końcowy</u> - zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) od wartości wyjściowej do 12. tygodnia. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> <u>skuteczność:</u> - odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 12. tygodniu w przypadku, gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń, - odsetek pacjentów, którzy uniknęli przetoczenia do 12. tygodnia, - zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i> w 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową, - zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów w	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrwiniową (definiowaną jako stężenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl i bezwzględna liczba retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$), - stosowanie rawulizumabu lub ekulizumabu przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania w zatwierdzonej dawce i bez zmiany przepisanej dawki przez co najmniej 24 tygodnie poprzedzające 1. dzień badania, - liczba płytek krwi co najmniej 30 000 na μl bez transfuzji płytek krwi i bezwzględna liczba neutrofili wynosząca co najmniej 500 na μl, - pacjentki w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na stosowanie metody antykoncepcji od daty podpisania świadomej zgody na udział w badaniu, do podania ostatniej dawki leku oraz uzyskać ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas badania przesiewowego i ujemny wynik testu ciążowego z moczu w 1. dniu badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - historia przeszczepu

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	od grudnia 2020 roku do grudnia 2023, randomizacja od grudnia 2020 do sierpnia 2022. <i>Sponsor: Alexion, AstraZeneca Rare Disease.</i> <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów z wyjątkiem wysokiego w stosunku do zaślepienia uczestników i personelu medycznego.	<u>Grupa kontrolna:</u> placebo dodane do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu, N=24 (N=21 uwzględnionych we wstępnie określonej analizie). Po randomizowanej fazie badania trwającej 12 tygodni (1. okres badania), pacjenci z grupy kontrolnej byli przedstawiani na podawanie danikopan (dodanego do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu), pacjenci z grupy badanej kontynuowali leczenie - 2 okres badania - faza otwarta). Po zakończeniu 24-tygodniowego okresu 1 + 2, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej, w której kontynuowali stosowanie danikopan dodanego do leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem (do 2 lat terapii).			12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych, - odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 24. tygodniu w przypadku, gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń, - zmiana liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych i zmiana liczby przypadków transfuzji w 12. i 24. tygodniu, - zmiana stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w 12. tygodniu względem wartości początkowej, - wielkość klonu krwinek czerwonych PNH w 12. tygodniu, - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w odkładaniu się fragmentów C3 na erytrocytach PNH w 12. tygodniu, - zmiana poziomu dehydrogenazy młecznowej w 12. tygodniu względem wartości początkowej,	narządów (np. serca, płuca, nerki, wątroby) lub przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, - historia lub obecność istotnych chorób współistniejących, - niedokrwistość aplastyczna lub inna niewydolność szpiku kostnego wymagająca przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych lub innych terapii (tj. globuliny lub leków immunosupresyjnych), - znany lub podejrzewany niedobór dopełniacza, - znane podłoże zaburzeń krwawienia (np. niedobory czynników krzepnięcia, idiopatyczna plamica małopłytkowa, choroba von Willebranda) lub jakiegokolwiek stany prowadzące do niedokrwistości, nie będącej wynikiem PNH, - cholestaza żółciowa, - dowody na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanym skutecznym leczeniem i trwałą odpowiedzią wirusologiczną podczas badań przesiewowych, - zakażenie wirusem HIV, - stosowanie terapii eksperymentalnej innej niż inhibitory C5 (ekulizumab lub rawulizumab) w ciągu 30 dni lub pięciu okresów półtrwania badanego leku przed włączeniem do badania, - aktywna infekcja bakteryjna lub wirusowa z temperaturą ciała powyżej 38°C w dwóch kolejnych pomiarach dobowych, - dowody na inną infekcję lub jakąkolwiek chorobę przebiegającą z gorączką w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem badanego leku, - nieprawidłowości laboratoryjne podczas badań przesiewowych (ALT > 2 x GGN,

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					- odsetek uczestników z normalizacją Hgb w 12. tygodniu, - zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i> w 24. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową, - zmiany w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej w wynikach kwestionariuszy: EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30, WPAI: ANS i HRU, <u>profil bezpieczeństwa</u> - zdarzenia niepożądane, - ciężkie zdarzenia niepożądane.	>3 x GGN w przypadku osób z udokumentowanym przeciążeniem wątroby żelazem zdefiniowanym przez wartości ferrytyny w surowicy ≥ 500 ng/ml), - bilirubina bezpośrednia > 2 x GGN lub szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej < 30 ml/min/1,73 m² lub konieczność dializy, - nadwrażliwość na badany lek (danikopan) lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
Badanie Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14]	Badanie II fazy, wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte, badanie mające na celu ustalenie dawki leku, typu IID[^]. Po zakończeniu badania pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej. Badanie opublikowane,	Dorośli pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niepełną odpowiedzią na leczenie ekulizumabem, N=12. <u>Grupa badana:</u> danikopan podawany doustnie w dawce początkowej wynoszącej 100 mg lub 150 mg 3 x na dobę (z zalecaną	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie w głównej fazie badania, nie podano okresu obserwacji w fazie przedłużonej, która w momencie publikacji nie była zakończona.	Do badania włączono 12 pacjentów. Jeden pacjent zakończył wcześniej leczenie z powodu niezwiązanego z leczeniem poważnego zdarzenia niepożądanego w postaci obrzęku płuc, po przyjęciu 2 dawek danikopanu.	<u>Główny punkt końcowy</u> - zmiana stężenia hemoglobiny (Hgb) w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - skuteczność; - zmniejszenie liczby przetoczeń krwi czerwonych (włączając liczbę przetoczonych	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 18-65 lat z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niedokrwistością wymagającą przetoczeń, zdefiniowaną jako otrzymanie ≥ 1 transfuzji czerwonych krwinek w okresie 12 tygodni przed włączeniem do badania, - stosowanie ekulizumabu w stabilnej (tj. zatwierdzonej lub wyższej dawce przez ≥ 24 tygodnie poprzedzające badanie, bez zmiany dawki lub schematu dawkowania przez ≥ 8 tygodni przed włączeniem do badania, - stężenie hemoglobiny < 10 g/dl (i odpowiednia retikulocytoza), - liczba płytek krwi $\geq 40\ 000$ na μl,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z abstraktów konferencyjnych. <u>Czas trwania badania:</u> główny okres trwania badania: od czerwca 2018 roku do września 2019. <u>Sponsor:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc. <u>Ocena w skali NICE:</u> 5 punktów.	przerwą pomiędzy podaniami wynoszącą 8 godzin), zwiększenie dawki do maksymalnej 200 mg 3 x na dobę było dozwolone w odstępach 4-tygodniowych (o 50 mg), w oparciu o tolerancję leczenia i wartość Hgb do 12. tygodnia. W przypadku nie osiągnięcia dawki 200 mg 3 x na dobę do 12. tygodnia, zwiększenie dawki było możliwe, jeśli wynikało to z zaleceń klinicznych, N=12. Terapia dożylnie podawanym ekulizumabem była kontynuowana w ustalonym schemacie. W okresie leczenia pacjenci nie mogli zmienić leczenia z ekulizumabu na rawulizumab, zmiana taka była możliwa dopiero w fazie przedłużonej badania. Po ukończeniu 24 tygodni trwania badania, pacjenci z korzyścią kliniczną z zastosowanego leczenia			jednostek) w okresie 24 tygodni leczenia danikopanem w porównaniu do poprzedzających badanie 24 tygodni, - odsetek pacjentów, którzy uniknęły przetoczenia do 24. tygodnia, - zmiana wyniku w skali oceny zmęczenia <i>FACIT-Fatigue</i> w 24. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową, - zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 24. tygodniu względem wartości początkowej, - zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych, - zmiana stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w 24. tygodniu względem wartości początkowej. <u>profil bezpieczeństwa</u> - zdarzenia niepożądane. Dodatkowo oceniano stężenie danikopanu w osoczu.	- gotowość do otrzymania szczepionki przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i>. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej i w której kontynuowali stosowaną terapię skojarzoną danikopanem i ekulizumabem.				
Füederer i wsp. 2024 [15]	Opis 2 przypadków, typu IVD[^] Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. <u>Czas trwania badania:</u> Brak precyzyjnych danych, pacjenci byli obserwowani od 2004 roku. <u>Sponsor:</u> brak.	Dorośli pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i utrzymującą się niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorem C5, N=2. <u>Schemat leczenia:</u> danikopan podawany doustnie w dawce 150 mg 3 x na dobę jako terapia dodana do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu (3300 mg co 8 tygodni).	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 19 tygodni w przypadku pacjenta I i 13 tygodni w przypadku pacjenta II.	Nie dotyczy.	<u>Zmiana względem wartości wyjściowych w następujących parametrach:</u> - stężeniu hemoglobiny; - nasileniu zmęczenia w skali FACIT-E; - liczby retikulocytów; - liczby leukocytów; - bezwzględnej liczby neutrofilów, płytek krwi, wielkości klonu w populacji erytrocytów i granulocytów; - 0 poziomu ferrytyny, saturacji transferyny, bilirubiny oraz dehydrogenazy mleczanowej. <u>Ocena profilu bezpieczeństwa.</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i niedokrwistością pomimo leczenia rawulizumabem, leczeniu danikopanem w ramach programu dostępu do leku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Badanie o akronimie PEGASUS [16]	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe (52 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Australii, Belgii,	Dorośli pacjenci (≥18 lat), u których nocną napadową hemoglobinurię rozpoznano za pomocą cytometrii przepływowej o wysokiej czułości i którzy mieli stężenie hemoglobiny poniżej	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 4 tygodnie w okresie wstępnym, 16 tygodni w fazie randomizowanej i 32 tygodnie w fazie otwartej.	Wszystkich 39 pacjentów przydzielonych do otrzymywania ekulizumabu ukończyło 16 tygodni terapii; 3 z 41 pacjentów w grupie pegcetakoplanu przerwało terapię przed	<u>Od początku badania do 16 tygodnia:</u> - zmiana w poziomie hemoglobiny; - odsetek osób, które nie wymagały transfuzji; - bezwzględna liczba retikulocytów;	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat, - pierwotna diagnoza PNH potwierdzona cytometrią przepływową o wysokiej czułości, - pacjenci leczeni ekulizumabem; dawka ekulizumabu musi być stabilna przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą przesiewową, - hemoglobina <10,5 g/dl podczas wizyty przesiewowej,

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Kanadzie, Francji, Niemczech, Japonii, Korei, Federacji Rosyjskiej, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii), (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> - dla pierwszorzędnego punktu końcowego będącego zmianą od wartości początkowej w stężeniu hemoglobiny; <i>non-inferiority</i> - dla drugorzędowych punktów końcowych - braku transfuzji; zmiany od wartości początkowej w liczbie retikulocytów i w poziomie dehydrogenazy mleczanowej). <u>Badanie opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Od 14 czerwca 2018 do 13 sierpnia 2020 <u>Sponsor:</u> Apellis Pharmaceuticals, Inc.	10,5 g/dl podczas otrzymywania stałych dawek ekulizumabu przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym. Do badania włączono 80 pacjentów. Badanie składało się z 3 okresów: 1) Okres wstępny (faza <i>run-in</i>): wszyscy pacjenci nadal otrzymywali aktualną dawkę ekulizumabu z dodatkiem dwa razy w tygodniu pegcetakoplanu (1080 mg), który pacjenci sami podawali podskórną; czas trwania: 4 tygodnie. 2) Randomizowany okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora (faza RCT): pacjentów przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do monoterapii pegcetakoplanem (1080 mg) (N=41) lub ekulizumabem (N=39); czas trwania: 16 tygodni.		16 tygodniem z powodu przełomu hemolitycznego. Do 48 tygodnia 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń hemolitycznych: 5 sklasyfikowanych przez lekarza prowadzącego jako „hemoliza” i 1 jako „niedokrwistość hemolityczna”. Ogółem 12 pacjentów (15%) przerwało leczenie pegcetakoplanem: 3 w randomizowanym okresie kontrolowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora, 8 w okresie otwartej próby z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia (6 w grupie ECU-to-PEG, 2 w PEG-to-PEG) i jeden podczas obserwacji; jeden pacjent wycofał się z powodu decyzji lekarza.	- poziom dehydrogenazy mleczanowej; - ocena punktacji w kwestionariuszu FACIT-F; - odsetek osób, które osiągnęły zmianę na poziomie hemoglobiny przy braku transfuzji; - odsetek osób, które osiągnęły normalizację retikulocytów w przypadku braku transfuzji; - odsetek osób, które osiągnęły normalizację hemoglobiny przy braku transfuzji; - zmiana w pośrednim poziomie bilirubiny; - zmiana w poziomie haptoglobiny; - ocena jakości życia w skali LASA i w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30; - całkowita liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych. <u>Od początku badania do 48 tygodnia:</u> - zmiana w poziomie hemoglobiny; - bezwzględna liczba retikulocytów;	- bezwzględna liczba retikulocytów > 1,0 x GGN podczas wizyty przesiewowej; - liczba płytek krwi > 50 000/mm³ na wizycie przesiewowej, - bezwzględna liczba neutrofilów > 500/mm³ podczas wizyty przesiewowej, - szczepienie przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> typu A, C, W, Y i B, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> typu B (Hib) w ciągu 2 lat przed podaniem leczenia pierwszego dnia lub w ciągu 14 dni po rozpoczęciu leczenia pegcetakoplanem, o ile nie istnieją udokumentowane dowody, że osobnicy nie odpowiadają na szczepienie, o czym świadczą miana lub wykazują poziomy miana w dopuszczalnych granicach lokalnych, - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego podczas wizyty przesiewowej i w 28 dniu (okres wstępny) oraz muszą wyrazić zgodę na stosowanie metod antykoncepcji określonych w protokole przez cały czas trwania badania i 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku, - 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, - chęć i zdolność do wyrażenia świadomej zgody; - chęć i zdolność do samodzielnego podawania pegcetakoplanu (podawanie przez opiekuna będzie dozwolone), - wskaźnik masy ciała (BMI) ≤ 35,0 kg/m². <u>Kryteria wykluczenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie.	3) Okres otwartej próby: wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan; pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie, nadal otrzymywali ekulizumab dodatkowo do pegcetakoplanu przez pierwsze 4 tygodnie okresu otwartej próby; czas trwania: 32 tygodnie. Dawkowanie pegcetakoplanu: 1080 mg, 2 x tydzień. Dawkowanie ekulizumabu: dostosowane indywidualnie; analogiczne jak przed włączeniem do badania			- poziom dehydrogenazy mleczanowej; - ocena punktacji w kwestionariuszu FACIT-F; - ocena jakości życia w skali LASA i w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30; <u>Od 17 do 48 tygodnia badania (okres badania otwartego):</u> - zmiana poziomu hemoglobiny; - bezwzględna liczba retikulocytów; - poziom dehydrogenazy mleczanowej; - ocena punktacji w kwestionariuszu FACIT-F; - ocena jakości życia w skali LASA i w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30; - całkowita liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych.	- aktywna infekcja bakteryjna, która nie ustąpiła w ciągu 14 tygodni od dnia -28 (pierwsza dawka pegcetakoplanu), - otrzymywanie żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12 i erytropoetyny, o ile dawka nie jest stabilna, w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym; - dziedziczny niedobór dopełniacza, - historia przeszczepu szpiku kostnego; - historia lub obecność nadwrażliwości lub idiosynkratycznej reakcji na związki związane z produktem badanym lub podaniem podskórnym, - udział w jakimkolwiek innym badaniu leku eksperymentalnego lub narażenie na inny czynnik badany w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy), - kobiety obecnie karmiące piersią; - niezdolność do współpracy lub jakikolwiek stan, który w opinii badacza może zwiększyć ryzyko udziału uczestnika w badaniu lub zakłócić wynik badania. <u>Badanie obejmuje ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego. Aby uniknąć pomylenia wyników bezpieczeństwa kardiologicznego, konieczne są następujące kryteria kardiologiczne:</u> - historia lub wywiad rodzinny dotyczący zespołu długiego QT lub <i>torsade de pointes</i> , omdlenia o niewyjaśnionej przyczynie, omdlenia z powodu nieskorygowanej etiologii sercowej lub wywiad rodzinny dotyczący nagłej śmierci, - zawał mięśnia sercowego, pomostowanie aortalno-wieńcowe, stentowanie tętnic wieńcowych lub mózgowych i/lub angioplastyka, udar mózgu, operacja kardiologiczna lub hospitalizacja z powodu zastoinowej

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						niewydolności serca w ciągu 3 miesięcy lub dławica piersiowa powyżej 2 klasy lub klasa niewydolności serca NYHA >2, - QTcF > 470 ms, PR > 280 ms, - blok przedsionkowo-komorowy II stopnia Mobitz II, blok przedsionkowo-komorowy 2:1, blok przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia lub całkowity blok serca, chyba że pacjent ma wszczepiony stymulator lub wszczepiony defibrylator serca (ICD) z możliwością stymulacji zapasowej, - otrzymywanie środków antyarytmicznych klasy 1 lub klasy 3 lub arsenu, metadonu, ondansetronu lub pentamidyny podczas badania przesiewowego, - otrzymywanie jakichkolwiek innych leków wydłużających odstęp QTc w stałej dawce przez mniej niż 3 tygodnie przed dawkowaniem, - otrzymywanie profilaktycznej cyprofloksacyny, erytromycyny lub azytromycyny przez mniej niż tydzień przed pierwszą dawką badanego leku (musi mieć powtórne badanie przesiewowe elektrokardiograficzne (EKG) po tygodniu profilaktycznego stosowania antybiotyków z QTcF < 470 ms).

^ Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; EVH - hemoliza zewnątrzkrwiniowa; GGN- górna granica normy; EQ-5D-3L - ang. *EuroQol-5 Dimension, 5 levels*, EORTC QLQ-C30 - ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30*; FACIT-Fatigue - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; HRU - ang. *Healthcare Resource Utilization*; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria; WPAI:ANS - ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms*.

Tabela 44. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie ALPHA [1]-[7], na podstawie danych z referencji [1] - pierwszy okres badania i danych z referencji [4] - drugi okres badania.

Cecha	Grupa badana: danikopan w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem, N=49 [1]	Grupa badana: placebo w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem, N=24 [1]
Wiek [lata], średnia (IQR)	57,0 [42,0-67,0]	55,0 [44,5-66,0]

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Cecha		Grupa badana: danikopan w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem, N=49 [1]	Grupa badana: placebo w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem, N=24 [1]
Płeć, n (%)	kobiety	28 (57%)	15 (63%)
	mężczyźni	21 (43%)	9 (38%)
Rasa/ pochodzenie, n (%)	biała	21 (43%)	10 (42%)
	azjatycka	21 (43%)	9 (38%)
	nie raportowana lub nieznana	3 (6%)	5 (21%)
	Amerykańscy Indianie/rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (2%)	0
	czarna	2 (4%)	0
	inna	1 (2%)	0
Wielkość klonu granulocytów PNH (wyrażona w procentach), średnia±SD		94,77±9,21 N=27	96,62±4,92 N=10
Hemoglobina (g/dl), średnia±SD		7,61±0,95	7,87±1,03
Całkowita liczba retikulocytów ($\times 10^9/l$), średnia±SD		251,98±99,96	229,61±116,14
Dehydrogenaza mleczanowa (U/l), średnia±SD		299,25±105,21	275,83±67,65
Wynik w skali FACIT-Fatigue, średnia±SD		34,19±11,01	33,61±10,74
Konieczność transfuzji w okresie 6 miesięcy przed badaniem	n (%)	49 (100%)	24 (100%)
	średnia±SD	2,6±2,1	2,3±1,4
Historia przetoczeń, n (%)	≤2 przetoczeń w 6 okresie miesięcy przed badaniem	28 (57%)	15 (63%)
	>2 miesięcy w 6 okresie miesięcy przed badaniem	21 (43%)	9 (38%)
Stosowanie inhibitora C5	rawulizumab	32 (65%)	13 (54%)
	ekulizumab	17 (35%)	11 (46%)
Kulasekararaj i wsp. 2023 [4]			
		N=57	N=29
Wiek [lata], średnia (min-max)		52,8 (20-82)	52,9 (29-77)
Płeć żeńska, n (%)		34 (59,6)	20 (69,0)
Rasa/ pochodzenie, n (%)	Amerykanie/Indianie/rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (1,8)	0
	Azjaci	22 (38,6)	10 (34,5)
	Czarnoskórzy lub Afroamerykanie	2 (3,5)	0
	kaukaska	28 (49,1)	14 (48,3)
	inna	1 (1,8)	0
	nie raportowana	3 (5,3)	4 (13,8)
	nieznana	0	1 (3,4)

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Cecha		Grupa badana: danikopan w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem, N=49 [1]	Grupa badana: placebo w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem, N=24 [1]
Hemoglobina (g/dl), średnia±SD		7,67±0,95	7,89±1,01
Retikulocyty (x 10 ⁹ /l), średnia±SD		248±97	223±115
Dehydrogenaza mleczanowa (U/l), średnia±SD		304,00±123,60	286,40±93,14
Konieczność przetoczenia krwi w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, mediana (min-max)		2 (0-10)	2 (0-8)
Stosowanie inhibitora C5, n (%)	rawulizumab	36 (63,2)	15 (51,7)
	ekulizumab	21 (36,8)	14 (48,3)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania ALPHA, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

FACIT-Fatigue - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; IQR - rozstęp międzykwartylowy.

Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie PEGASUS [16].

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

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Cecha/kategoria	Grupa badana, pegcetakoplan, N=41	Grupa kontrolna, ekulizumab, N=41
Poziom hemoglobiny [g/dl] ⁴	8,69±1,08	8,68±0,89
Ilość retikulocytów - x10 ⁻⁹ /l (normlany zakres odniesienia)	217,5±75,0 (30-120)	216,2±69,1 (30-120)
Dehydrogenaza mleczanowa – U/l (normlany zakres odniesienia)	257,5±97,6 (113-226)	308,6±284,8 (113-226)
Bilirubina całkowita - µmol/l (normlany zakres odniesienia)	42,5±31,5 (1,7-18,8)	40,5±26,6 (1,7-18,8)
Bilirubina pośrednia - µmol/l	34,7±28,5	32,9±23,0
Ocena w kwestionariuszu FACIT-F	32,2±11,4	31,6±12,5

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

Tabela 46. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Kulasekararaj i wsp. 2021 [8]-[14] - wyjściowa oraz zmiana wyników dla poszczególnych pacjentów w 12. i 24. tygodniu badania - na podstawie danych z referencji [8].

Cecha	Pacjent A			Pacjent B			Pacjent C			Pacjent D		
Wiek [lata]/ płeć	41 / kobieta			51 / kobieta			67 / mężczyzna			29 / kobieta		
Okres badania	początek	tydzień 12.	tydzień 24.	początek	tydzień 12.	tydzień 24.	początek	tydzień 12.	tydzień 24.	początek	tydzień 12.	tydzień 24.
Danikopan [mg] doustnie, 3 x na dobę	100	150	100	150	100	150	150	150	150	150	150	150
Ekulizumab [mg] dożylnie q14d	900	900	900	1200	900	900	900	900	900	900	900	900
Hgb [g/dl]	5,00	7,70	8,50	9,80	11,8	13,3	7,60	9,00	9,70	10,4	11,7	11,5
Dehydrogenaza mleczanowa [x GGN]	1,7	1,2	1,1	1,0	0,8	0,9	0,8	0,9	0,9	1,1	1,2	0,9
Retikulocyty [10 ³ / µl]	159	121	112	250	123	162	141	97,0	87,0	191	56	56
Całkowita bilirubina [mg/ dl]	2,14	1,80	2,40	1,24	0,89	0,81	1,03	0,58	0,58	2,26	0,70	0,65
Bezpośrednia bilirubina [mg/ dl]	0,44	0,33	0,48	0,29	0,18	0,20	0,24	0,16	0,16	0,43	0,15	0,17
Populacja czerwonych krwinek z deficytem GPI [%]	57	83	*	80	89	*	22	59	51	52	99	100
Populacja granulocytów z deficytem GPI [%]	84	87	*	99	85	*	81	89	98	99	97	99
C3d+ czerwone krwinki z deficytem GPI [%]	6,30	#	2,20	8,20	#	1,00	17,5	18,6	16,7	15,9	0,20	5,20
Wynik w skali FACIT-Fatigue	33	48	52	45	49	48	17	36	26	18	41	41

*stabilność próbki została przerwana. #odkładanie fragmentu C3 nie było testowane w 12. tygodniu dla tego pacjenta. GGN - górna granica normy; GPI - glikozylofosfatydiloinozytol; Hgb - hemoglobina; FACIT-Fatigue - ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Tabela 47. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Kulasekararaj i wsp. 2021 [8]-[14] - wyjściowa oraz zmiana wyników dla poszczególnych pacjentów w 12. i 24. tygodniu badania - na podstawie danych z referencji [8] - cd.

Cecha	Pacjent E			Pacjent F			Pacjent G			Pacjent H		
Wiek [lata]/ płeć	22 / kobieta			44 / kobieta			35 / kobieta			53 / kobieta		
Okres badania	początek	tydzień 12.	tydzień 24.	początek	tydzień 12.	tydzień 24.	początek	tydzień 12.	tydzień 24.	początek	tydzień 12.	tydzień 24.
Danikopan [mg] doustnie, 3 x na dobę	100	100	150	100	100	150	100	100	100	100	200	200
Ekulizumab [mg] dożylnie q14d	1200	1200	1200	900	900	900	1500	1500	1500	900	900	900
Hgb [g/dl]	8,60	7,60	9,40	7,20	9,30	10,6	7,10	9,40	9,10	7,70	7,30	7,50
Dehydrogenaza mleczanowa [x GGN]	1,2	1,3	1,2	0,9	0,9	0,9	0,6	0,5	0,9	1,5	1,8	1,4
Retikulocyty [$10^3/\mu\text{l}$]	120	179	90	405	243	253	262	200	239	238	206	169
Całkowita bilirubina [mg/ dl]	2,35	2,22	1,75	3,93	1,50	2,95	1,20	1,90	1,25	2,18	2,04	1,57
Bezpośrednia bilirubina [mg/ dl]	0,72	0,40	0,60	0,82	0,49	0,78	0,39	0,50	0,39	0,78	0,53	0,52
Populacja czerwonych krwinek z deficytem GPI [%]	21	37	53	95	99	98	63	90	96	19	71	*
Populacja granulocytów z deficytem GPI [%]	82	88	82	98	99	99	100	100	100	94	95	*
C3d+ czerwone krwinki z deficytem GPI [%]	21,3	11,8	4,90	71,0	48,0	53,4	80,0	29,4	57,0	38,8	14,9	22,8
Wynik w skali FACIT-Fatigue	42	25	38	9	48	52	28	44	38	47	49	49

*stabilność próbki została przerwana. GGN - górna granica normy; GPI - glikozylofosfatydyloinozytol; Hgb - hemoglobina; FACIT-Fatigue - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*.

Tabela 48. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Kulasekararaj i wsp. 2021 [8]-[14] - wyjściowa oraz zmiana wyników dla poszczególnych pacjentów w 12. i 24. tygodniu badania - na podstawie danych z referencji [8] - cd.

Cecha	Pacjent I			Pacjent J			Pacjent K		
Wiek [lata]/ płeć	51 / kobieta			19 / mężczyzna			57 / kobieta		
Okres badania	początek	tydzień 12.	tydzień 24.	początek	tydzień 12.	tydzień 24.	początek	tydzień 12.	tydzień 24.
Danikopan [mg] doustnie, 3 x na dobę	100	150	200	100	100	200	100	100	150
Ekulizumab [mg] dożylnie q14d	900	900	900	1200	1200	1200	900	900	900
Hgb [g/dl]	7,70	10,8	11,5	7,80	10,2	11,0	14,7	9,40	11,5
Dehydrogenaza mleczanowa [x GGN]	0,9	0,9	0,9	1,3	*	1,2	0,9	1,2	1,1
Retikulocyty [$10^3/\mu\text{l}$]	200	110	96	258	292	152	188	88	69
Całkowita bilirubina [mg/ dl]	0,56	0,34	0,32	3,24	*	1,14	3,76	1,85	1,41
Bezpośrednia bilirubina [mg/ dl]	0,23	0,18	0,18	0,68	*	0,23	0,64	0,39	0,31
Populacja czerwonych krwinek z deficytem GPI [%]	73	95	*	60	99	99	55	84	91
Populacja granulocytów z deficytem GPI [%]	98	98	*	99	100	100	75	82	88
C3d+ czerwone krwinki z deficytem GPI [%]	13,6	0,30	0,10	34,3	57,9	28,7	20,2	44,2	6,30

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Cecha	Pacjent I			Pacjent J			Pacjent K		
Wynik w skali FACIT-Fatigue	48	50	49	49	51	51	33	46	50

*stabilność próbki została przerwana. GGN - górna granica normy; GPI - glikozylofosfatydylinozytol; Hgb - hemoglobina; FACIT-Fatigue - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*.

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Füreder i wsp. 2024 [15].

Cecha/kategoria	Pacjent I	Pacjent II
Wiek [lata]	70 lat	23 lata
Płeć	Kobieta	Kobieta
Hemoglobina [g/dL]	7,8	7,6
Nasilenie zmęczenia w skali FACIT [punkty]	27	29
Liczba retikulocytów [$\times 10^9/l$]	306,4	180,0
Liczba leukocytów [$\times 10^9/l$]	2,38	2,74
Bezwzględna liczba neutrofilów $\times 10^9/l$	1,1	1,5
Liczba płytek krwi [$\times 10^9/l$]	95	78
Wielkość klony PNH w populacji erytrocytów, %	38	74
Wielkość klonu PNH w populacji granulocytów, %	100	74
Ferrytyna [$\mu g/l$]	1727	15,7
Saturacja transferry, %	46,4	11,2
Bilirubina [mg/dL]	0,79	4,05
Dehydrogenaza mleczanowa [U/l]	368	211

Tabela 50. Charakterystyka demograficzna pacjentów w badaniach o akronimach ALPHA (danikopan), PEGASUS (pegcetakoplan) i skorygowana populacja z badania ALPHA [17].

Cecha		Badanie - populacja				
		ALPHA cała	ALPHA przycięta	ALPHA MAIC	ALPHA MAIC (ESS)	PEGASUS
N/ ESS (jeśli istotne)		63	57	20,276	22,610	80
Wiek - średnia (zakres)		54,3 (25-80)	55,6 (28-80)	54,8 (28-80)	55,5 (28-80)	48,8 (19-81)
Kobiety - n (%)		39 (59%)	33 (58%)	12,4 (61%)	14,0 (62%)	49 (61%)
Rasa/ etniczność - n (%)	Azjatycka	25 (40%)	24 (42%)	4,5 (22%)	5,2 (23%)	12 (15%)
	Czarna	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
	Biała	28 (44%)	25 (44%)	12,0 (59%)	13,3 (59%)	49 (61%)
	Inna	3 (5%)	3 (5%)	0,4 (2%)	0,5 (2%)	1 (1%)
	Nie raportowana	6 (10%)	5 (9%)	3,4 (17%)	3,6 (16%)	16 (20%)

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Cecha		Badanie - populacja				
		ALPHA cała	ALPHA przycięta	ALPHA MAIC	ALPHA MAIC (ESS)	PEGASUS
BMI - średnia±SD		26,1 (5,3)	25,2 (4,0)	25,8 (3,8)	25,5 (3,7)	26,3 (4,3)
Przetoczenia w ostatnich 12 miesiącach, n (%)	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (25%)
	1-3	32 (51%)	31 (54%)	12,0 (59%)	14,0 (62%)	16 (20%)
	≥4	31 (49%)	26 (46%)	8,3 (41%)	8,6 (38%)	44 (55%)
Lata od diagnozy - mediana (zakres)		8,8 (1-50)	8,8 (1-50)	12,9 (1-50)	12,2(1-50)	7,9* (1-38)
Lata terapii inhibitorem C5 - mediana (zakres)		3,7 (0,5-16,8)	3,7 (0,5-16,8)	4,8 (0,5-16,8)	4,8 (0,5-16,8)	3,9* (0,3-17,1)
Hgb [g/ dl], średnia±SD		7,69 (0,96)	7,75 (0,92)	8,69 (0,65)	8,69 (0,52)	8,69 (0,99)
Liczba retikulocytów 10⁹/l, średnia±SD		237,7 (100,6)	240,2 (103,8)	216,9 (76,9)	216,9 (69,3)	216,9 (71,7)
LDH [U/l], średnia±SD		292,1 (95,2)	294,8 (99,5)	276,4 (81,5)	274,7 (84,3)	282,4 (210,8)
Bilirubina całkowita [μmol/l], średnia±SD		33,1 (21,4)	33,7 (22,1)	26,9 (15,3)	25,8 (12,8)	41,5 (29,0)
Bilirubina pośrednia [μmol/l], średnia±SD		24,3 (19,0)	24,9 (19,7)	18,8 (13,6)	18,2 (11,2)	33,8 (25,8)
Wynikw skali FACIT-F, średnia±SD		33,6 (10,9)	34,1 (10,8)	33,9 (10,7)	33,5 (10,5)	31,9 (11,9)

BMI - indeks masy ciała; ESS - ang. *effective sample size* (efektywna wielkość próby); *FACIT-Fatigue* - skala służąca do oceny zmęczenia; Hgb - hemoglobina; LDH - dehydrogenaza mleczanowa.

13.5. BADANIA W TOKU

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono dwa badania w toku [28]-[29] i [30] dotyczące zastosowania danikopanu w rozpatrywanej populacji pacjentów. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Voydeya® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 51. Charakterystyka badań klinicznych będących w toku, dotyczących zastosowania danikopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[28]- [29]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT05389449 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Long-term Extension (LTE) Study to Characterize the Safety and Efficacy of Danicopan as an Add-on Therapy to a Complement Component 5 Inhibitor (C5i) in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Previously Treated With Danicopan in an Alexion-sponsored Clinical Study <u>Sponsor badania:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Badanie interwencyjne, fazy III, jednoramiennie, otwarte, wielośrodkowe <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 3 lat <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - zmiana wartości Hgb, - odsetek pacjentów ze wzrostem Hgb ≥ 2 g/ dl i bez konieczności przetoczeń w tym czasie, - zmiana bezwzględnej liczby reikulocytów, - zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej, - odsetek pacjentów bez przetoczeń, - przerwanie leczenia, - profil bezpieczeństwa	Badanie w toku	<u>Kryteria włączenia:</u> - wszyscy pacjenci, którzy ukończyli sponsorowane przez firmę Alexion badanie kliniczne z danikopanem dodanym do leczenia inhibitorem C5, - pacjenci zdolni do wyrażenia świadomej zgody, która obejmuje wymogi i ograniczenia wymienione w formularzu świadomej zgody i w niniejszym protokole, - dokumentacja szczepień przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> - wszyscy uczestnicy muszą zostać ponownie zaszczepieni zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień lub lokalną praktyką w zakresie szczepień w grupie pacjentów stosujących inhibitory dopełniacza <u>Kryteria wykluczenia:</u> - jakiegokolwiek stan chorobowy (np. kardiologiczny, płucny, nerkowy, onkologiczny lub psychiatryczny), który w opinii badacza może zakłócać udział w badaniu, stwarzać dodatkowe ryzyko dla uczestnika lub utrudniać ocenę uczestnika, - pacjenci, u których trwale przerwano podawanie stosowania danikopanu w badaniu macierzystym z jakiegokolwiek powodu innego niż włączenie do niniejszego badania, - uczestniczki, które są w ciąży, karmią piersią lub zamierzają zajść w ciążę w trakcie trwania badania	80	Danikopan jako terapia dodana do ekulizumabu lub rawulizumabu, w kontynuacji dawki z badania macierzystego	Październik 2022 - styczeń 2027

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (Metody)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[30]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT05982938 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Early Access Program (EAP) for Danicopan as Add-on Treatment to SOLIRIS® or ULTOMIRIS® in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Have Clinically Significant Extravascular Hemolysis (csEVH) <u>Sponsor badania:</u> Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Badanie rozszerzonego (wstępnego) dostępu <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> nie podano <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> nie podano	Badanie w toku	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni lub kobiety w wieku 18 lat i starsi, - zdiagnozowana PNH z klinicznie istotną EVH zdefiniowaną jako niedokrwistość ($Hgb \leq 9,5 \text{ g/dL}$) z bezwzględną liczbą retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$, - leczenie ekulizumabem lub rawulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia danikopanem, - liczba płytek krwi $\geq 30\ 000/\mu l$ bez konieczności transfuzji płytek krwi, - bezwzględna liczba neutrofili $\geq 500/\mu l$. - szczepienie przeciwko <i>N meningitidis</i> <u>Kryteria wykluczenia:</u> - uczestniczki karmiące piersią lub ciężarne (lub kobiety, które planują zajść w ciążę podczas leczenia danikopanem), - następujące nieprawidłowości laboratoryjne podczas badań przesiewowych: aminotransferaza alaninowa $> 2 \times \text{GGN}$, bilirubina bezpośrednia $> 2 \times \text{GGN}$, z wyjątkiem: uczestników z podwyższonym stężeniem bilirubiny spowodowanym EVH w opinii lekarza prowadzącego leczenie lub uczestników z udokumentowanym zespołem Gilberta, - aktywna infekcja bakteryjna lub wirusowa, temperatura ciała $> 38^\circ\text{C}$ w 2 kolejnych pomiarach dziennych, dowody innej infekcji lub historia jakiegokolwiek choroby gorączkowej w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia danikopanem	Nie podano	Danicopan jako terapia dodana do ekulizumabu lub rawulizumabu	Nie podano

13.6. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANIKOPANU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa danikopanu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Voydeya® [19], podsumowanie opinii wydanej przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) [20], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu Voydeya® (danikopan) [21], Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu Voydeya® (danikopan) [22] oraz ulotę dla pacjentów dołączoną do produktu Voydeya® (danikopan) [23] wydaną przez FDA.

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania danikopanu przedstawiono w rozdz. 6.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) [19]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane obejmują gorączkę (25,0%), ból głowy (19,8%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (11,5%) i bóle kończyn (11,5%).

W poniższej tabeli podano działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych danikopanu. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA z użyciem preferowanej terminologii oraz zgodnie z konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej kategorii częstości, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 52. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [19].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^a	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bóle kończyn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	

^aTermin „zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych” obejmuje następujące terminy preferowane: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas 12-tygodniowego randomizowanego kontrolowanego okresu badania ALXN2040-PNH-301, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej obserwowano u 14,0% pacjentów przyjmujących danikopan. U pacjentów leczonych danikopanem zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej $>3 \times$ górna granica normy (GGN) i $\leq 5 \times$ GGN wystąpiło u 8,8% pacjentów oraz $>5 \times$ GGN i $\leq 10 \times$ GGN u 5,3% pacjentów. U żadnego pacjenta nie występowały objawy i wszystkie przypadki podwyższenia były przemijające. Niektóre przypadki podwyższenia wystąpiły w kontekście hemolizy.

Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano dawki pojedyncze do 1200 mg i dawki wielokrotne do 800 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej wystąpiło po zaprzestaniu leczenia bez zmniejszania dawki u 2 pacjentów, którzy otrzymywali dawki 500 mg i 800 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Wszystkie nieprawidłowe wyniki aktywności aminotransferazy alaninowej były przemijające, bez cech zaburzeń czynności wątroby i ustępowały samoistnie.

W przypadku przedawkowania może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferazy i innych parametrów wątrobowych. Zaleca się stosowanie ogólnych środków wspomagających. Nie wiadomo, czy danikopan można usunąć poprzez dializę.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ danikopanu na inne produkty lecznicze

Substraty P-gp

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 180 mg feksofenadyny, substratu P-gp, z danikopanem w dawce 150 mg trzy razy na dobę spowodowało zwiększenie C_{max} i AUC_{0-inf} feksofenadyny odpowiednio 1,42-krotnie i 1,62-krotnie.

Wyniki sugerują, że danikopan jest łagodnym inhibitorem P-gp. Może być konieczne zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania produktów leczniczych, o których wiadomo, że są substratami P-gp (takich jak dabigatran, digoksyna, edoksaban, feksofenadyna, takrolimus).

Substraty BCRP

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 20 mg rozuwastatyny, substratu BCRP, z danikopanem w dawce 200 mg trzy razy na dobę spowodowało zwiększenie C_{max} i AUC_{0-inf} rozuwastatyny odpowiednio 3,29-krotnie i 2,25-krotnie. Wynik ten sugeruje, że danikopan jest inhibitorem BCRP. Może być konieczne zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania produktów leczniczych, o których wiadomo, że są substratami BCRP (takich jak rozuwastatyna i sulfasalazyna).

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania danikopanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy stosowaniu terapeutycznie istotnych dawek. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Voydeya® w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie danikopanu/metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować produktu leczniczego Voydeya® podczas karmienia piersią, a karmienia piersią nie należy rozpoczynać wcześniej niż 3 dni po zakończeniu leczenia.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu danikopanu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały potencjalny wpływ na płodność i zdolności rozrodcze u samców.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- pacjenci z niewyleczonym zakażeniem meningokokowym (*Neisseria meningitidis*) na początku leczenia;

- pacjenci, którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko zakażeniom meningokokowym (*Neisseria meningitidis*), chyba że przez 2 tygodnie po szczepieniu będą otrzymywać leczenie profilaktyczne odpowiednimi antybiotykami.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne ostrzeżenia i środki ostrożności

Danikopan nie wolno podawać w monoterapii, ponieważ nie ustalono jego skuteczności. Należy go przepisywać wyłącznie jako leczenie dodatkowe do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem.

Ciężkie zakażenia

Zakażenia meningokokowe

Pacjenci otrzymujący terapię inhibitorami dopełniacza mogą wykazywać zwiększoną podatność na zakażenia meningokokowe (*Neisseria meningitidis*). Przed otrzymaniem pierwszej dawki danikopan pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko meningokokom, zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie wcześniej niż przed upływem 2 tygodni po otrzymaniu szczepionki przeciw meningokokom, muszą otrzymywać leczenie odpowiednimi antybiotykami profilaktycznymi przez 2 tygodnie po szczepieniu. Pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko serogrupom A, C, Y i W135, aby zapobiec zakażeniu przez powszechnie występujące patogenne serogrupy meningokoków. Jeśli jest to możliwe, zaleca się także szczepienie przeciwko serogrupie B. Należy mieć na uwadze oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

Wszystkich pacjentów leczonych danikopanem należy monitorować pod kątem wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy, a w przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast poddać pacjenta ocenie i zastosować odpowiednią antybiotykoterapię. Należy poinformować pacjentów o tych objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz o konieczności natychmiastowego uzyskania pomocy lekarskiej.

Inne ciężkie zakażenia

Danikopan należy podawać ostrożnie pacjentom z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Danikopan selektywnie blokuje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza, dlatego pacjenci mogą wykazywać zwiększoną podatność na ciężkie zakażenia (inne niż zakażenia meningokokowe (*Neisseria meningitidis*)). Przed rozpoczęciem leczenia danikopanem dodatkowo do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których dawka zostaje zwiększona do 150 mg trzy razy na dobę, należy monitorować pod kątem działań niepożądanych podczas leczenia danikopanem z powodu spodziewanej zwiększonej ekspozycji u tych pacjentów.

Niska masa ciała

Pacjentów z masą ciała <60 kg należy monitorować pod kątem działań niepożądanych podczas leczenia danikopanem z powodu spodziewanej zwiększonej ekspozycji u tych pacjentów.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie badań enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się wykonywanie rutynowych laboratoryjnych badań biochemicznych zgodnie z zalecanym postępowaniem w leczeniu PNH. Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia, jeśli zwiększenie stężenia jest istotne klinicznie lub jeśli u pacjenta wystąpią objawy. Nie zaleca się stosowania danikopanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Przerwanie leczenia

W przypadku dawek większych niż 200 mg trzy razy na dobę u zdrowych ochotników zwiększenie aktywności ALT następowało po zaprzestaniu leczenia bez zmniejszania dawki. W przypadku przerwania leczenia dawkę należy zmniejszać w ciągu 6 dni.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Sód

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

Podsumowanie opinii wydanej przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) [20]

W opinii podkreślono, że najczęściej raportowanymi w badaniu o akronimie APLHA (szczegółowo opisanym w rozdziale 5.1.) zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia danikopanem dodanym do terapii ekulizumabem były: gorączka, ból głowy, podniesienie poziomu enzymów wątrobowych i ból w kończynach.

Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu Voydeya® (danikopan) [21]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Voydeya® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: gorączka, ból głowy, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (oznaka możliwych zaburzeniach czynności wątroby) oraz ból kończyn (rąk i nóg).

W oparciu o mechanizm działania lek Voydeya® może zwiększać ryzyko zakażeń. Lek Voydeya® nie wolno stosować u pacjentów z niewyleczonym zakażeniem bakteriami *Neisseria meningitidis* ani u osób, które nie są obecnie zaszczepione przeciw tym bakteriom, chyba że w ciągu 2 tygodni po szczepieniu podano im antybiotyki w celu zapobiegania zakażeniom.

Wykazano, że lek Voydeya® w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem skutecznie zmniejsza niedokrwistość u pacjentów z PNH, o czym świadczy wzrost poziomu hemoglobiny po rozpoczęciu leczenia. Bezpieczeństwo leku Voydeya® uznaje się za możliwe do kontrolowania pomimo zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (ale nie ich nasilenia) u pacjentów przyjmujących lek. Europejska Agencja Leków uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku Voydeya® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE,

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Voydeya® w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w Ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane o stosowaniu leku Voydeya® są stale monitorowane. Podejrzewane działania niepożądane leku Voydeya® są starannie oceniane i podejmowane są wszelkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu Voydeya® (danikopan)

Lista ważnych ryzyk i brakujących informacji

Ważne ryzyka związane z lekiem Voydeya® to ryzyka, które wymagają specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka, tak aby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Ważne ryzyka można uznać za zidentyfikowane lub potencjalne. Zidentyfikowane ryzyka to obawy, co do których istnieją wystarczające dowody na związek ze stosowaniem leku Voydeya®. Potencjalne ryzyka to obawy, co do których związek ze stosowaniem tego leku jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji o bezpieczeństwie produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które należy zebrać (np. na temat długotrwałego stosowania leku).

Ważne zidentyfikowane ryzyka: brak.

Ważne potencjalne ryzyka:

- zakażenie meningokokowe;
- ciężkie zakażenia;
- nowotwory złośliwe i nieprawidłowości hematologiczne.

W odpowiednich sekcjach ChPL Voydeya® zamieszczono zapisy pozwalające na minimalizację ww. ryzyka.

Brakujące informacje:

- stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią;
- stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby;
- bezpieczeństwo długoterminowe

W odpowiednich sekcjach ChPL Voydeya® zamieszczono zapisy pozwalające na minimalizację ww. ryzyka.

Nie ma badań, które stanowiłyby warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub szczególnego obowiązku stosowania leku Voydeya®.

Inne badania w planie rozwoju po wydaniu pozwolenia

ALX-PNH-502

Cel badania: Jest to badanie kohortowe po wydaniu pozwolenia, nieinterwencyjne, mające na celu ocenę bezpieczeństwa danikopanu jako dodatku do rawulizumabu lub ekulizumabu u dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Istnieją ograniczone dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa danikopanu i bezpieczeństwa danikopanu u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Ponadto profil bezpieczeństwa danikopanu, w tym ryzyko zakażenia meningokokowego u leczonych pacjentów, nie został scharakteryzowany w warunkach rzeczywistych. Niniejsze badanie ma na celu scharakteryzowanie profilu bezpieczeństwa danikopanu jako dodatku do rawulizumabu lub ekulizumabu u dorosłych uczestników z PNH.

ALXN2040-PNH-301

Cel badania: To kluczowe badanie fazy III ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa danikopanu jako terapii uzupełniającej do inhibitora C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu) w leczeniu klinicznie widocznej hemolizy zewnątrznaczyniowej. Ponadto badanie ma na celu ocenę bezpieczeństwa danikopanu jako terapii uzupełniającej do inhibitora C5 w długoterminowej fazie przedłużonej (LTE).

ALXN2040-PNH-303

Cel badania: Celem tego badania LTE jest scharakteryzowanie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności danikopan jako terapii uzupełniającej do inhibitora C5 u pacjentów z PNH, którzy byli wcześniej leczeni danikopanem w badaniu klinicznym sponsorowanym przez firmę Alexion.

Ulotka dla pacjentów dołączona do produktu Voydeya® (danikopan) wydana przez FDA [23]

Przeciwwskazania

Rozpoczęcie leczenia u pacjentów z niewyleczoną ciężką infekcją wywołaną przez bakterie otoczkowe.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Wzrosty poziomu enzymów wątrobowych: należy ocenić poziom enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia. Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia, jeśli wzrosty są klinicznie istotne lub jeśli u pacjenta pojawią się objawy.
- Hiperlipidemia: należy monitorować okresowo lipidy w surowicy w trakcie leczenia i rozpocząć leczenie obniżające poziom cholesterolu, jeśli jest to wskazane.

Działania niepożądane

Najczęściej notowanym działaniem niepożądanym (występującym z częstością $\geq 10\%$) był ból głowy.

Stosowanie w specyficznych populacjach

Zaburzenia czynności wątroby: Należy unikać stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C).

Interakcje z lekami

- Substraty BCRP: Monitoruj pacjentów częściej pod kątem działań niepożądanych i rozważ zmniejszenie dawki leku będącego substratem BCRP. W przypadku rozuwastatyny dawka nie powinna przekraczać 10 mg raz na dobę.
- Substraty P-gp: Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku substratów P-gp, w których minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych.

Ostrzeżenia - POWAŻNE ZAKAŻENIA SPOWODOWANE PRZEZ BAKTERIE OTOCZKOWE

Voydeya®, inhibitor dopełniacza, zwiększa ryzyko poważnych zakażeń, zwłaszcza tych wywołanych przez bakterie otoczkowe, takie jak *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B. U pacjentów leczonych inhibitorami dopełniacza występowały zagrażające życiu i

śmiertelne zakażenia bakteriami otoczkowymi. Zakażenia te mogą szybko stać się zagrażające życiu lub śmiertelne, jeśli nie zostaną wcześniej rozpoznane i leczone.

- Ukończ lub uaktualnij szczepienie przeciwko bakteriom otoczkowym, w szczególności *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*, co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką leku Voydeya®, chyba że ryzyko opóźnienia terapii lekiem Voydeya® przewyższa ryzyko wystąpienia poważnej infekcji. Przestrzegaj najnowszych zaleceń Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dotyczących szczepień przeciwko bakteriom otoczkowym u pacjentów otrzymujących inhibitor dopełniacza.
- Pacjenci otrzymujący Voydeya® są narażeni na zwiększone ryzyko choroby inwazyjnej wywołanej przez bakterie otoczkowe, nawet jeśli po szczepieniu wytworzą u nich przeciwciała. Monitoruj pacjentów pod kątem wczesnych oznak i objawów poważnych infekcji i natychmiast oceniaj, jeśli podejrzewasz infekcję. Ze względu na ryzyko poważnych infekcji wywołanych przez bakterie otoczkowe, Voydeya® jest dostępna wyłącznie w ramach ograniczonego programu w ramach Strategii Oceny i Łagodzenia Ryzyka (REMS) zwanej Voydeya® REMS.

13.7. WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe informacje dotyczące metodyki i wyników ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowanie danikopanu stosowanego w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH). Do analizy klinicznej włączono wszystkie badania pierwotne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, spełniające predefiniowane kryteria włączenia.

Tabela 53. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania danikopanu stosowanego w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne			
Syed i wsp. 2023 [24] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością pomimo leczenia ekulizumabem w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH).	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed i Scopus do kwietnia 2022 roku; - zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses (PRISMA). <u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> - oryginalne artykuły opublikowane pomiędzy rokiem 2007 i 2022, napisane po angielsku, - badania dotyczące opcji terapeutycznych w utrzymującej się niedokrwistości pomimo leczenia ekulizumabem w przebiegu PNH i badania w toku. <u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania dotyczące opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów nieleczonych	Spośród 70 zidentyfikowanych rekordów, do ostatecznej analizy włączono 4 badania, stanowiące wielośrodkowe próby kliniczne: - 1. badanie kliniczne III fazy - pegcetakoplan vs ekulizumab [16], - 2 badania kliniczne II fazy - danikopan + ekulizumab [8], iptakopan + ekulizumab, - 1. badanie kliniczne I fazy - pegcetakoplan vs ekulizumab. Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu. Wyniki włączone do przeglądu pochodzą z badania, opisanego szczegółowo w rozdziale 5.3. Dodanie danikopanu do ekulizumabu spowodowało zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny o 2,4 g/dl (wartość $p=0,0001$) w 24. tygodniu. Częstość transfuzji została zmniejszona z 50 jednostek do 2 jednostek. Średni wynik w skali FACIT-F wzrósł o 11 punktów (wartość $p=0,0191$), co oznacza zmniejszenie uczucia zmęczenia. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały kaszel (25%), ból głowy (25%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych i objawy grypopodobne (25%). Główne ograniczenia tego badania dotyczą małej liczby próby ($N=12$), krótkiego okresu obserwacji, i zmian w schemacie dawkowania w trakcie badania (badanie miało na celu ustalenie optymalnej dawki leku i dozwolone było jej zwiększanie od 100 mg do 200 mg). <u>Ogólne wnioski z przeglądu</u> Podsumowując, w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego, zalecany jest zindywidualizowany plan leczenia oparty o mechanizm braku pełnej odpowiedzi na ekulizumab i mechanizm przełomu w PNH. Niewielka liczba badań przeprowadzona do czasu opublikowania przeglądu (nie były wówczas dostępne wyniki badania o akronimie ALPHA), nie pozwala na porównanie efektywności opcji terapeutycznych

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		wcześniej ekulizumabem lub całkowicie odpowiadających na leczenie ekulizumabem, - opisy przypadków, - badania opublikowane przed rokiem 2007, - artykuły przeglądowe/ meta-analizy, rozdziały z książek, abstrakty konferencyjne, opinie ekspertów, - badania prowadzone w modelach zwierzęcych, - artykuły opublikowane w językach innych niż angielski. <u>Oceniane interwencje:</u> opcje terapeutyczne stosowane w terapii utrzymującej się pomimo leczenia ekulizumabem PNH.	stosowanych w przypadku utrzymującej się niedokrwistości pomimo leczenia ekulizumabem w przebiegu PNH.
Frieri i wsp. 2022 [26] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH).	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline i Clinicaltrials.org. <u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - nie podano. <u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano. <u>Oceniane interwencje:</u> opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu PNH.	Autorzy podkreślają, że pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu PNH był ekulizumab. Jednak podczas jego stosowania pacjenci mogą doświadczyć niedokrwistości resztkowej, wynikającej z: przewlekłej hemolizy wewnątrznaczyniowej, mediowanej za pośrednictwem C3 hemolizy zewnątrznaczyniowej i leżącej u podstaw niewydolności szpiku kostnego. W opracowaniu omówiono nowe strategie terapeutyczne stosowane w leczeniu PNH: - rawulizumab, - krowalimab, - pegcetakoplan, - iptakopan, - danikopan. W odniesieniu do efektywności danikopanu, omówiono wyniki badania II i III fazy dla danikopanu, szczegółowo opisane w rozdziale 5. niniejszej analizy klinicznej. Przedstawiono też wyniki badania, w którym danikopan stosowany był w monoterapii pacjentów wcześniej nieleczonych względem PNH [66]. W badaniu tym zaobserwowano zahamowanie hemolizy wewnątrznaczyniowej, demonstrujące się obniżeniem średniej wartości dehydrogenazy mleczanowej (z przekroczenia GGN 5,7 razy na początku badania do 1,8 x GGN w dniu 28. i 2,2 x GGN w dniu 84.; dla obydwu wyników wykazano istotność statystyczną $p < 0,001$). Średnia wyjściowa wartość stężenia hemoglobiny wynosząca 9,8 g/ dl wzrosła o 1,1 g/ dl w dniu 28. i o 1,7 g/dl w dniu 84.; dla obydwu wyników wykazano istotność statystyczną $p < 0,005$. Wyniki te wskazują, że danikopan stosowany w monoterapii prowadzi do klinicznie istotnego zahamowania wewnątrznaczyniowej hemolizy i wzrostu stężenia hemoglobiny u wcześniej nieleczonych chorych z PNH, bez dowodów na mediowaną C3

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
			hemolizę zewnątrzkrążyniową.
ICER 2024 (Makam i wsp. 2024) [27] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności klinicznej monoterapii iptakopanem i danikopanem w skojarzeniu z inhibitorem C5 w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials do stycznia 2024 roku; - strony konferencji naukowych oraz ręcznie przeanalizowano bibliografie włączonych badań; - zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses (PRISMA). <u>Kryteria włączenia badań od przeglądu wg schematu PICO:</u> - populacja (P): pacjenci z PNH; - interwencje (I): iptakopan, danikopan stosowany w skojarzeniu z inhibitorem C5; - komparatory (C): rawulizumab, ekulizumab, pegcetakoplan; - punkty końcowe ()): poprawa poziomu hemoglobiny, stabilizacja poziomu hemoglobiny, poziom hemoglobiny, konieczność przeprowadzania transfuzji, zdarzenia zakrzepowe, nasilenie zmęczenia, jakość życia związana zdrowiem, poziom LDH, liczba retikulocytów, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zgony, zdarzenia niepożądane, w tym przełomy hemolityczne, infekcja Neisseria sp, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, oceny parametrów laboratoryjnych	Do ostatecznej analizy włączono 4 badania, stanowiące wielośrodkowe próby kliniczne: - 1 badanie kliniczne III fazy ALPHA [1]-[7] dotyczące oceny stosowania danikopanu wraz z inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) względem stosowania samego inhibitora C5 ekulizumabu lub rawulizumabu; - 1 badanie kliniczne II fazy dla danikopanu stosowanego w raz z inhibitorem C5 [8]-[14]; - 2 badania kliniczne III fazy APPOINT-PNH oraz APLY PNH – dotyczące zastosowania iptakopanu (opcji niestanowiącej komparatora w analizie klinicznej) Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu. Wyniki włączone do przeglądu pochodzą z badania, opisanego szczegółowo w rozdziale 5.1 oraz 5.3. W momencie publikacji tego raportu dostępne były dane tylko na temat pierwszych 75% populacji zrandomizowanej (n=63). Dodanie danikopanu do terapii inhibitorem C5 znacząco poprawiło odpowiedź hematologiczną w porównaniu z placebo, w tym główny punkt końcowy tj. zmianę stężenia hemoglobiny od wartości początkowej między grupami (+2,4 g/dl, p<0,001) oraz drugorzędne wyniki tj. zwiększenie stężenia hemoglobiny ≥ 2 g/dl od wartości początkowej bez transfuzji (osiągnięte u 60% pacjentów w grupie stosującej danikopan w porównaniu z 0% w grupie kontrolnej) i redukcję nasilenia zmęczenia. Zastosowanie danikopanu nie wiązało się z większą wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych. <u>Ogólne wnioski z przeglądu</u> W przypadku dodania danikopanu do inhibitora C5 pacjenci i lekarze z zadowoleniem przyjęli podwójną ochronę przed hemolizą wewnątrzkrążyniową i zewnątrzkrążyniową, a także większą pewność ochrony przed zakrzepicą, chociaż byli zaniepokojeni kosztami. Chociaż badanie było niewielkie i trwało krótko, to terapia była dobrze tolerowana i połączona z hamowaniem C5, zatem oceniono dodanie danikopan do inhibitora C5 u pacjentów z PNH z klinicznie istotnym hemolizą zewnątrzkrążyniową jako porównywalne lub lepsze niż kontynuowanie inhibitora C5. Jednocześnie podkreślono brak długoterminowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla danikopan i iptakopan.

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		oraz zdarzenia niepożądane; - badania w języku angielskim, przeprowadzone na ludziach. <u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - wytyczne; - listy; - edytoriale; - przeglądy narracyjne; - opisy przypadków. <u>Oceniane interwencje:</u> Danikopan+inhibitor C5, iptakopan.	

GGN - górna granica normy; FACIT-Fatigue - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria.

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

Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: o akronimach ALPHA [1]-[7] i PEGASUS [16].

Kategoria	Decyzja	ALPHA [1]-[7]	PEGASUS [16]
		Komentarz	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane, randomizacja w stosunku 2:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją uwzględniającą: historię transfuzji (>2 transfuzje vs 2≤ transfuzji w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego), stężenie hemoglobiny (<8,5 g/dl vs ≥8,5 g/dl w badaniu przesiewowym) oraz pacjentów zakwalifikowanych z Japonii (tak vs nie). Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i> ; IRT).	Badanie randomizowane. Komentarz: randomizacja centralna w stosunku 1:1, odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją według liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, które pacjenci otrzymali w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (<4 lub ≥4) oraz liczby płytek krwi podczas badania przesiewowego (<100 000 lub ≥100 000 komórek × 10 ⁹ /L). Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i> ; IRT).
Zastosowany sposób randomizacji - utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji pozostał ukryty.	Komentarz: metoda z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji pozostał ukryty.

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Kategoria	Decyzja	ALPHA [1]-[7]	PEGASUS [16]
		Komentarz	Komentarz
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie opisano sposobu maskowania (ukrycia przynależności do grupy).	Brak zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; przydział do grup terapeutycznych został ukryty przed uczestnikami, ośrodkami badawczymi i zespołem sponsorów.	Brak zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania i przerwania leczenia były raportowane. Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji w czasie randomizowanej fazy badania.	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przerwali udział w badaniu wraz z przyczynami.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.	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	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano.	Wyniki dla 48 tygodnia badania zostały opublikowane jedynie w formie abstraktów.

13.9. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 55. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Badanie Kulasekararaj i wsp. 2021 (ACH471-101) [8]-[14]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	5 punktów

13.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 56. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Syed i wsp. 2023 [19]	Frieri i wsp. 2022 [26]	ICER 2024 (Makam i wsp. 2024) [27]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	NIE	NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	TAK	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Syed i wsp. 2023 [19]	Frieri i wsp. 2022 [26]	ICER 2024 (Makam i wsp. 2024) [27]
	- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.				
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka	TAK NIE	TAK	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	TAK	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	Dla badań RCT: <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Syed i wsp. 2023 [19]	Frieri i wsp. 2022 [26]	ICER 2024 (Makam i wsp. 2024) [27]
[Kluczowa domena]	- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT			
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Syed i wsp. 2023 [19]	Frieri i wsp. 2022 [26]	ICER 2024 (Makam i wsp. 2024) [27]
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Syed i wsp. 2023 [19]	Frieri i wsp. 2022 [26]	ICER 2024 (Makam i wsp. 2024) [27]
	niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:				

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

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

Tabela 57. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza
FACIT-F (ang. <i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i>)	Skala FACIT-F służy do oceny zmęczenia odczuwanego podczas codziennych aktywności w czasie ubiegłego tygodnia, w populacji osób z chorobą przewlekłą. Zawiera ona 13 pytań, z których każde jest oceniane w skali od 0 („bardzo mocno”) do 4 („ani trochę”), a całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 52. Aby móc obliczyć wartość wyniku całkowitego, konieczne jest uzyskanie odpowiedzi na co najmniej 50% pytań (7 z 13). Wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie, a w związku z tym lepszą jakość życia. Wynik o wartości <30 wskazuje na zmęczenie o ciężkim nasileniu. Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) MCID dla FACIT-F wynosi 3 punkty. <u>Źródło:</u> Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen L. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. <i>Health and quality of life outcomes</i>. 2015;13(60). Cella D, Lai Js, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. <i>Cancer</i>. 2002;94(2):528-38. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i>. 2003. Yost KJ, Eton DT. Combining distribution-and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. <i>Evaluation & the health professions</i>. 2005;28(2):172-91.
Klasyfikacja stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych wg NCI (ang. <i>National Cancer Institute</i>) CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)	Skala oceny stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne zdarzenia niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane zdarzenia niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne zdarzenia niepożądane. 4 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zakończone śmiercią. <u>Źródło:</u> https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30</i>)	EORTC QLQ-C30 (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30</i>) to 30-punktowy kwestionariusz zgłaszany przez pacjenta, który obejmuje dziewięć wielopunktowych skal, w tym pięć skal funkcjonalnych (fizycznej, roli, poznawczej, emocjonalnej i społecznej), trzy skale objawów (zmęczenie, ból oraz nudności i wymioty) oraz globalne skale zdrowia i jakości życia. Pozostałe pojedyncze pozycje oceniają dodatkowe objawy często zgłaszane przez pacjentów onkologicznych, takie jak duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki, a także postrzegany wpływ finansowy obciążenia i leczenia choroby. Pozycje są oceniane w 4-punktowych skalach ocen, z wyjątkiem dwóch pozycji dotyczących globalnego stanu zdrowia/jakości życia, które wykorzystują siedmiopunktową skalę ocen. Wyniki wahają się od 0 do 100; wysoki wynik w skali funkcjonalnej oznacza wysoki poziom funkcjonowania, natomiast wysoki wynik w skali objawowej/pojedynczej pozycji – wysoki poziom symptomatologii. <u>Źródło:</u> Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B i wsp. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. <i>J Natl Cancer Inst</i>. 1993. 85(5):365–376
EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol-5D-5L</i>) -5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia	Wynik EQ-5D-5 (EQ-5D-5L) to ustandaryzowana miara stanu zdrowia uczestnika podczas wizyty (tego samego dnia), która zapewnia prosty, ogólny pomiar stanu zdrowia do oceny klinicznej i ekonomicznej. EQ-5D-5L składa się z 2 elementów: systemu opisowego stanu zdrowia uczestnika oraz oceny jego aktualnego stanu zdrowia w skali VAS 0-100. System opisowy obejmuje 5 następujących wymiarów: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. Ocena jest rejestrowana na pionowym VAS, w którym punkty końcowe są oznaczone jako najlepszy wyobrażalny stan zdrowia to 100 (na górze), a najgorszy wyobrażalny stan zdrowia to 0 (na dole). Wyższe wyniki EQ VAS wskazują na lepszy stan zdrowia.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
	Źródło: https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/
HRU (ang. Healthcare Resource Utilization)	Kwestionariusz Wykorzystania Zasobów Opieki Zdrowotnej Pozwala na ocenę korzystania przez pacjentów z systemu opieki medycznej w okresie ostatniego miesiąca. W badaniu [1] nie podano opisu pozwalającego na zidentyfikowanie wykorzystanego kwestionariusza, jak również źródła bibliograficznego.
WPAI: ANS (ang. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms)	Kwestionariusz wydajności pracy i upośledzenia aktywności u pacjentów z objawami anemii, pozwalający na ocenę upośledzenia czynności zawodowych w siedmiu poprzedzających dniach. Możliwe odpowiedzi mieszczą się w zakresie o 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak wpływu objawów niedokrwistości na codzienną aktywność, a 10 oznacza zupełny brak możliwości wykonywania codziennych czynności z powodu objawów niedokrwistości. Źródło: Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The Validity and Reproducibility of a Work Productivity and Activity Impairment Instrument. <i>Pharmacoeconomics</i> 1993;4(5):353-365. Reilly MC, Tanner A, Meltzer EO. Work, classroom and activity impairment instruments. Validation studies in allergic rhinitis. <i>Clin Drug Invest</i> 1996;11(5):278-288

13.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 58. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

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

Tabela 59. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [77].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.
Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Kategoria	Opis	Komentarz
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 60. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [110].

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

Tabela 61. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Referencja		
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
		Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Brak opisu
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna

Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy dostosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.
Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań



Pytanie	
	Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
	Wywiad, bez zamaskowania
	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
	Brak opisu
	Tak
Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Nie
	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

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

Tabela 62. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [81].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację; - opisano interwencję; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej dziedzinie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

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

Tabela 63. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDACTED]

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

13.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	
Tytuł Analizy klinicznej:	Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> wrzesień 2024 <u>Analiza kliniczna:</u> wrzesień 2024

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: wrzesień 2024) <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 9.09.2024)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.

2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 13.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 7 i 13.7.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 8 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2 i 3. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 8 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5 (5.2); <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 13.1.3.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 13.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 13.1.3.; 13.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., rozdz. 13.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., rozdz. 13.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 13.4; • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 13.4; • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 13.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5. i streszczenie.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 6., rozdz. 13.6.

<i>wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i>	
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 11.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 11.

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

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Voydeya® (danikopan), jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	wrzesień 2024

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleciodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 13.1.; protokół w Aneksie (13.1.2.)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 13.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 13.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 13.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 13.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 13.1.

• przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 13.1.1 i rozdz. 13.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.	Tak, rozdz. 13.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 13.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdział 5.1., 5.2., 5.3.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 13.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 13.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 13.1.; rozdz. 13.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 13.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 13.11.; rozdz. 13.12.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki</i>	Tak, rozdz. 8 (Dyskusja).

<i>stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 13.8.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 13.9.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniono zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 13.10.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 7, rozdz. 13.7.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.1., 5.2., 5.3.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, dyskusja.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 13.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 13.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 13.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 13.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 13.12 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy (przeprowadzenie meta-analizy przeciwwskazane)
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie i rozdz. 5.

<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 8 (Dyskusja)
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).	Tak, rozdz. 5.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, przeprowadzono skorygowane porównanie pośrednie (MAIC), rozdz. 5.2.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję.	Tak, przeprowadzono skorygowane porównanie pośrednie (MAIC), rozdz. 5.2.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).	Tak, przeprowadzono skorygowane porównanie pośrednie (MAIC), rozdz. 5.2, z wykorzystaniem metodyki opisaną przez Signorovitch i wsp. [77] i Jackson i wsp [78]
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Tak, rozdz. 5.2., Dyskusja (rozdz. 8) i Ograniczenia (rozdz. 9)

2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5. i 6. i 13.6.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5. i 6. i 13.6.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 13.6.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Tak, rozdz. 2.5 (ale nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania)
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 8 i 13.6.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie zidentyfikowano takich danych.
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Nie.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzano meta-analizy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.1., 5.2., i 5.3.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, o ile podano w badaniu taką informację
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań</i>	Tak, rozdz. 9.

<i>klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 8.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.