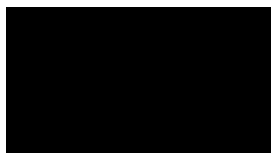




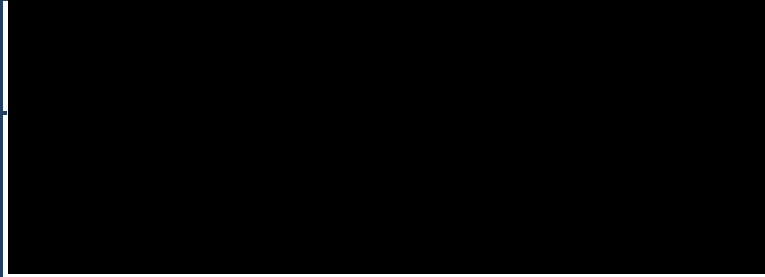
**VOYDEYA® (DANIKOPAN), JAKO LEK DODATKOWY DO
STOSOWANIA Z RAWULIZUMABEM LUB EKULIZUMABEM W
LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ
HEMOGLOBINURIĄ (PNH), U KTÓRYCH WYSTĘPUJE
RESZTKOWA NIEDOKRWISTOŚĆ HEMOLITYCZNA**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, wrzesień 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

SPIS TREŚCI

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	15
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII	16
2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	20
2.4. ROKOWANIE W NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	29
2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z NOCNA NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ.....	30
2.6. EPIDEMIOLOGIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	33
2.7. METODY LECZENIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII	39
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	46
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NOCNA NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ.....	52
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	54
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	57
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	57
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	60
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	61
6.1. DANIKOPAN W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	61
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	63
7. BIBLIOGRAFIA	68
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	75
9. ANEKS	77
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	77
9.2. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	97

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 Problemu Decyzyjnego (APD)

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Wyjaśnienie
AA	Anemia aplastyczna
ABHHTC	port. <i>Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular</i>
allo-HSCT	ang. <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i> ; Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych
ALPHA	Akronim badania, w którym porównywano stosowanie danikopanu z placebo, w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza Wpływu na Budżet Płatnika
BTA	Bezpośredni test antyglobulinowy
BTH	ang. <i>Breakthrough hemolysis</i> ; Przełom hemolityczny
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAP	ang. <i>Complement alternative pathway</i> ; Alternatywna droga dopełniacza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
cPNH	Klon z defektem PNH
CPNHN	ang. <i>Canadian Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Network</i>
DGHO	niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Hematologie und medizinische Onkologie</i>
dL	Decylitr
EBM	ang. <i>Evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
eGFR	ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> ; Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
EVH	ang. <i>Extravascular hemolysis</i> ; Hemoliza zewnątrzkrwiowa
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue questionnaire</i> ; Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLAER	ang. <i>Fluorescently labeled aerolysin</i> ; Aerolizyna sprzężona z barwnikiem fluorescencyjnym
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GPI	ang. <i>Glycosylphosphatidylinositol</i> ; Glikozylofosfatydyloinozytol
GPI-AP	ang. <i>GPI-anchored protein</i> ; Białko zakotwiczone przez glikozylofosfatydyloinozytol
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ;

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 Problemu Decyzyjnego (APD)

Akronim	Wyjaśnienie
	Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HLA	ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i> ; Antygeny zgodności tkankowej
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IVH	ang. <i>Intravascular hemolysis</i> ; Wewnątrznaczyniowa hemoliza
LDH	ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
LSMD	ang. <i>Least Squares Mean Difference</i> ; Różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
MAC	ang. <i>Membrane attack complex</i> ; Kompleks atakujący błonę
MDS	ang. <i>Myelodysplastic syndrome</i> ; Zespół mielodysplastyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NO	Tlenek azotu
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PESG	ang. <i>Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Education and Study Group</i>
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny
PIGA	ang. <i>Phosphatidylinositol glycan class A</i>
PNH	ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
RP	Rada Przejrzystości
SAAWP EBMT	ang. <i>Severe Aplastic Anemia Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> ; Grupa Robocza ds. Ciężkiej Anemii Aplastycznej Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Krwi i Szpiku
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WKK	Wielopotencjalna komórka krwi
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



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 [77]
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.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do 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® (danikopanu, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) w ramach proponowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1].

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

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

(P) populację docelową (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, opisanymi w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1],

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®) jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [2],

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią:

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

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

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH), jest rzadkim, nabytym schorzeniem wywołanym klonalnym nienowotworowym rozrostem pochodzącym z nieprawidłowej krwiotwórczej komórki macierzystej, wywołanym przez mutację somatyczną genu *PIGA* (ang. *phosphatidylinositol glycan class A*) położonego na chromosomie X. Kluczowy dla patofizjologii PNH jest brak lub niedobór na powierzchni komórek dwóch receptorów, będący konsekwencją mutacji *PIGA* – CD55 i CD59, pełniących funkcję regulującą aktywację dopełniacza. Ich niedobór powoduje nadmierną wrażliwość krwinek czerwonych na lizę z udziałem dopełniacza, prowadzącą do ciągłej hemolizy [3], [5], [4].

Pacjenci mogą cierpieć z powodu szerokiego spektrum objawów sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych lub hematologicznych [5]. Do najpoważniejszych konsekwencji PNH należą zagrażające życiu epizody zakrzepowo-zatorowe. Jednocześnie do najczęściej zgłaszanych objawów PNH wskazujących na wysoką aktywność choroby należą: zmęczenie, ból

głowy, zaburzenia erekcji u mężczyzn oraz bóle jamy brzusznej i problemy w połykaniu. Pacjenci z PNH cierpią na anemię, która jest skutkiem hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej (ang. *extravascular hemolysis*, EVH) [12], [23].

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. Pomimo uzyskania kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej dzięki zastosowaniu inhibitora C5, u części chorych może wystąpić klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa. Hemoliza zewnątrznaczyniowa jest wynikiem przedwczesnego usuwania czerwonych krwinek przez wątrobę i śledzionę, co może prowadzić do niedokrwistości [8], [9], [12], [51]. Klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa jest definiowana przez utrzymującą się objawową niedokrwistość lub potrzebę transfuzji, niskie stężenie hemoglobiny i podwyższonego poziomu retikulocytów, gdy inne przyczyny objawowej niedokrwistości zostały wyeliminowane [51], [52], [53], [54].

Leczenie pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią

Leczenie PNH można podzielić na 3 kategorie:

- terapie prowadzące potencjalnie do wyleczenia – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, który obciążony jest licznymi powikłaniami i wysoką śmiertelnością na poziomie 26-63%; stąd też ta opcja zalecana jest w specyficznych sytuacjach klinicznych, jedynie u wybranych pacjentów,
- leczenie wspomagające – transfuzje krwi/koncentratu krwinek czerwonych, suplementacje kwasu foliowego czy witaminy B12, żelaza, stosowanie kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, preparaty przeciwzakrzepowe,
- leczenie zmieniające przebieg choroby – stosowanie inhibitorów C5 dopełniacza (ekulizumabu lub rawulizumabu w I linii leczenia) - refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego B.96 [17].

W przypadku występowania resztkowej niedokrwistości hemolitycznej pomimo stosowania inhibitora C5 możliwe jest zastosowanie dwóch opcji terapeutycznych:

- inhibitora C3 dopełniacza (pegcetakoplanu) po niepowodzeniu terapii inhibitorami C5 [11] – opcja terapeutyczna refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.96 [17],
- inhibitora czynnika D (danikopan) jako terapii dodanej do kontynuacji leczenia inhibitorem C5.

Epidemiologia nocnej napadowej hemoglobinurii

Zapadalność na nocną napadową hemoglobinurię szacuje się na 1,3 do 16 na milion osób rocznie, w zależności od źródła [5], [31]. Chorują osoby w każdym wieku, przy czym najczęściej zachorowania notowane są w przedziale wiekowym 30-59 lat [5], [31]; PNH w równym stopniu dotyka mężczyzn i kobiety [32].

Epidemiologia PNH w Polsce:

- zgodnie z danymi opublikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny, pod koniec grudnia 2021 roku ludność Polski wynosiła 37 907 700 osób; w ciągu 16,5 roku zdiagnozowano nocną napadową hemoglobinurię u 105 osób, co przekłada się na zapadalność wynoszącą 0,017 na 100 000 osób/rok [4],
- na podstawie danych z bazy SWIAD Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) chorobowość tj. liczba żyjących pacjentów z PNH wynosi, z zależności od zastosowanej metody do oszacowania, od 138 do 337 chorych [4],
- w ramach programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIA (PNH) (ICD-10 D59.5)” do marca 2023 roku zostało włączonych 83 pacjentów [tj. wpisanych do systemu monitorowania programów terapeutycznych] – ówczesnie leczonych było 62 pacjentów [39].

Populacja pacjentów z PNH z hemolizą zewnątrzkrwiniową pomimo leczenia inhibitorami C5

Szacuje się, że klinicznie istotna hemoliza zewnątrzkrwiniowa występuje u od 10% do 20% pacjentów leczonych inhibitorem C5. Dane te oparte są zarówno o wyniki pochodzące z badań klinicznych, jak również międzynarodowe dane z rzeczywistej praktyki klinicznej [51], [52], [53], [54].

Wg polskich danych NFZ z programu lekowego B.96 odsetek pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem z niedokrwistością (zdefiniowaną jako zdiagnozowana niedokrwistość, rozumiana jako kody zgodne z klasyfikacją ICD-10 D63 z podkodami, D64, D64.8 oraz D64.9 tj. niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne) w latach 2018-2022 wynosił łącznie 21,92%. Jednocześnie odsetek pacjentów diagnozowanych rocznie pierwszorazowo z niedokrwistością wynosił średnio 7% [39].

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie nocnej napadowej hemoglobinurii **do grona chorób ultrazadkich tj. występujących z częstością ≤ 1 na 50 000 osób, zgodnie z definicją przedstawioną przez Parlament Europejski [42]**. Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [41]**.

Rokowanie, obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz jakość życia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią

Najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią jest zakrzepica; według różnych danych co najmniej jeden epizod zakrzepowy wystąpił u 29–44% chorych [14]. Nieleczeni pacjenci są mocno obciążeni chorobą, o czym świadczy odsetek osób, które doświadczają wysokiej aktywności choroby, poważnych zdarzeń naczyniowych, zdarzeń zakrzepowych, transfuzji krwinek czerwonych i upośledzonej czynności nerek [24]. **Terapia inhibitorami C5 układu dopełniacza istotnie poprawiła rokowanie pacjentów z PNH**. Szacuje się, że 5-letnie przeżycie pacjentów z PNH wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem) [4]. Pacjenci, którzy pomimo terapii inhibitorem C5 doświadczają utrzymującej się klinicznie istotnej hemolizy zewnątrzkrwiniowej nie są narażeni na ryzyko specyficznych dla PNH zarażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ze względu na skuteczną kontrolę hemolizy wewnątrzkrwiniowej, doświadczają oni jednak anemii oraz przewlekłego zmęczenia, a także mogą wymagać transfuzji krwi.

PNH stanowi duże obciążenie fizyczne i psychiczne zarówno dla pacjenta jak i jego opiekunów. Problemy natury fizycznej, wynikające z objawów chorobowych przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często utrudniając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. Oprócz kosztów bezpośrednich związanych z lekami, diagnostyką czy leczeniem powikłań, z uwagi na fakt, że choroba rozpoznawana jest głównie w grupie osób w wieku produkcyjnym, więc grupy o dużym potencjale społecznym, PNH prowadzi też do wzrostu kosztów pośrednich, z tytułu absencji chorobowej czy rent z powodu niezdolności do pracy.

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią

Pomimo zwiększenia liczby refundowanych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego B.96, dedykowanemu leczeniu PNH, wciąż istnieją niezaspokojone potrzeby pacjentów z PNH.

Inhibitory C5 układu dopełniacza odgrywają kluczową rolę w leczeniu pacjentów z PNH, w tym przede wszystkim poprawie przeżycia i ograniczenia występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych związanych z hemolizą wewnątrzkrwiniową. Jednocześnie w niewielkiej grupie pacjentów z PNH pomimo kontroli hemolizy wewnątrzkrwiniowej za pomocą inhibitora C5

może utrzymywać się klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa, charakteryzująca się utrzymującą się anemią i koniecznością transfuzji krwi. Należy podkreślić, że wielokrotne transfuzje wiążą się ze zwiększonym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej, w tym większą liczbą hospitalizacji [57]. Ponadto pacjenci otrzymujący transfuzje mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych; infekcje bakteryjne związane z transfuzją raportowane są u około 10% pacjentów z chorobami hematologicznymi [58].

Aktualnie w Polsce w przypadku większości pacjentów są możliwości leczenia zarówno hemolizy wewnątrznaczyniowej, jak i klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej, przy zastosowaniu monoterapii [51]; w grupie pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorami C5 refundowany jest pegcetakoplan. Dane pochodzące z badania klinicznego III fazy wskazują jednak, że kontrola hemolizy wewnątrznaczyniowej w przypadku tej terapii jest suboptymalna; w ciągu 48 tygodni leczenia pegcetakoplanem u 24% pacjentów wystąpiła hemoliza wymagająca przerwania leczenia, dostosowania dawki i/lub leczenia ratunkowego inhibitorami C5 [59]. Co więcej, sugeruje się, że hamowanie szlaku dopełniacza w części proksymalnej w monoterapii może nie prowadzić do jego hamowania w części końcowej szlaku, doprowadzając do kumulacji klonów czerwonych krwinek z defektem PNH i poważnego przełomu hemolitycznego będącego wynikiem gwałtownej hemolizy wewnątrznaczyniowej (istnieją dowody na wyższą proporcję czerwonych krwinek z defektem PNH podczas terapii inhibitorem C3 niż inhibitorami C5) [60], [61], [62], [63]. Ponadto, podczas gdy przełomy hemolityczne u pacjentów leczonych inhibitorami C5 rzadko są związane ze wzrostem poziomu LDH $> 5 \times$ GGN [60], przełomy hemolityczne podczas leczenia pegcetakoplanem bywają bardzo poważne, a w pojedynczych przypadkach wartości LDH przekraczają GGN 10 do 15 razy, co może potencjalnie zagrażać życiu [64].

W związku z powyższym istnieje potrzeba dostępu alternatywnych terapii dla pacjentów z PNH doświadczających klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej, które pozwolą na efektywne leczenie zarówno hemolizy wewnątrz- jak i zewnątrznaczyniowej. Odpowiedzią na wskazaną niezaspokojoną potrzebę medyczną jest terapia skojarzenia danikopanu z inhibitorem C5 układu dopełniacza.

Interwencja wnioskowana

Danikopan jest doustnym, proksymalnym inhibitorem dopełniacza, którego celem jest czynnik D i selektywne hamowanie alternatywnej ścieżki kaskady dopełniacza. Lek działa jako selektywny inhibitor funkcji czynnika D i hamuje początkowy szlak dopełniacza, nie zaburzając aktywacji szlaku klasycznego i lektynowego. Blokowanie alternatywnego szlaku aktywacji dopełniacza zapobiega odkładaniu się fragmentów C3 na czerwonych krwinkach pacjentów z PNH, co jest kluczową przyczyną hemolizy zewnątrznaczyniowej [2]. Podsumowując dodanie danikopanu do terapii inhibitorem C5 pozwoli na skuteczną kontrolę zarówno hemolizy wewnątrznaczyniowej, jak i zewnątrznaczyniowej.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie ALPHA

Wykazano, że dodanie danikopanu do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem u pacjentów z PNH i klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową, wiąże się z istotnie statystycznie, względem leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem (+placebo):

- większym odsetkiem chorych, którzy uzyskali znamienne klinicznie wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej (bez konieczności przetoczeń krwi w tym czasie),
- większym odsetkiem chorych, którzy uzyskali normalizację poziomu hemoglobiny w 12. tygodniu terapii,
- większym odsetkiem chorych, którzy uniknęli konieczności przetoczeń krwi do 12. tygodnia trwania leczenia,
- znamienym klinicznie wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej,
- większą redukcją bezwzględnej liczby retikulocytów w 12. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej,
- większą redukcją odczucia zmęczenia ocenianego w kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (FACIT-F) [56].

Profil bezpieczeństwa danikopanu

Dodatkowa terapia danikopaniem była dobrze tolerowana i bezpieczna, a przestrzeganie zaleceń związanych z dawkowaniem danikopanu było wysokie (> 95%) [56].

Wybór komparatora dla danikopanu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce, za odpowiednie komparatory dla danikopanu, dodanego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna, wybrano:

- pegcetakoplan (komparator główny),
- kontynuację 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, w populacji chorych z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, a także ze względu zalecenia uwzględnione w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej [11].

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 [77], 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.

Rekomendacje finansowe dla danikopanu we wnioskowanym wskazaniu

Jak do tej pory (wrzesień 2024) zastosowanie danikopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią nie stanowiło przedmiotu oceny AOTMiT i zarówno Rada Konsultacyjna (RK), Rada Przejrzystości (RP) przy AOTMiT jak i Prezes AOTMiT nie wydali stanowisk/rekomendacji w tym zakresie [80].

Ocena zasadności finansowania danikopanu dodanego do terapii ekulizumabem/ rawulizumabem w leczeniu objawów hemolizy zewnątrzkrwiniowej u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią jest przeprowadzana przez CADHT [97], NICE [101], SMC [105] oraz G-Ba [121]. W grudniu 2023 roku francuska agencja HAS odmówiła wydania pozwolenia na wcześniejszy dostęp dla danikopanu stosowanego w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), niedokrwistością (hemoglobina $\leq 9,5$ g/dL) po leczeniu rawulizumabem lub ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy [114], przy czym należy zaznaczyć, że miało to miejsce przed rejestracją leku na terenie Unii Europejskiej. Pozostałe światowe agencje HTA nie wydały dotychczas rekomendacji dotyczących zastosowania danikopanu z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna [90], [109], [126].

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 Problemu Decyzyjnego (APD)

Podsumowując, danikopan, stosowany doustnie jako terapia dodana do ekulizumabu lub rawulizumabu u pacjentów z PNH i hemolizą zewnątrznaczyniową występującą pomimo leczenia inhibitorem C5, zapewnia pacjentom szybki i trwały wzrost poziomu hemoglobiny przy równocześnie właściwej kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej. Poprawie parametrów laboratoryjnych towarzyszy m. in. zmniejszenie uczucia zmęczenia u pacjentów otrzymujących dodatkowo danikopan, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa terapii. Finansowanie danikopanu pozwoli na uzyskanie kompleksowej kontroli hemolizy w niewielkiej grupie chorych, w której pomimo skutecznej kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej dzięki zastosowaniu inhibitora C5, utrzymuje się hemoliza zewnątrznaczyniowa.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do 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® (danikopanu, tabletki powlekane 50 mg i 100 mg) w ramach proponowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków działań analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do danikopanu w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić jego optymalny sposób refundacji.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Voydeya® (danikopanu w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących zastosowania danikopanu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Voydeya® (danikopan), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jest wskazany jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna [2].

Wnioskowane wskazanie dla danikopanu, w ramach proponowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1], odpowiada zarejestrowanemu wskazaniu dla produktu leczniczego Voydeya® [2].

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia danikopaniem w ramach proponowanego programu zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia danikopaniem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem chorych na nocną napadową hemoglobinurią w ramach proponowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1].

Kryteria kwalifikacji
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none">1. zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej,2. wiek ≥ 18 lat,3. obecność resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów, którzy przez co najmniej 3 ostatnie miesiące leczenia byli rawulizumabem lub ekulizumabem,4. w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym,5. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL,6. brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p> <ol style="list-style-type: none">1. leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia,2. zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia danikopaniem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii,3. w przypadku przerwania leczenia dawkę danikopanu należy zmniejszać w ciągu 6 dni aż do całkowitego odstawienia produktu leczniczego zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego,

4. chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej Hemoglobinurii będą ponownie włączani do podawania danikopanu w skojarzeniu z rawulizumabem i ekulizumabem na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

Kryteria wyłączenia z programu

1. brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdym kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia),
2. ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne,
3. karmienie piersią,
4. przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT),
5. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia,
6. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą,
7. wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL,
8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza,
9. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

Schemat dawkowania leków w programie

Danikopan w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem:

1. danikopan - zalecana dawka początkowa to 150 mg trzy razy na dobę, podawane doustnie w odstępie ok 8 godzin (+/- 2 godziny). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 200 mg 3 razy na dobę,
2. ekulizumab- podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,
 - dawka początkowa maksymalna to 600 mg w infuzji dożylniej, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie,
 - dawka podtrzymująca maksymalna to 900 mg w infuzji dożylniej w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg w infuzji dożylniej co 14 ± 2 dni,
3. rawulizumab - podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,
 - maksymalna dawka nasycająca to 3000 mg podana w infuzji dożylniej,
 - maksymalna dawka podtrzymująca to 3600 mg podana w infuzji dożylniej. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać 2 tygodnie po dawce nasycającej, a kolejne dawki podtrzymujące należy podawać w infuzji dożylniej co 8 tygodni.

Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Nocna napadowa hemoglobinuria - definicja

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*) położonego na chromosomie X [3], [4]. Gen *PIGA* koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylfosfatydylowej (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 wewnątrznaczyniowej hemolizy (ang. *intravascular hemolysis; IVH*), co w głównej mierze odpowiada za powikłania

zakrzepowo-zatorowe, stanowiące główną przyczynę zgonów w przebiegu PNH [3], [5]. Najważniejszym biomarkerem hemolizy wewnątrznacyniowej jest podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*; LDH) $\geq 1,5$ GGN (górną granicą normy), który powiązany jest z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obniżenie poziomu LDH $< 1,5$ GGN jest głównym celem terapii PNH [51].

Hemoliza zewnątrznacyniowa

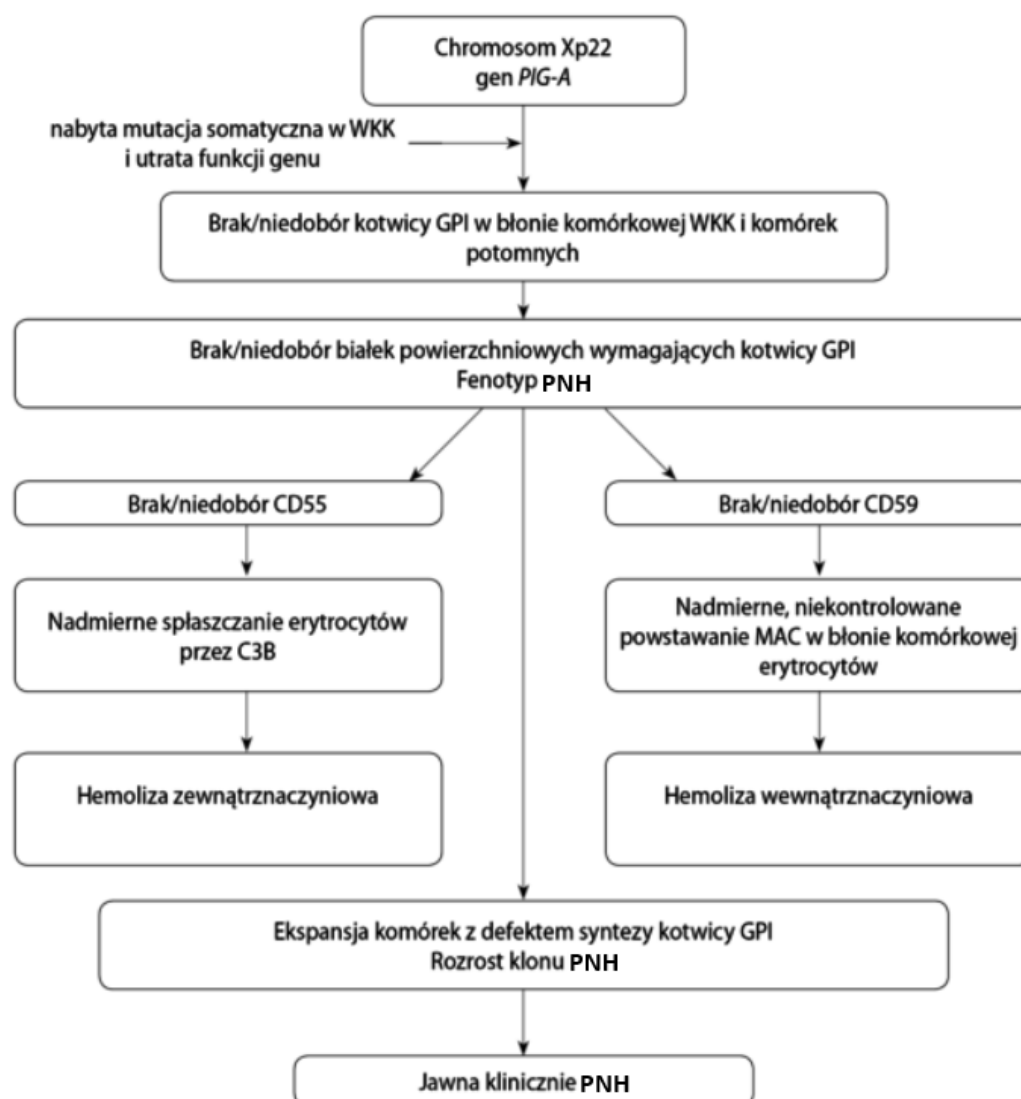
Stosowane w leczeniu PNH inhibitory składowej C5 dopełniacza (ekulizumab i rawulizumab) zapewniają przełomowe korzyści dla pacjentów, a rawulizumab jest uważany za standard leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, ponieważ zapewnia natychmiastowe, całkowite i trwałe zahamowanie końcowego szlaku aktywacji dopełniacza. Pomimo tego, u niewielkiego odsetka pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby za pomocą inhibitora C5, może wystąpić klinicznie istotna hemoliza zewnątrznacyniowa (ang. *extravascular hemolysis*; EVH). Hemoliza zewnątrznacyniowa jest wynikiem przedwczesnego usuwania czerwonych krwinek przez wątrobę i śledzionę, co może prowadzić do niedokrwistości [8], [9], [12], [51]. Klinicznie istotna hemoliza zewnątrznacyniowa jest definiowana przez utrzymującą się objawową niedokrwistość lub potrzebę transfuzji, niskie stężenie hemoglobiny i podwyższony poziom retikulocytów, gdy inne przyczyny objawowej niedokrwistości zostały wyeliminowane [51], [52], [53], [54]. Jednocześnie należy podkreślić, iż pacjenci, u których pomimo leczenia inhibitorem C5 występuje klinicznie istotna hemoliza zewnątrznacyniowa, nie są obciążeni ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych charakterystycznych dla hemolizy wewnątrznacyniowej, gdyż leczenie inhibitorem C5 zapewnia kontrolę choroby i realizuje główny cel terapii PNH.

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje nocną napadową hemoglobinurię pod kodem ICD-10 D59.5 [6].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

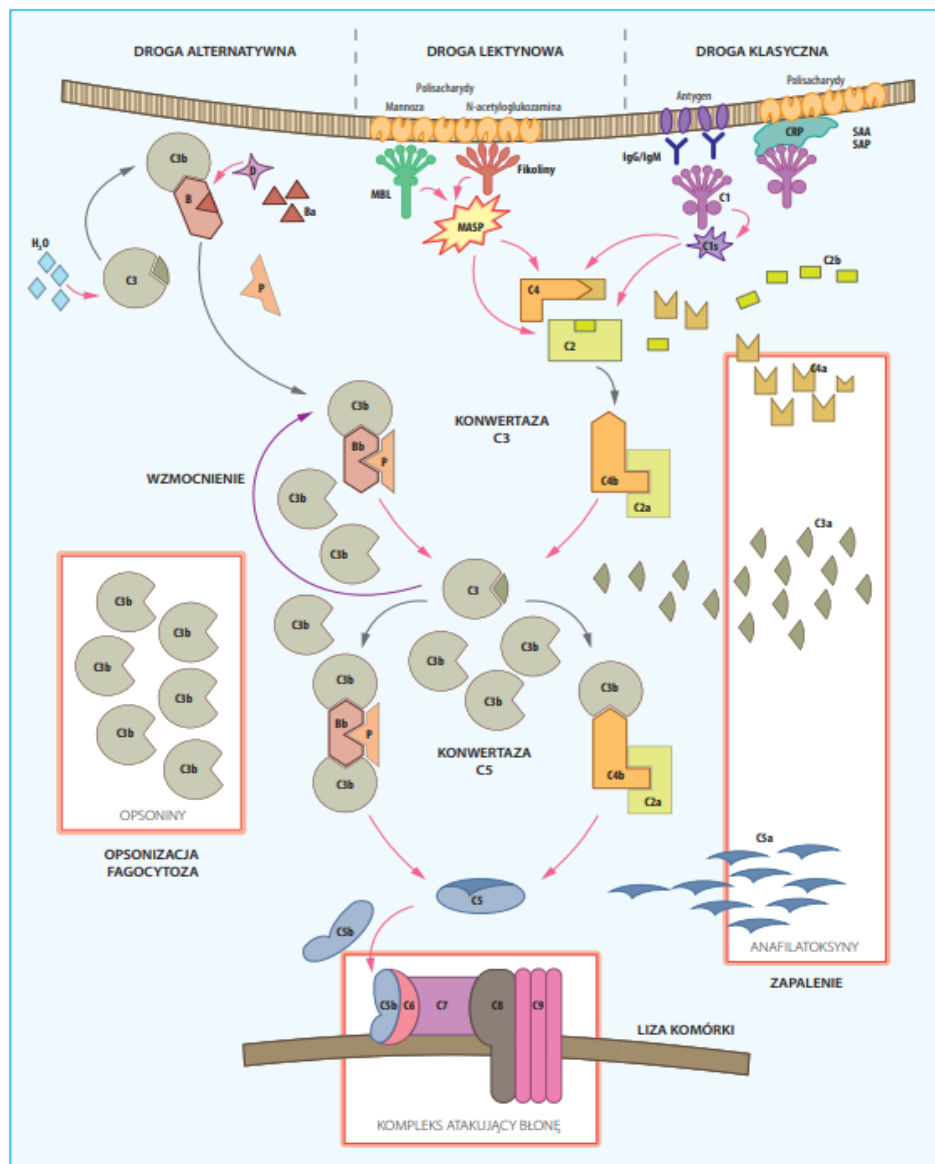
Klon PNH wywodzi się z komórki macierzystej z nabytą mutacją, najczęściej dezaktywującą gen PIGA, znajdujący się na krótkim ramieniu chromosomu X. Bardzo rzadko za rozwój choroby odpowiada mutacja genów na innych chromosomach. Gen PIGA koduje podjednostkę enzymu początkowego szlaku syntezy kotwicy glikozylfosfatydiloinozytolowej (GPI), od której zależy ekspresja na błonie komórkowej wielu ważnych białek (GPI-AP, ang. *GPI-anchored proteins*). Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem

układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek krwi. Inhibicja układu dopełniacza może polegać na specyficznym wiązaniu białka C5, wchodzącego w skład układu dopełniacza. Związanie białka C5 uniemożliwia rozpad białka na podjednostki C5a i C5b, a co za tym idzie, nie pozwala na stworzenie kompleksu atakującego błonę (ang. *membrane attack complex*; MAC) C5b-9. Podłożem większości objawów i powikłań PNH jest hemoliza wewnątrznacyniowa, ale również aktywacja płytek, granulocytów i komórek śródbłonka naczyniowego [3], [4], [7].



Rysunek 1. Schemat przedstawiający patogenezę nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH), z referencji [7]. GPI - kotwica glikozylofosfatydyloinozytolowa; MAC – kompleks atakujący błonę; WKK – wielopotencjalna komórka krwi (hematopoetyczna komórka macierzysta).

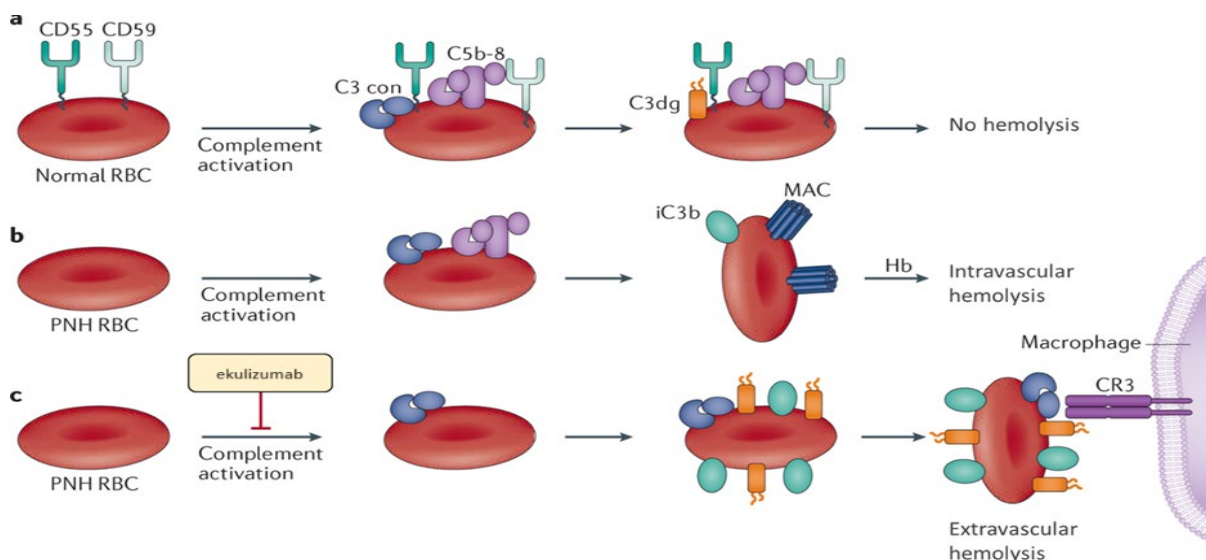
Układ dopełniacza to zespół funkcjonalnie powiązanych białek, obecnych w osoczu i płynach ustrojowych. Składniki tego układu określane są literą C (ang. *complement*) i kolejnymi cyframi (C1-C9). W aktywacji całego układu uczestniczą również białka określane literami B, D i P. Układ dopełniacza stanowi kluczowy element odporności wrodzonej. Aktywacja układu dopełniacza zachodzi na drodze kaskady enzymatycznej, gdzie początkowy sygnał nadaje aktywność enzymatyczną początkowemu składnikowi. Każdy kolejny składnik aktywuje kolejny, powodując dodatkowo wzmocnienie reakcji. Początkowe etapy aktywacji układu dopełniacza mogą przebiegać trzema różnymi drogami, w zależności od czynnika uruchamiającego kaskadę całego procesu. Rozróżnia się drogę klasyczną, alternatywną oraz lektynową, przedstawione na poniższym schemacie. Należy podkreślić, że najważniejszym i centralnym składnikiem układu dopełniacza jest składnik C3, ponieważ wszystkie drogi aktywacji prowadzą do wytworzenia enzymu, który rozkłada składnik C3 do biologicznie aktywnych produktów, a aktywacja składnika C3 warunkuje wszystkie funkcje efektorowe dopełniacza [76].



Rysunek 2. Schemat aktywacji dopełniacza, z referencji [76].

Uważa się, że skuteczne zahamowanie końcowego szlaku dopełniacza za pośrednictwem inhibitora C5 prowadzi do kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej (zachodzącej w naczyniach krwionośnych). Jednocześnie klony PNH czerwonych krwinek, które pozostają w krwioobiegach 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 [8], [9], [12],

[51]. W celu przeciwdziałania klinicznie istotnej hemolizie zewnątrznaczyniowej, poszukiwane są terapie oddziałujące na wcześniejsze etapy aktywacji kaskady dopełniacza [66].



C3 - składnik 3 dopełniacza, C5 - składnik 5 dopełniacza, CD - antygen różnicowania komórkowego, CR - receptor dopełniacza, Hb - hemoglobina, MAC - kompleks atakujący błonę, PNH - napadowa, nocna hemoglobinuria, RBC - czerwone krwinki.

Rysunek 3. Wewnątrznaczyniowa i zewnątrznaczyniowa hemoliza w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii [66].

Kliniczne objawy PNH występują, jeśli wzrost zmutowanych krwiotwórczych komórek macierzystych jest szybszy niż prawidłowych, niezmutowanych komórek, a populacja zmutowanych komórek *PIGA* osiąga pewną proporcję. Nie jest jeszcze jasne, w jaki sposób zmutowane klony uzyskują przewagę wzrostu nad prawidłowymi komórkami. Dlatego postulowano, że szkodliwa mutacja w *PIGA* ma kluczowe znaczenie dla PNH, ale nie jest jedyną determinantą [8], [10].

2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

2.3.1. OBJAWY I PRZEBIEG NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Objawy nocnej napadowej hemoglobinurii bywają zróżnicowane. Pacjenci mogą cierpieć z powodu szerokiego spektrum objawów sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych lub hematologicznych [5].

U pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią obserwowana jest hemoliza, czyli przedwczesny rozpad krwinek czerwonych (erytrocytów):

- wewnątrznaczyniowa, podczas której liza erytrocytów zachodzi w krwioobiegu,
- zewnątrznaczyniowa, podczas której niszczenie erytrocytów ma miejsce poza krążeniem, najczęściej w śledzionie lub wątrobie.

Oznaki i objawy hemolizy wewnątrznaczyniowej (IVH) i zewnątrznaczyniowej (EVH) znacznie się różnią. Klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa może wystąpić pomimo utrzymującej się kontroli IVH za pomocą inhibitorów C5. **Należy zauważyć, że niezależnie od nasilenia klinicznie istotnych objawów EVH, nie zagraża ona życiu i może być kontrolowana poprzez leczenie niedokrwistości resztkowej [53], [67]. Dla porównania, IVH wiąże się z poważnymi następstwami klinicznymi, takimi jak zakrzepica, która może prowadzić do przedwczesnego zgonu [12], [68], [69], [70].**

Tabela 2. Porównanie hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej [71].

Grupa pacjentów	Opis
<p>Hemoliza wewnątrznaczyniowa (IVH) - objawy i oznaki</p>	<ul style="list-style-type: none"> - są liczne, pojawiają się szybko i są poważne - obejmują zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, niedokrwistość, duszności, przewlekłe zmęczenie, hemoglobinurię, złe samopoczucie, dysfagię, dystonię, bóle brzucha, zaburzenia erekcji - są dobrze znane, a LDH jest powszechnie akceptowanym biomarkerem hemolizy wewnątrznaczyniowej o silnym związku ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, śmiertelnością i zmęczeniem <p>Niekontrolowana IVH wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych</p>
<p>Hemoliza zewnątrznaczyniowa (EVH) - objawy i oznaki</p>	<ul style="list-style-type: none"> - są niezauważalne u pacjentów z PNH, nieleczonych inhibitorami C5, ponieważ oznaki i objawy IVH są dominujące ze względu na szybką eliminację przez MAC, podczas gdy proces EVH jest wolniejszy i mniej niebezpieczny, - są zmienne, u niektórych pacjentów przebiegają bezobjawowo i EVH nie jest uważana za istotną klinicznie, podczas gdy u innych występuje objawowa niedokrwistość i wymaga przewlekłych transfuzji krwi, <ul style="list-style-type: none"> - u niektórych pacjentów objawia się brakiem poprawy w zakresie objawów podstawowych lub niedokrwistości, - nie zostały ocenione pod względem wpływu na jakość życia, ale mogą być istotne ze względu na zmęczenie, ponieważ zmęczenie jest bardzo powszechne i znacząco wpływa na jakość życia, - nie są dobrze ugruntowane, bez powszechnie akceptowanych biomarkerów związanych z objawami lub rokowaniem i nie są związane ze zwiększoną śmiertelnością. Podczas gdy podwyższony poziom LDH jest kluczowym czynnikiem ryzyka zachorowalności i śmiertelności w PNH, to w przypadku EVH poziom LDH jest prawidłowy lub tylko nieznacznie podwyższony, <ul style="list-style-type: none"> - nie wiążą się ze zmniejszoną przeżywalnością.

C5 - składnik 5 dopełniacza; LDH - dehydrogenaza mleczanowa, MAC - kompleks atakujący błonę.

Aktywacja układu dopełniacza, może być wynikiem m.in. infekcji, ale może również nastąpić poprzez drogę alternatywną (ang. *complement alternative pathway*; CAP) [8], [12]. W wyniku hemolizy wzrasta poziom krążącego enzymu – dehydrogenazy mleczanowej (LDH), który jest czułą miarą hemolizy; co

wykorzystywane jest zarówno jako narzędzie diagnostyczne, jak i do monitorowania nasilenia hemolizy [13].

Największe znaczenie przypisuje się przewlekłej **hemolizie** w układzie wewnątrznaczyniowym, spowodowanej niedoborem białek hamujących dopełniacz CD55 i CD59 na krwinkach czerwonych. W wyniku tworzenia się kompleksu atakującego błonę (MAC) na erytrocytach i hemolizy, wolna hemoglobina jest uwalniana do osocza i wydalana przez nerki. Długotrwała hemoglobinuria prowadzi do **uszkodzenia nerek**, w tym do zwiększonej skłonności do nawracających infekcji dróg moczowych [14].

Przełom hemolityczny (ang. *breakthrough hemolysis*, BTH) oznacza nasiloną aktywność hemolityczną, prowadzącą do rozpadu bardzo dużej liczby czerwonych krwinek w krótkim okresie. Objawia się m. in. zmęczeniem, hemoglobinurią, bólem brzucha, dusznością czy zaburzeniami erekcji, z towarzyszącym podniesieniem poziomu dehydrogenazy mleczanowej $\geq 2 \times$ GGN. Przełom hemolityczny może nastąpić podczas leczenia inhibitorem C3 jak również inhibitorem C5 i jest stanem poważnie zagrażającym zdrowiu, a w niektórych przypadkach również życiu pacjentów [16].

W momencie diagnozy **anemia**, będąca skutkiem hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej występuje u prawie wszystkich nieleczonych pacjentów; może objawiać się obniżoną tolerancją wysiłku, tachykardią, osłabieniem, przewlekłym zmęczeniem (znaczne), uczuciem duszności [5]. Nasilenie niedokrwistości obserwowanej w PNH waha się od minimalnego do bardzo ciężkiego [20] i charakteryzuje się niskim poziomem granulocytów i trombocytów, małą liczbą retikulocytów oraz niewielkim wzrostem poziomu dehydrogenazy mleczanowej lub jego brakiem [12], [23].

Wiązanie wolnej hemoglobiny z tlenkiem azotu (NO) prowadzi do zmniejszenia zasobów NO we krwi. Niedobór NO najczęściej prowadzi do dystonii mięśniowej przewodu pokarmowego objawiającej się bólami brzucha i wzdęciami [14]. Ból brzucha występuje u około 1/3 pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią w chwili rozpoznania i wiąże się z większym ryzykiem epizodów zakrzepowych [5]. **Naczyniowa dystonia mięśniowa** powoduje bóle pleców, głowy, objawy zmęczenia, zaburzenia kurczliwości przełyku, dysfagię i zaburzenia erekcji u mężczyzn. Zmniejszone stężenie NO prowadzi do zwężenia naczyń krwionośnych i może powodować **nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne i mikrozatorowość płucną, a także zmiany w przepływie krwi przez narządy mięszzowe**. Wyczerpanie puli NO wpływa na aktywację płytek krwi i powoduje wzrost ekspresji selektyny P, białka, które bierze również udział w agregacji płytek krwi i może aktywować układ dopełniacza, układ trombina-antytrombina i układ fibryny, **zwiększając skłonność do zakrzepicy** [14]. **Zakrzepica w**

przebiegu PNH pojawia się zazwyczaj **w obrębie krążenia żylnego**, często w nietypowych miejscach, np. w wątrobie, żyłach trzewnych, zatoce jamistej, żyłach krezkowych czy żyłach skórnych. Do nagłych objawów zakrzepicy żyłnej zalicza się silne bóle brzucha, szybko powiększającą się wątrobę i wodobrzusze, przy zakrzepicy żył wątrobowych. Ponadto u chorych z PNH może wystąpić **zakrzepica tętnicza**, w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krążenia wieńcowego czy w tętnicach krezkowych wątroby. Największe ryzyko zakrzepicy występuje u pacjentów z dużym odsetkiem komórek klonu PNH (> 50% granulocytów) [5].

Tabela 3. Kliniczne objawy nocnej napadowej hemoglobinurii [14].

Kategoria objawów	Poszczególne objawy
Hemoliza wewnątrznaczyniowa	<ul style="list-style-type: none"> - niedokrwistość lub wieloliniowa cytopenia, zmęczenie, ból brzucha, wzdęcia, ból pleców, ból głowy, dysfagia, zaburzenia erekcji, kamienie żółciowe, hemoglobinuria, - ostra/przewlekła niewydolność nerek, nawracające infekcje dróg moczowych, - nadciśnienie płucne
Zakrzepica żylna	<ul style="list-style-type: none"> - zakrzepica żylna w jamie brzusznej: - żyły wątrobowe, np. zespół Budda-Chiariego (nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku, <i>caput medusae</i> – poszerzenie żył brzusznych), - żyły śledzionowe (splenomegalia, hipersplenizm), - żyły krezkowe (ból brzucha, szczególnie po jedzeniu, wzdęcia, biegunka, wymioty), - zakrzepica żył nerkowych, - zakrzepica żył mózgowych: ból głowy, zawał krwotoczny, - zakrzepica żylna siatkówki: utrata wzroku, - zakrzepica zatok żylnych mózgu, - zakrzepica żył głębokich w kończynach: zatorowość płucna, - rzadko: zakrzepica żył skórnych, ropne zgorzelińowe zapalenie skóry
Zakrzepica tętnicza	<ul style="list-style-type: none"> - udar niedokrwienny, - zawał mięśnia sercowego
Niewydolność szpiku kostnego	<ul style="list-style-type: none"> -niedokrwistość, infekcje, krwawienia, - ból kości
Objawy powiązane	<ul style="list-style-type: none"> - przeciążenie żelazem transfuzyjnym, - zespół mielodysplastyczny, - transformacja w ostrą białaczkę szpikową

2.3.2. DIAGNOSTYKA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Wczesne wykrycie nocnej napadowej hemoglobinurii jest kluczowe dla leczenia i rokowania, jednak ze względu na różnorodność objawów klinicznych rozpoznanie często jest stawiane zbyt późno, nawet z kilkuletnim opóźnieniem [5], [14]. Grupy pacjentów wysokiego ryzyka, u których należy wykonać badania przesiewowe w kierunku PNH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Pacjenci wysokiego ryzyka, których należy przebadać pod kątem napadowej nocnej hemoglobinurii [14].

Grupa pacjentów	Opis
Pacjenci z niewyjaśnioną hemolizą	- negatywny wynik testu Coombsa - hemoglobinuria / hemosyderinuria, - hemoliza z dysfunkcją nerek
Pacjenci z niewyjaśnioną cytopenią	-
Pacjenci z cechami dysfunkcji szpiku kostnego	- pacjenci z anemią aplastyczną; - pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi (MDS), - każdy typ MDS z oznakami hemolizy, - MDS z którymkolwiek z poniższych objawów: hipoplastyczny szpik kostny, oporna na leczenie cytopenia
Pacjenci z niewyjaśnioną zakrzepicą i objawami hemolizy bez oczywistej przyczyny	- pacjenci z zakrzepicą żylną i tętniczą o nietypowym umiejscowieniu (np. żyły wewnątrzbrzuszne, żyły mózgowe, żyły skórne) lub z jakąkolwiek cytopenią, - pacjenci nie reagujący na antykoagulanty, - pacjenci w młodym wieku
Pacjenci z niewyjaśnionymi objawami klinicznymi	- duszność; - ból brzucha, ból głowy, ból krzyża, - dysfagia, - zaburzenia erekcji, - utrata masy ciała

Zostały opisane trzy postacie kliniczne nocnej napadowej hemoglobinurii: klasyczna, aplastyczna oraz subkliniczna [5], które scharakteryzowano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Postaci klinicznej nocnej napadowej hemoglobinurii [5].

Postać	Charakterystyka
Typ I – postać klasyczna PNH	Klon komórek o fenotypie PNH zwykle przekracza poziom 50%. W obrazie klinicznym dominuje hemoliza wewnątrznaczyniowa, ze wzrostem aktywności LDH (dehydrogenaza mleczanowa) i wzrostem stężenia bilirubiny. Zwykle nie stwierdza się leukopenii i trombocytopenii.
Typ II – PNH z obrazem anemii aplastycznej (AA/ PNH)	Klon komórek o fenotypie PNH jest na poziomie 10-50%. Stosunkowo często nasilenie hemolizy jest niewielkie. Stwierdza się leukopenię i trombocytopenię, będące objawem niewydolności szpiku, najczęściej w przebiegu anemii aplastycznej, zespołu mielodysplastycznego.
Typ III – postać subkliniczna	Niski odsetek komórek o fenotypie PNH (poniżej 10%). Zwykle brak klinicznych i laboratoryjnych objawów hemolizy. Często współistnieje anemia aplastyczna lub zespół mielodysplastyczny.

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria.

Osoby, u których klon GPI (-) występuje na poziomie poniżej PNH < 1% należy monitorować ze względu na ryzyko progresji. Znany jest również inny podział PNH, oparty na obrazie klinicznym, według którego wyróżnia się trzy postacie choroby:

- hemolityczną,
- hemolityczno/zakrzepową,
- zakrzepową [5].

Nocną napadową hemoglobinurię można rozpoznać na podstawie dokładnej oceny klinicznej, biorąc pod uwagę szczegółową historię pacjenta i wykonując szereg specjalistycznych testów. Jako główne badanie diagnostyczne wymienia się cytometrię przepływową [3], [14]. Najważniejsze badania wykonywane podczas rozpoznawania i klasyfikacji choroby opisano poniżej.

Cytometria przepływowa

Oznaczenie immunofenotypu komórek krwi obwodowej metodą cytometrii przepływowej jest badaniem potwierdzającym rozpoznanie nocnej napadowej hemoglobinurii i stanowi złoty standard diagnostyczny [3], [10], [5], [20]. Wysoka czułość badania z zastosowaniem cytometrii przepływowej pozwala na identyfikację klonu erytrocytów PNH na poziomie 0,01% oraz wykrycie nieprawidłowej subpopulacji neutrofilów stanowiącej zaledwie 0,05–0,1% wśród wszystkich komórek tego szeregu. Badanie cytometryczne wykonuje się za pomocą przeciwciał monoklonalnych skierowanych na różne białka połączone z błoną komórkową poprzez kotwice GPI oraz odczynnik FLAER (ang. *fluorescently labeled aeryolysin*; aerolizyna sprzężona z barwnikiem fluorescencyjnym). Najczęściej ocenianym białkiem jest CD59, z uwagi na jego obecność we wszystkich prawidłowych liniach krwiotwórczych [3], [10], [5], [14].

Cytometria przepływowa umożliwia zarówno identyfikację nieprawidłowych komórek, jak również ocenę wielkości klonu z defektem PNH (cPNH), czyli niepowstałych potomnych komórek krwiotwórczych szpiku pozbawionych GPI. Ze względu na wielkość deficytu w zakresie białek GPI, erytrocyty, neutrofile oraz monocyty podzielić można na trzy typy:

- typ I — komórki wykazujące prawidłową ekspresję białek (fizjologicznie we krwi obwodowej powinny się znajdować wyłącznie komórki typu I),
- typ II — komórki z częściowym niedoborem białek GPI,
- typ III — komórki całkowicie pozbawione białek GPI [3].

Klon PNH to populacja erytrocytów o zmniejszonej ilości antygenu CD59 lub całkowicie go pozbawiona (są to erytrocyty odpowiednio typu II oraz III) [3].

Do opisu wielkości klonów z defektem białek GPI stosuje się standardową terminologię, zgodnie z którą:

- populację komórek PNH o wielkości ponad 1% określa się jako „klon PNH”,
- populacja komórek PNH w zakresie od 0,1% do mniej niż 1% jest „niewielką populacją komórek PNH”,
- populacja komórek PNH o ilości poniżej 0,1% to „nieliczne komórki z niedoborem białek GPI” [3].

Badania dodatkowe

Badania dodatkowe, które powinno się wykonać w przypadku podejrzenia PNH obejmują:

- morfologię krwi obwodowej (niedokrwistość normocytowa, normochromiczna),
- ocenę bezwzględnej liczby retikulocytów (podwyższona w przypadku PNH),
- biopsję szpiku kostnego - wynik pozwoli na rozpoznanie anemii aplastycznej lub zespołu mielodysplastycznego (w przypadku anemii hemolitycznej z ujemnym odczynem Coombsa i prawidłową lub obniżoną liczbą retikulocytów i/lub cytopenią należy podejrzewać niewydolność szpiku),
- stężenie żelaza w surowicy (może być obniżone przy obecności hemoglobinurii i /lub hemosyderynirii – wówczas niedokrwistość mikrocytowa),
- stężenie witaminy B12, kwasu foliowego w surowicy (mogą być obniżone przy długotrwałej hemolizie) [5].

Do badań potwierdzających hemolizę należą:

- ocena aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy, która uwalnia się z rozpadających się erytrocytów – zwiększona aktywność LDH jest obserwowana przy hemolizie,
- ocena stężenia haptoglobiny w osoczu - obniżone lub nieoznaczalne (haptoglobina wiąże się z wolną hemoglobina),
- wzrost stężenia bilirubiny niezwiązanej z glukuronianami (bilirubina pośrednia) w surowicy,
- wzrost stężenia urobilinogenu w moczu,
- wzrost stężenia sterkobilinogenu w kale,
- bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) czyli odczyn Coombsa - ujemny,
- zwiększone stężenie wolnej hemoglobiny w surowicy,
- hemoglobinuria czyli obecność hemoglobiny w moczu,
- obecność hemosyderyny w moczu [5].

Badania genetyczne

Potwierdzeniem diagnozy PNH jest stwierdzenie mutacji *PIGA* w badaniach genetycznych, jednak te badania nie są wykonywane rutynowo [7].

Badania fizykalne

W związku z ciągłą hemolizą w badaniu fizykalnym obserwowane jest: woskowoszare zabarwienie skóry, zażółcenie powłok skórnych i białkówek, błądźliwość śluzówek [5].

Diagnostyka różnicowa

Główne sytuacje kliniczne lub choroby, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej PNH to:

- niedokrwistość hemolityczna z ujemnym wynikiem odczynu Coombsa (np. hemoglobinopatia, sferocytoza dziedziczna), mikroangiopatyczne niedokrwistości hemolityczne, wywołane lekami lub toksynami hemoliza/niedokrwistość, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe i hemoliza autoimmunologiczna,
- zakrzepica żylna o nietypowej lokalizacji, w tym choroby mieloproliferacyjne; guzy lite związane z nadkrzepliwością; zewnętrzny ucisk naczyń oraz wrodzone/nabyte trombofilie,
- niedokrwistość i/lub inne cytopenie związane z zespołem niewydolności szpiku kostnego (np. niedokrwistość aplastyczna, zespół mielodysplastyczny) [20].

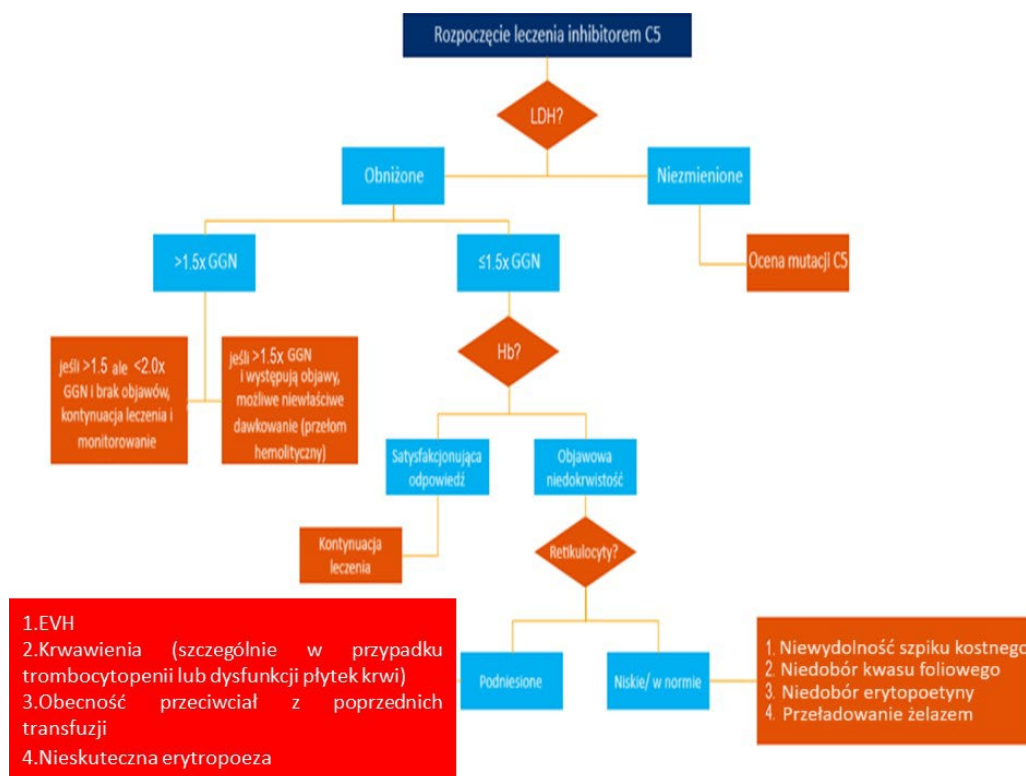
Rozpoznanie hemolizy zewnątrznaczyniowej (EVH)

Rozpoznanie hemolizy zewnątrznaczyniowej w przebiegu PNH nie jest łatwe. Nie ma konsensusu co do definicji klinicznie istotnej EVH, a dodatkowo obecnie istnieją różne opinie na temat preferowanego sposobu diagnozowania hemolizy zewnątrznaczyniowej w PNH.

Zaproponowano cztery kroki w celu ustalenia EVH w przebiegu PNH:

1. potwierdzenie rozpoznania PNH,
2. ujawnienie EVH podczas leczenia inhibitorem C5,
3. wystąpienie objawów resztkowych,
4. zidentyfikowanie EVH jako przyczyny objawów resztkowych wymagające diagnostyki różnicowej [31], [56].

Obecnie nie ma jednego biomarkera wykorzystywanego do zdiagnozowania EVH. Dobrym kandydatem do rozróżnienia pomiędzy hemolizą wewnątrznaczyniową i zewnątrznaczyniową jest dehydrogenaza mleczanowa (LDH), której wartości są znacząco podniesione w przypadku IVH (4-5 x górna granica normy) i tylko nieznacznie podwyższone w przypadku EVH [72]. Do najlepiej korelujących z hemolizą zewnątrznaczyniową markerów należy liczba retikulocytów, odkładanie fragmentów C3 na erytrocytach PNH, podwyższony poziom bilirubiny oraz konieczność przetoczeń. Uwzględniając kluczowe badanie kliniczne dla danikopanu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem C5, definicja EVH obejmuje niedokrwistość (hemoglobina $\leq 9,5$ g/ dl) z całkowitą liczbą retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$ i z/bez transfuzji czerwonych krwinek/ krwi całkowitej podczas stosowania inhibitora C5 przez ostatnich 6 miesięcy [56]. Poniżej przedstawiono schemat, ułatwiający diagnozę EVH w przebiegu PNH, u pacjentów leczonych inhibitorem C5.



Rysunek 4. Schemat postępowania w diagnostyce hemolizy zewnątrznaczyniowej (EVH) w przebiegu PNH, u pacjentów leczonych inhibitorem C5 [73].

W przypadku kwalifikacji do leczenia danikopanem w ramach proponowanego programu lekowego [1] wymagane są następujące badania diagnostyczne:

- morfologia krwi obwodowej z rozmazem i z liczbą retikulocytów,
- bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) (odczyn Coombsa),
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
- stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi,
- stężenie kreatyniny w surowicy krwi,
- aktywność aminotransferazy asparaginowej i alaninowej [1].

2.4. ROKOWANIE W NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Rokowanie w przypadku zakrzepicy

Zakrzepica jest najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Ogólnie u nieleczonych pacjentów z PNH obserwuje się wysoką częstość występowania epizodów zakrzepowych – według różnych danych co najmniej jeden epizod wystąpił u 29–44% chorych [14]. Długoletnie przeżycie pacjentów z klasyczną PNH bez przebytego incydentu zakrzepowo-zatorowego wynosi $86 \pm 6\%$, natomiast w przypadku pacjentów po przebyłym epizodzie zakrzepowo-zatorowym ryzyko wczesnej śmiertelności pozostaje wysokie [3].

Rokowanie w przypadku niewydolności nerek

Około 64% nieleczonych chorych na nocną napadową hemoglobinurię cierpi na przewlekłą chorobę nerek; szacuje się że niewydolność nerek odpowiada za 8–18% zgonów pacjentów z PNH [4].

Rokowanie w przypadku niewydolności szpiku kostnego

Dane z Międzynarodowego Rejestru nocnej napadowej hemoglobinurii wskazują, że niewydolność szpiku kostnego jest najczęstszą przyczyną zgonu (11,7%) w przypadku nieleczonych pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne zarówno dla PNH jak i anemii aplastycznej [4].

Wpływ terapii inhibitorami C5 na rokowanie

Nieleczeni pacjenci są mocno obciążeni chorobą, o czym świadczy odsetek pacjentów, którzy doświadczają wysokiej aktywności choroby, poważnych niepożądanych zdarzeń naczyniowych, zdarzeń zakrzepowych, transfuzji krwinek czerwonych i upośledzonej czynności nerek [24]. Wprowadzenie do leczenia pacjentów z PNH inhibitorów C5 diametralnie zmieniło rokowania pacjentów. Szacuje się, że 5-letnie przeżycie pacjentów z PNH wzrosło z 66,8% przy braku leczenia inhibitorem C5 do 95,5% w przypadku zastosowania terapii inhibitorem C5 [4].

Rokowanie w Polsce

W analizie weryfikacyjnej [4] dla jednego z produktów leczniczych refundowanych aktualnie w leczeniu PNH w Polsce, przeprowadzono oszacowanie wskaźników przeżycia wśród pacjentów z PNH (ICD-10 D59.5). Aktualność dostępnych danych z narodowego Funduszu Zdrowia umożliwiła analizę przeżycia pacjentów zdiagnozowanych od 2014 roku do końca 2020 roku. Spośród ogółem 313 zidentyfikowanych pacjentów zgon odnotowano w przypadku 52 pacjentów, co odpowiada przeżyciu na poziomie 85%. Analiza danych wskazuje, że od 2018 roku, czyli od roku objęcia refundacją ekulizumabu w Polsce, przeżycie pacjentów z PNH wzrosło do poziomu ponad 95% [4].

Tabela 6. Przeżycie pacjentów z PNH w Polsce w latach 2014-2020 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia, oszacowane w analizie weryfikacyjnej [4].

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

Podsumowując, w uwagi na wysokie obciążenie objawami choroby, przyczyniającymi się do zwiększonego ryzyka przedwczesnego zgonu pacjentów z PNH, kluczowa jest szybka diagnoza oraz wdrożenie odpowiedniego, ukierunkowanego leczenia, w celu przeciwdziałania skutkom choroby.

2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

Wpływ nocnej napadowej hemoglobinurii na różne aspekty życia pacjentów został szczegółowo opisany w raporcie „Sytuacja chorych na nocną napadową hemoglobinurię w Polsce”, na podstawie badania ankietowego z udziałem 13 chorych, przeprowadzonego w kwietniu 2023 roku przez *Experience Institute* [5].

Wpływ na jakość życia w aspekcie fizycznym

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 [2]. Pacjenci często nie mają siły do wykonania zwykłych, codziennych czynności domowych, takich jak sprzątanie czy gotowanie, dźwiganie mniejszych i większych ciężarów, wniesienie zakupów. Ponadto choroba sprawia, że pacjenci mają problemy z koncentracją, bywają rozkojarzeni, nie potrafią się skupić na nauce czy pracy. Z uwagi na rzadkość występowania i często niespecyficzne objawy, postawienie diagnozy PNH jest często opóźnione, nawet o kilka lat. W tym czasie pacjenci czują się nierozumiani przez otoczenie, a nawet postrzegani jako osoby leniwe czy mało ambitne [5]. W efekcie częstych wkłuc (np. podczas transfuzji, pobrania krwi, dożylnego podawania leku, badań diagnostycznych), pacjenci mogą doświadczać zrostów i zgrubień na żyłach powodujących bolesne problemy z ponownym wkłuciem czy szpecące rany [5].

Wpływ na jakość życia w aspekcie emocjonalnym

Nocna napadowa hemoglobinuria w istotny sposób wpływa na stan emocjonalny pacjenta. Często po diagnozie pacjenci nie są dostatecznie wyczerpująco informowani o rokowaniu oraz metodach leczenia. Z tego powodu większość pacjentów doświadczyła niepokoju, a niektórzy depresji lub stanów lękowych. Choroba, a niekiedy również leczenie, wpływa na odkładanie w czasie lub nawet rezygnację z planów prokreacyjnych. Brak energii może przekładać się na obniżony poziom motywacji, a ponadto pacjenci mierzą się także ze świadomością, że muszą być leczeni przewlekłe – do końca życia [5].

Wpływ na jakość życia w aspekcie społecznym

Pacjenci mają poczucie, że stanowią duże obciążenie dla otoczenia (rodziny, przyjaciół, kolegów w pracy, pracodawców), ponieważ inne osoby muszą dostosować się do ich ograniczeń fizycznych i czasowych. Choroba może być przyczyną częstych nieobecności w pracy, w związku z wizytami u lekarzy oraz w szpitalu na podanie leku [5]. Pacjenci z PNH najbardziej boją się śmierci oraz infekcji, która uniemożliwiłaby przyjęcie kolejnej dawki leku. Idzie za tym ostrożność w kontaktach z innymi, unikanie skupisk ludzi i miejsc publicznych, co potęguje zjawisko izolacji społecznej [5].

Wpływ hemolizy zewnątrznaczyniowej na jakość życia pacjentów z PNH

Pacjenci z klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową nie są narażeni na zwiększone ryzyko specyficznych dla PNH, zagrażających życiu powikłań, takich jak obserwowane w przypadku hemolizy wewnątrznaczyniowej. Jednak wśród pacjentów, którzy doświadczają klinicznie istotnej EVH, najczęściej zgłaszanym objawem jest niedokrwistość i wynikające z niej zmęczenie. Często występuje również duszność podczas wysiłku. W konsekwencji codzienne funkcjonowanie pacjentów może być zaburzone w znaczący sposób [10], [75]. Objawy mogą obejmować wyniszczającą astenię, złe samopoczucie i senność. Pacjenci ze zmęczeniem zgłaszali, że muszą spać przez cały dzień, doświadczają mgły mózgowej i mają trudności z chodzeniem, wchodzeniem po schodach, wychodzeniem z domu lub pracą, co może mieć również negatywny wpływ na opiekunów pacjentów z PNH [73]. Co więcej, przeciążenie żelazem pojawiło się jako możliwe powikłanie niedokrwistości, szczególnie u osób wymagających transfuzji. Należy podkreślić, że przeciążenie żelazem może powodować postępujące uszkodzenie układu hormonalnego, serca i wątroby [51].

Klinicznie istotna hemoliza zewnątrznaczyniowa zwiększa ryzyko konieczności transfuzji krwi. Przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek trwają średnio 4,2 godziny podczas jednej sesji, ale zdarzają się sytuacje w których czas ten wydłuża się nawet do 7 godzin, co uzależnione jest od liczby jednostek koncentratu czerwonych krwinek, jakiej wymaga pacjent [130], [131]. Oznacza to, że chorzy wymagający przetoczeń doświadczają obciążenia związanego z koniecznością wizyt (niejednokrotnie długotrwałych) w ośrodkach klinicznych. Jednocześnie przetoczenia krwi obarczone są potencjalnym

ryzykiem powikłań takich jak infekcje i reakcje anafilaktyczne, co może przekładać się na konieczność dodatkowego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej [57].

Podsumowując, nocna napadowa hemoglobinuria stanowi duże obciążenie fizyczne i psychiczne zarówno dla pacjenta jak i jego opiekunów. Problemy natury fizycznej, wynikające z objawów chorobowych przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często utrudniając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. Pomimo skuteczności aktualnie stosowanych terapii, u niektórych pacjentów utrzymuje się resztkowa niedokrwistość hemolityczna, prowadząca do możliwej konieczności przetoczeń krwi oraz przewlekłego zmęczenia, czego efektem jest znaczące utrudnienie codziennego funkcjonowania chorych i narażenie ich na potencjalne powikłania transfuzji.

2.6. EPIDEMIOLOGIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Epidemiologia PNH na świecie

Zapadalność na nocną napadową hemoglobinurię szacuje się na 1,3 do 16 na milion osób rocznie, w zależności od źródła [5], [31]. Chorują osoby w każdym wieku, przy czym najczęściej zachorowania notowane są w przedziale wiekowym 30-59 lat [5], [31]; PNH w równym stopniu dotyka mężczyzn i kobiety [32].

Zestawienie dostępnych danych dotyczących zapadalności i chorobowości PNH na świecie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Zapadalność i chorobowość nocnej napadowej hemoglobinurii na świecie, w zależności od źródła.

Kraj/Region	Zapadalność	Chorobowość
Francja	-	1/80 000 (źródło: Orphanet [32])
Wielka Brytania	1/770 000 (źródło: Orphanet [32])	1/62 500 (źródło: Orphanet [32])
	-	0,381/10 000 osób (<i>Haematological Malignancy Research Network</i> , [34])
Dania	-	0,104/10 000 osób (rejestr duński z lat 1977-2016, dane z 2015 roku [33])
Europa	1/100,000 do 5/1000 000 narodzin (przeгляд danych, 2010 [35])	-
USA	5,7/ 1,000,000 osobo-lat (badanie retrospektywne, kohortowe [36])	12-13 /1 000 000 (badanie retrospektywne, kohortowe [36])

Dane z International PNH Registry [37] wskazują, że spośród pacjentów z PNH wyjściowo:

- 1006 (35,8%) chorych miało wielkość klonu PNH $\leq 5\%$,
- 221 (7,9%) chorych miało wielkość klonu PNH > 5 do $\leq 10\%$,
- 443 (15,7%) chorych miało wielkość klonu PNH > 10 do $\leq 30\%$,
- 1443 (40,6%) chorych miało wielkość klonu PNH $> 30\%$.

Epidemiologia PNH w Polsce

Dane z badania pierwotnego

W polskim badaniu dotyczącym nocnej napadowej hemoglobinurii przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów zdiagnozowanych od 1995 do pierwszej połowy 2011 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie [4], [38]. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny pod koniec grudnia 2021 roku ludność Polski wynosiła 37 907 700 osób, w ciągu 16,5 roku zdiagnozowano nocną napadową hemoglobinurię u 105 osób, co przekłada się na zapadalność wynoszącą 0,017 na 100 000 osób/rok [4].

Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie weryfikacyjnej z 2022 roku [4] dokonała oszacowania epidemiologii nocnej napadowej hemoglobinurii w Polsce, na podstawie danych z bazy SWIAD, w której Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń. Analizą objęto wszystkich pacjentów (na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta) z rozpoznawaniem PNH, wg kodu ICD-10 D59.5, pomiędzy styczniem 2014 roku a grudniem 2021 roku.

W celu oszacowania liczby pacjentów zastosowano 3 podejścia:

- metodę I – opierającą się na uwzględnieniu liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjentów z postawionym kiedykolwiek rozpoznaniem wg kodu ICD-10 D59.5, niezależnie od zaszeregowania (rozpoznanie główne lub współistniejące) – podejście to oceniono jako najmniej wiarygodne,
- metodę II – opierającą się na identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym, uwzględniającą przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem D59.5 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące) – podejście o wyższej wiarygodności, w porównaniu z metodą II,
- metodę III – opierającą się na przeprowadzeniu prognozy pacjentów w oparciu o dane ograniczone do programu lekowego właściwego do leczenia PNH; uwzględniono w prognozie ogólny trend dla zidentyfikowanych zmian w liczbie pacjentów identyfikowanych metodą II, wraz z liczbą pacjentów poza programem leczonych aktywnym standardem opieki (erytropoetyna, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych) [4].

Tabela 8. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem o kodzie D59.5, niezależnie od zaszeregowania w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem współczynnika chorobowości (Metoda I = Metoda II), oszacowana przez AOTMIIT [4].

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów	72	86	87	99	108	129	131	129
Chorobowość[^]	0,19	0,22	0,23	0,26	0,28	0,34	0,34	0,34

*w ciągu miesiąca danego roku sprawozdawczego; [^]współczynnik chorobowości na 100 tysięcy mieszkańców, na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).

Po uwzględnieniu pacjentów z rozpoznaniem D.59.5, dla których sprawozdano świadczenia sfinansowane przez NFZ, łącznie **zidentyfikowano 337 pacjentów** spełniających kryteria włączenia do analizy na podstawie rozpoznania, zgodnie z metodą I, II; z kolei z zastosowaniem **metody III zidentyfikowano 138 pacjentów** [4].

Program lekowy B.96

Zgodnie z danymi [4], od 2018 roku do końca 2021 roku, do leczenia w ramach programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” włączono w sumie 66 pacjentów. Zgodnie z uproszczonym szacunkiem, do programu lekowego średnio rocznie włączano 16 pacjentów dorosłych [4]. 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 [132]. 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**.

Tabela 9. Charakterystyka populacji włączonej i leczonej w ramach programu lekowego B.96 [4].

Rok	2018	2019	2020	2021	Suma końcowa
Nowe włączenia					
Suma	21	25	17	3	66
Leczeni ogółem					
Suma	21	45	60	59	66

Dane od ekspertów

Ankietowana przez AOTMIIT dr Magdalena Wysocka, będąca Pełnomocnikiem Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytutu Matki i Dziecka przekazała, że od marca 2018 do marca 2023 roku do programu lekowego B.96 (do leczenia ekulizumabem) zostało włączonych 83 pacjentów [tj. wpisanych do systemu monitorowania programów terapeutycznych] – ówczesnie

leczonych było 62 pacjentów [39]. W tym czasie 2 chorych wycofało zgodę na leczenia, a 8 zmarło. Najmłodszy leczony ówczesznie pacjent miał 20 lat, a najstarszy – 82 lata [4], [39].

Drugi ankietowany przez AOTMiT ekspert, dr Anna Szmigielska-Kapłon prof. Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wskazała, że 30% pacjentów leczonych ekulizumabem ma nadal niedokrwistość. Zdaniem eksperta około 20% pacjentów może kwalifikować się do terapii w drugiej linii leczenia [39].

Oszacowanie populacji kwalifikującej się do terapii danikopanem

Dane z badań klinicznych wskazują, iż częstość występowania klinicznie znaczącej hemolizy zewnątrznaczyniowej (EVH) wynosiła 21,3% wśród pacjentów leczonych ekulizumabem i 20,2% wśród chorych otrzymujących rawulizumab. Jednocześnie dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, iż odsetki te wynoszą odpowiednio 7,4% i 7,8% pacjentów [74].

Uwzględniając definicję klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej (definiowanej przez utrzymującą się objawową niedokrwistość lub potrzebę transfuzji, niskie stężenie hemoglobiny i podwyższony poziom retikulocytów, gdy inne przyczyny objawowej niedokrwistości zostały wyeliminowane) szacuje się, że klinicznie istotna EVH występuje u od 10 do 20% pacjentów leczonych inhibitorem C5. Dane te oparte są zarówno o wyniki pochodzące z badań klinicznych, jak również z rzeczywistej praktyki klinicznej [51], [52], [53], [54] i zgodne z przedstawioną powyżej opinią eksperta, według której około 20% chorych z niedokrwistością pomimo leczenia ekulizumabem może kwalifikować się do zmiany terapii. W przypadku tej grupy pacjentów należy rozważyć terapię w drugiej linii leczenia, która może obejmować dodanie danikopanu do prowadzonej terapii inhibitorem C5.

Wg danych NFZ z programu lekowego B.96 odsetek pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem z niedokrwistością (zdefiniowaną jako zdiagnozowana niedokrwistość, rozumiana jako kody zgodne z klasyfikacją ICD-10 D63 z podkodami, D64, D64.8 oraz D64.9 tj. niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne) w latach 2018-2022 wynosił łącznie 21,92%. Jednocześnie odsetek pacjentów diagnozowanych rocznie pierwszorazowo z niedokrwistością wynosił średnio 7% [39].

Dokładne obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najbardziej wiarygodnych źródeł zostaną przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

Nocna napadowa hemoglobinuria jako choroba rzadka

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie nocnej napadowej hemoglobinurii do grona chorób ultrarzadkich tj. występujących z częstością ≤ 1 na 50 000 osób, zgodnie z definicją przedstawioną przez Parlament Europejski [42].

Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [41].**

2.6.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Nocna napadowa hemoglobinuria generuje koszty:

- bezpośrednio, czyli wydatki związane z chorobą i stosowanym leczeniem, w skład których wchodzi koszty opieki medycznej, diagnostyki i monitorowania chorych, terapii, koszty hospitalizacji i leczenia powikłań,
- pośrednio, czyli zasoby utracone w związku z chorobą i jej konsekwencjami – w tym utrata produktywności, niezdolność do wykonywania pracy czy przedwczesne opuszczenie rynku pracy,
- koszty niewymierne, takie jak utrata czasu wolnego, obniżenie jakości życia, ból, cierpienie [5], [43].

Koszty bezpośrednio

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie weryfikacyjnej z 2022 roku [4] dokonała oszacowania kosztów bezpośrednich dla 337 pacjentów z PNH zidentyfikowanych zgodnie z założeniami metody I i II (por. rozdz. 2.6.1). Uwzględniono wartość świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu państwa zarówno rozumianych jako świadczenia w ramach systemu (interwencje nielekowe) jak i świadczenia w ramach farmakoterapii (listy refundacyjne, katalog chemioterapii, program lekowy). Łączne obciążenie budżetu terapią wynosiło 207,74 mln zł, natomiast średnia wartość refundacji przypadająca na pojedynczego pacjenta wyniosła ponad 616 tysięcy zł. Co istotne, finansowanie w tej grupie pacjentów w 2018 wzrosło 3-krotnie w stosunku do roku 2017; najprawdopodobniej z uwagi na fakt refundacji ekulizumabu; następnie w kolejnych latach wartość była porównywalna i wyniosła nieco ponad 500 000 zł [4].

Również sami pacjenci ponoszą bezpośrednio koszty związane z leczeniem, np. w postaci dodatkowych wizyt u lekarzy specjalistów, fizjoterapeutów, psychologów. Mogą to być koszty nierefundowanych/nie

w pełni refundowanych wyrobów medycznych lub leków. Na podstawie badania ankietowanego pacjenci wymagający wizyt w celu podania leków ponoszą średni miesięczny koszt samego dotarcia do szpitala w wysokości około 258 zł (mediana 250 zł), co dla blisko 63% osób stanowi znaczące uszczuplenie domowego budżetu [5].

Koszty pośrednie

Należy zaznaczyć, że PNH dotyka głównie osób młodych - w badaniu ankietowym w Polsce, spośród 49 respondentów z PNH, najliczniejszą grupę wiekową stanowiły osoby w wieku 30-39 lat (>35%) a w drugiej kolejności w wieku 40-49 lat (około 30%), a więc grupy osób o dużym potencjale społecznym - dopiero rozpoczynających swoją karierę zawodową jak i osób z dużym doświadczeniem zawodowym. Osoby w wieku emerytalnym, tj. co w wieku najmniej 60 lat stanowiły zaledwie 6% respondentów [5]. Ogółem 12% osób posiadało rentę z tytułu niezdolności do pracy. Respondenci aktywni zawodowo wskazali, że w ciągu ostatniego roku przebywali na zwolnieniu od 3 do 180 dni. Koszt dłuższych zwolnień lekarskich ponosi ZUS, natomiast krótszych zwolnień lekarskich (do 30 dni w roku) czy obniżonej produktywności także pracodawca, który jest zmuszony zorganizować zastępstwo lub redystrybucję zadań powierzonych nieobecnemu pracownikowi. Ogółem 57% pacjentów z PNH stwierdziło, że regularne wizyty w celu podawania leku powodują obawy przez zmianą pracy, z powodu lęku, że nowy pracodawca nie zaakceptuje nieobecności; a u aż 20% ankietowanych leczenie uniemożliwiło kontynuowanie aktywności zawodowej [5].

Koszty niewymierne

Nocna napadowa hemoglobinuria generuje także wysokie koszty niewymierne, stanowiąc obciążenie zarówno dla zdrowia fizycznego jak i psychicznego pacjentów i ich rodzin/otoczenia. Wyniki badania ankietowego w populacji polskich pacjentów wskazują, że choroba wpływa na wiele aspektów życia pacjenta, w tym na najważniejsze decyzje życiowe, takie jak np., założenie rodziny - 26% pacjentów nie decyduje się na potomstwo z powodu choroby, a 47% - na więcej niż jedno dziecko [5].

Podsumowując, nocna napadowa hemoglobinuria generuje znaczne obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne.

2.7. METODY LECZENIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Rodzaj i nasilenie objawów determinują wybór leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii:

- w klasycznej postaci PNH terapia powinna opierać się na blokowaniu dopełniacza, aby zapobiegać powikłaniom hemolizy [3],
- w przypadku PNH z dominującą niewydolnością szpiku bez cech hemolizy (przy wielkości klonu <10%) postępowanie terapeutyczne powinno być skupione na leczeniu cytopenii,
- w przypadku anemii aplastycznej w zależności od ciężkości choroby, wieku pacjenta i dostępności dawcy stosuje się immunosupresję, immunoablację, analogi trombopoetyny lub przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych,
- w sytuacji występowania jednocześnie niewydolności szpiku o etiologii immunologicznej i cech hemolizy uzasadnione jest jednoczesne lub sekwencyjne zastosowanie immunoablacji i blokowanie układu dopełniacza [2].

Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (allo-HSCT)

Alogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych jest jedyną metodą wyleczenia z PNH [3], [5], [20]. U 40-50% chorych poddanych allo-HSCT rozwija się choroba przeszczep przeciw gospodarzowi. Z terapią związana jest także wysoka śmiertelność na poziomie 26-63% (zależna od zastosowanego kondycjonowania i doboru dawcy); po 2 latach od przeszczepienia żyje około 50% chorych [5]. Skuteczność allo-HSCT w leczeniu poważnych powikłań zakrzepowo-zatorowych wydaje się być dyskusyjna w dobie inhibitorów C5 ze względu na niedopuszczalnie wysoką toksyczność i wspomnianą powyżej wysoką śmiertelność [14]. Allo-HSCT zaleca się jedynie w specyficznych sytuacjach klinicznych, u wybranych pacjentów: w klasycznej postaci PNH w krajach bez dostępu do inhibitorów C5, chorych z współistnieniem niewydolności szpiku (anemia aplastyczna/PNH) lub ewolucją klonalną (zespół mielodysplastyczny/PNH) zależnie od przynależności do grupy ryzyka według indeksu prognostycznego dla zespołu mielodysplastycznego [5]. U pacjentów leczonych ekulizumabem tę opcję proponuje się w przypadku braku odpowiedzi hematologicznej (polimorfizm genu powodujący brak odpowiedzi na inhibitor dopełniacza) albo pojawienia się niewydolności lub dysplazji szpiku kostnego [3], [20].

Leki zmieniające przebieg choroby, działające na układ dopełniacza

Przełomem terapeutycznym, zmieniającym przebieg PNH było wprowadzenie do leczenia inhibitorów C5 układu dopełniacza:

- **ekulizumabu** – pierwsze zarejestrowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw składowej C5 układu dopełniacza; zapobiega powstawaniu C5a i C5b i w konsekwencji zapobiega powstawaniu

C5b-9 – kompleksowi atakującemu błonę (MAC), przeciwdziałając hemolizie. Jednocześnie ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych [5], [44]; ekulizumab podawany jest w postaci wlewu dożylnego podawanego co tydzień w czasie 4-tygodniowej fazy leczenia początkowego, a następnie co 2 tygodnie w leczeniu podtrzymującym [44]; szacuje się, że zastosowanie ekulizumabu spowodowało wzrost przeżycia pięcioletniego pacjentów z PNH z 65% do 97% [5],

- **rawulizumabu** – pierwszy długodziałający inhibitor C5 układu dopełniacza, humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się specyficznie ze składową C5 dopełniacza, co przeciwdziała aktywacji kaskady dopełniacza C5b-C9 i hamuje hemolizę wewnątrznaczyniową u chorych na PNH; lek ten po przyłączeniu do C5 wnika do komórki (np. erytrocytu), ulega odłączeniu od składowej dopełniacza, która jest niszczone w komórce, a uwolniony rawulizumab przedostaje się do krążenia i ponownie łączy się z C5, co powoduje wydłużenie czasu działania leku; rawulizumab stosuje się we wlewie dożylnym co 8 tygodni; rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych [5], [45].

W grudniu 2021 r. EMA zarejestrowała **pegcetakoplan** (inhibitor C3 układu dopełniacza) w leczeniu pacjentów z PNH z utrzymującą się niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorami C5 układu dopełniacza. Pegcetakoplan jest symetryczną cząsteczką złożoną z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalentnie z końcami liniowej cząsteczki PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa. Fragmenty peptydowe wiążą się ze składową dopełniacza C3 i wywierają silne działanie hamujące na kaskadę dopełniacza. Pegcetakoplan wiąże się z dużym powinowactwem z białkiem dopełniacza C3 i jego fragmentem aktywacyjnym C3b, regulując w ten sposób rozkład C3 i tworzenie efektorów na dalszym etapie kaskady aktywacji dopełniacza. U pacjentów z PNH do hemolizy zewnątrznaczyniowej przyczynia się opsonizacja przez C3b, podczas gdy do hemolizy wewnątrznaczyniowej dochodzi z udziałem MAC, znajdującego się na dalszym etapie kaskady aktywacji. Pegcetakoplan wywiera rozległe działanie regulujące kaskadę dopełniacza poprzez działanie na wcześniejszych etapach kaskady aktywacji w stosunku do C3b i formowania MAC, w ten sposób kontrolując mechanizmy, które prowadzą do hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej. Pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej [5], [46].

W kwietniu 2024 r. EMA zarejestrowała **danikopan** – pierwszy selektywny i wiążący się odwracalnie inhibitor funkcji czynnika D dopełniacza. Działanie leku opiera się na selektywnym blokowaniu aktywacji alternatywnego szlaku dopełniacza i prowadzi do zapobiegania wytwarzania wielu efektorów, w tym fragmentów C3 w tym szlaku. Odkładanie się fragmentów C3 na czerwonych krwinkach w przebiegu

PNH jest kluczową przyczyną hemolizy zewnątrznaczyniowej (EVH). Danikopan nie zaburza funkcjonowania klasycznego i lektynowego szlaku dopełniacza. Wskazaniem do stosowania leku jest resztkowa niedokrwistość hemolityczna pomimo leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem). Danikopan stosowany jest w postaci doustnej, 3 razy na dobę [2].

Leczenie objawowe

Transfuzja krwi

W zależności od objawów niedokrwistości pacjenci mogą otrzymywać leczenie wspomagające, takie jak transfuzja krwi/erytrocytów. Transfuzje tymczasowo podwyższają poziom hemoglobiny, ponieważ przetoczone komórki prezentujące CD59 i CD55 na swojej powierzchni komórkowej są odporne na lizę inicjowaną przez dopełniacz. Wprowadzenie leków immunoterapeutycznych, takich jak ekulizumab i rawulizumab, istotnie zmniejszyło jednak częstość transfuzji w porównaniu z brakiem leczenia [47].

Leczenie przeciwzakrzepowe

W celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy ważną opcją terapeutyczną może być profilaktyczna terapia przeciwzakrzepowa. Nawet przy zapobiegawczej terapii przeciwzakrzepowej ryzyko trombohemolizy pozostaje jednak wysokie [48]. U chorych już przyjmujących ekulizumab pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa za pomocą warfaryny lub acenokumarolu przynosi niewielkie korzyści i może zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych. U chorych nieleczonych ekulizumabem należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub acenokumarolem w przypadku obecności dużego klonu PNH i przy braku przeciwwskazań do takiego leczenia. W okresie okołoperacyjnym i podczas unieruchomienia należy stosować profilaktykę heparyną drobnocząsteczkową, a także od pierwszego trymestru ciąży do końca połogu. Pacjenci, u których wystąpiły ostre epizody zakrzepowe, powinni otrzymywać terapię przeciwzakrzepową, a w przypadku klinicznie istotnej zakrzepicy – kontynuować ją długotrwale [14].

Kortykosteroidy

Stosowanie kortykosteroidów w celu poprawy niedokrwistości hemolitycznej jest kontrowersyjne. Są zalecane tylko do krótkotrwałej terapii w objawowej hemolizie zewnątrznaczyniowej ze względu na znaczne skutki uboczne [49]. Wykazano pewne korzyści ze stosowania prednizonu u chorych z przełomem hemolitycznym [5]. Podstawowy mechanizm działania w zapobieganiu hemolizie nie jest jeszcze dobrze poznany [49].

Suplementacja

Suplementacja kwasem foliowym i witaminą B12 może być stosowana w celu wspomaganie zwiększonej erytropoezy w szpiku kostnym. Niedobór kwasu foliowego może towarzyszyć hemolizie, ponieważ organizm próbuje zrekompensować utratę komórek krwi poprzez ich większą produkcję [49].

2.7.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE TERAPII

Chorych na nocną napadową hemoglobinurię należy systematycznie monitorować, wykonując przede wszystkim badania krwi, poziomu LDH, bilirubiny, a także ocenę funkcji nerek, parametrów związanych z metabolizmem żelaza czy ocenę klonów PNH [14].

W poniższej tabeli przedstawiono zasady monitorowania pacjentów leczonych danikopaniem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem, w ramach proponowanego programu lekowego [1].

Tabela 10. Badania wymagane w trakcie monitorowania pacjentów leczonych danikopaniem w skojarzeniu z inhibitorem C5, ujęte w proponowanym programie lekowym [1].

Badanie laboratoryjne	Częstość wykonywania
Danikopan w skojarzeniu z rawulizumabem	
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), morfologia krwi obwodowej z rozmazem, stężenie kreatyniny/ mocznika w surowicy krwi, aktywność aminotransferazy asparaginowej i alaninowej, stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi	<ul style="list-style-type: none"> co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie w 8 tygodniu, po 8 tygodniach, raz na dwa miesiące lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych
Badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym	<ul style="list-style-type: none"> 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu
Danikopan w skojarzeniu z ekulizumabem	
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), morfologia krwi obwodowej z rozmazem, stężenie kreatyniny/ mocznika w surowicy krwi, aktywność aminotransferazy asparaginowej i alaninowej, stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi	<ul style="list-style-type: none"> co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, po 4 tygodniu, raz na dwa tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych
Badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym	<ul style="list-style-type: none"> 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu

PNH - napadowa nocna hemoglobinuria.

Kategorie odpowiedzi na leczenie inhibitorem dopełniacza zostały opracowane przez *Severe Aplastic Anemia Working Party of European Society of Blood and Marrow Transplantation (SAAWP EBMT)*. Ocenę odpowiedzi na leczenie inhibitorami układu dopełniacza można przeprowadzić na podstawie konieczności transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, oceny stężenia hemoglobiny, poziomu LDH i

liczby retikulocytów. W ocenie odpowiedzi na leczenie PNH wydzielono 6 kategorii: odpowiedź całkowita, większa, dobra, częściowa, mniejsza i brak odpowiedzi [3], zgodnie z kryteriami z poniższej tabeli.

Tabela 11. Klasyfikacja odpowiedzi hematologicznej na inhibitory dopełniacza w nocnej napadowej hemoglobinurii według SAAWP EBMT [3].

Kategoria odpowiedzi	Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych	Hb [g/dl]	LDH*	Retikulocytoza* [G/l]
Całkowita	-	≥ 12	$\leq 1,5 \times \text{GGN}$	≤ 150
Większa	-	≥ 12	$> 1,5 \times \text{GGN}$	Lub > 150
Dobra	-	≥ 10 i < 12	A. $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ B. $> 1,5 \times \text{GGN}$	Wykluczyć niewydolność szpiku**
Częściowa	Brak lub rzadko ($\leq 2/6$ miesięcy)	≥ 8 i < 10	A. $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ B. $> 1,5 \times \text{GGN}$	Jak powyżej**
Mniejsza	Brak lub rzadko ($\leq 2/6$ miesięcy)	< 8	A. $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ B. $> 1,5 \times \text{GGN}$	Jak powyżej**
	Regularnie (3–6/6 miesięcy) Redukcja o $\geq 50\%$	< 10		
Brak	Regularnie $> 6/6$ miesięcy	< 10	A. $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ B. $> 1,5 \times \text{GGN}$	Jak powyżej**

SAAWP EBMT - ang. *Severe Aplastic Anemia Working Party of European Society of Blood and Marrow Transplantation*. Dehydrogenazę mleczanową (LDH) i retikulocytozę powinno się oceniać na podstawie średnich wartości z okresu 6 miesięcy; **w przypadku retikulocytozy < 60 G/l należy wykluczyć stopień niewydolności szpiku jako przyczyny suboptymalnej odpowiedzi na inhibitor dopełniacza; Hb — hemoglobina; GGN — górna granica normy.

Konieczne jest prowadzenie obserwacji chorych leczonych inhibitorami dopełniacza, gdyż terapia może nasilać nawracające zakażenia *Neisseria meningitidis* [5].

2.7.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 kwietnia 2024 roku [17], w Polsce w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii obecnie refundowane są trzy substancje czynne: ekulizumab, rawulizumab i pegcetakoplan, w ramach programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)”. Każda z refundowanych substancji jest finansowana w ramach oddzielnej grupy limitowej.

Tabela 12. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu: D59.5 – nocna napadowa hemoglobinuria (stan na wrzesień 2024) [17].

Substancja czynna	Grupa limitowa	Kryteria włączenia do leczenia
Leki refundowane w ramach programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” Kategoria dostępności - bezpłatne		
Ekulizumab	1171.0, Ekulizumab	<p>1) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:</p> <p>a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN), • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność nerek, - nadciśnienie płucne, - znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność; <p>b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, • zator tętnicy płucnej, • zdarzenia mózgowo-naczyniowe, • amputacja, • zawał mięśnia sercowego, • napad przemijającego niedokrwienia, • niestabilna dławica piersiowa, • zakrzepica żyły nerkowej, • zakrzepica żył kręzkowych, • zakrzepica żyły wrotnej, • zgorzel, • ostre zamknięcia naczyń obwodowych; <p>2) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom – profilaktyka antybiotykowa,</p> <p>3) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym,</p> <p>4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Rawulizumab	1285.0, Rawulizumab	<p>Chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem:</p> <p>1) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:</p> <p>a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN), • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność nerek, • nadciśnienie płucne lub duszność, • znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność, • hemoglobinuria, • bóle brzucha, • niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10g/dL), • dysfagia, • zaburzenia erekcji, <p>b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, • zator tętnicy płucnej, • zdarzenia mózgowo-naczyniowe,

Substancja czynna	Grupa limitowa	Kryteria włączenia do leczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • amputacja, • zawał mięśnia sercowego, • napad przemijającego niedokrwienia, • niestabilna dławica piersiowa, • zakrzepica żyły nerkowej, • zakrzepica żył kręzkowych, • zakrzepica żyły wrotnej, • zgorzel, • ostre zamknięcia naczyń obwodowych; <p>3) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom – profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia,</p> <p>4) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym,</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL,</p> <p>6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.</p> <p>Chorzy stabilni klinicznie po terapii ekulizumabem: Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) wiek \geq 18 lat,</p> <p>2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH $>1\%$ oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej,</p> <p>3) stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy,</p> <p>4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN),</p> <p>5) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym,</p> <p>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL,</p> <p>7) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Pegcetakoplan	1286.0, Pegcetakoplan	<p>1) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH $>1\%$ oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej,</p> <p>2) wiek ≥ 18 lat,</p> <p>3) obecność niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego,</p> <p>4) nieobecność niewyleczonego zakażenia wywołanego przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>,</p> <p>5) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia), <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepień – profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia,</p> <p>6) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym,</p> <p>7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL,</p> <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.</p>

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Substancja czynna	Grupa limitowa	Kryteria włączenia do leczenia
		Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

GGN - górna granica normy; FACIT-Fatigue - ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* - skala służąca ocenie zmęczenia; LDH - dehydrogenaza mleczanowa; PNH - nocna napadowa hemoglobinuria.

Danikopan nie jest aktualnie (wrzesień 2024) refundowany w Polsce w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, jak również w żadnym innym wskazaniu.

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

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

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce (najnowsze dostępne) i na świecie dotyczące leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (opublikowane po 2015 roku).

Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) odnoszących się do leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (stan na wrzesień 2024).

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocna napadową hemoglobinurią
<p>Deutsche Gesellschaft für Hematologie und medizinische Onkologie (DGHO)</p> <p>Kraj: Niemcy</p>	<p>czerwiec 2023 [11]</p>	<p>Wytyczne Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie dotyczące między innymi diagnostyki i leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii.</p> <p><u>Do terapii wspomagających w wytycznych wymienia się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, - suplementację kwasem foliowym, ewentualnie witaminą B12, - kontrolowaną suplementację żelazem, - wczesną i konsekwentną antybiotykoterapię w przypadku wystąpienia zakażeń bakteryjnych, - wystarczające nawodnienie w kontekście krytycznej hemolizy, <ul style="list-style-type: none"> - terapię przeciwzakrzepową, - terapię immunosupresyjną. <p>Jako terapię leczniczą wytyczne podkreślają rolę allo-HSCT w przypadku PNH współistniejącej z ciężką niedokrwistością aplastyczną. Jednak przeszczep ten wiąże się ze znaczną chorobowością i śmiertelnością. Długoterminowe przeżycie wynosi 50% - 60%.</p> <p><u>Ukierunkowaną terapią w PNH jest hamowanie składowej C5 dopełniacza przez ekulizumab lub rawulizumab</u></p> <p>Humanizowane przeciwciała monoklonalne, ekulizumab lub rawulizumab wiążą czynnik C5 dopełniacza, zapobiegają jego rozszczepieniu na fragmenty C5a i C5b, a tym samym blokują późniejsze tworzenie końcowego kompleksu dopełniacza. W przypadku leczenia tymi lekami konieczne jest jednoczesne szczepienie przeciwko meningokokom. Ekulizumab należy stosować przede wszystkim w przypadku powikłań, takich jak konieczność przetoczeń krwi z powodu hemolizy, po wystąpieniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, niewydolności nerek związanej z PNH i innych poważnych objawów związanych z PNH. Rawulizumab został w 2019 roku zarejestrowany do leczenia pacjentów z PNH, hemolizą i:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, - u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy. <p><u>Inhibitory składowika dopełniacza C3 lub jego wzmacniacze</u></p> <p>Pegcetakoplan jest bezpośrednim inhibitorem C3 i C3b, który może być stosowany u pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorem C5 układu dopełniacza.. EMA zarejestrowała pegcetakoplan w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 3 miesiące i mieli objawową niedokrwistość, która rozwinęła się z powodu hemolizy zewnątrzkrążynowej. Kryteria rozpoznania hemolizy zewnątrzkrążynowej podczas aktywnej blokady C5 opierają się na widocznej retikulocytocie, tylko nieznacznie podwyższonym poziomie LDH ($\leq 1,5$-krotność górnej granicy normy) oraz wzroście bilirubiny. Należy jednak wykluczyć nowo powstałą niewydolność szpiku.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania danikopanu w leczeniu PNH (dokument został wydany przed zarejestrowaniem produktu leczniczego Voydeya® przez EMA).</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocną napadową hemoglobinurią
<p>Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHHTC)</p> <p>Kraj: Brazylia</p>	<p>2021 [20]</p>	<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p> <p>Konsensus opracowany przez brazylijskie Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (Brazylijskie Stowarzyszenie Hematologii, Hemoterapii i Terapii Komórkowej), dotyczący diagnostyki i leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii</p> <p>Możliwości leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii obejmują leczenie wspomagające, allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych i blokadę dopełniacza przez stosowanie inhibitora C5 - ekulizumabu.</p> <p><u>Kryteria włączenia do terapii ekulizumabem:</u> pacjenci z hemolizą (LDH \geq 1,5 GGN), z objawami choroby i spełniający poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hb < 7 g/dL lub Hb < 10 g/dL, iw co najmniej dwóch niezależnych pomiarach u pacjentów z objawami ze strony układu sercowego, <ul style="list-style-type: none"> - zakrzepica związana z PNH, - powikłania hemolizy: niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, - ból podbrzusza i/lub dysfagia i/lub zaburzenia erekcji, - ciąża, zwłaszcza u pacjentek z komplikacjami ciążowymi w wywiadzie. <p>Należy podkreślić, że powyższe kryteria są wystarczające, aby rozważyć włączenie terapii ekulizumabem niezależnie od konieczności wykonania transfuzji, ani od wielkości klonu PNH (pomimo iż wiadomo, że wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia hemolizy wewnątrznaczyniowej występuje u pacjentów z dużym odsetkiem klonu PNH [$>50\%$]).</p> <p>Postępowanie w różnych postaciach PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klasyczna: ekulizumab; - PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego: ekulizumab może przynieść korzyści, - subkliniczna: brak specyficznej terapii, leczenie zależne od nasilenia niewydolności szpiku kostnego. <p>Rawulizumab - podobna skuteczność i bezpieczeństwo do ekulizumabu, dłuższy biologiczny okres półtrwania (podawanie co 8 tygodni).</p> <p>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania danikopanu w leczeniu PNH.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>Devos</p> <p>Kraj: Belgia</p>	<p>2018 [18]</p>	<p>Wytyczne opracowane przez panel 8 belgijskich ekspertów, którzy podczas trzech spotkań opracowali zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia PNH</p> <p>Jedyną opcją terapeutyczną prowadzącą potencjalnie do wyleczenia PNH jest allo-HSCT.</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocną napadową hemoglobinurią
		<p>Zaznaczono, że w przeszłości leczenie PNH polegało głównie na stosowaniu środków wspomagających, obejmujących transfuzję czerwonych krwinek, suplementację kwasu foliowego, androgeny i podawanie kortykosteroidów. Jednak długotrwałe skutki uboczne (np. kortykosteroidów) i słaba skuteczność ograniczają ich stosowanie.</p> <p>Terapia ekulizumabem – rewolucja w leczeniu PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dawka indukcyjna 600 mg jest podawana dożylnie co 7 dni czterokrotnie, następnie dawka podtrzymująca 900 mg wymaga podawania 900 mg ekulizumabu co 14 dni (poziom rekomendacji A), - pacjenci z dużym odsetkiem klonu PNH (> 50% granulocytów PNH i >10% erytrocytów PNH) w połączeniu ze wzrostem stężenia LDH (wskaźnik hemolizy wewnątrznaczyniowej) i dużą liczbą retikulocytów (wskaźnik właściwej rezerwy szpikowej) powinni skorzystać z terapii ekulizumabem. Leczenie początkowe ekulizumabem pacjentów z poważnymi objawami PNH można rozważyć nawet u pacjentów, u których nie wystąpiła anemia zależna od transfuzji (poziom rekomendacji B). <p>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania danikopanu w leczeniu PNH.</p> <p style="text-align: center;"><i>Siła rekomendacji:</i> <i>A: rekomendacja powstała w oparciu o spójne dowody wysokiej jakości</i> <i>B: rekomendacja powstała w oparciu o niespójne dowody niższej jakości</i></p>
<p>Canadian PNH Network (CPNHN)</p> <p>Kraj: Kanada</p>	<p>2018 [19]</p>	<p>Wytyczne kanadyjskiej Canadian PNH Network i przegląd krajowego rejestru w zakresie diagnostyki oraz leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii</p> <p>Zalecenia dotyczące terapii ekulizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapię ekulizumabem należy rozpocząć u pacjentów z cPNH leukocytów >10%, ze znaczącą hemolizą wewnątrznaczyniową i objawową niedokrwistością, zakrzepicą, niewydolnością nerek, niewydolnością lub nadciśnieniem płucnym, bólem brzucha lub dysfagią wymagającymi przyjęcia lub analgezji opioidowej, - terapię ekulizumabem należy rozważyć u pacjentów z cPNH leukocytów >10%, ze znaczącą hemolizą wewnątrznaczyniową, którzy odczuwają zmęczenie uniemożliwiające działanie oraz u pacjentek w ciąży, - ekulizumab i terapia immunosupresyjna powinny być stosowane jednocześnie w sytuacjach, w których obie terapie są wskazane, - w przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego należy monitorować przyczynę i okoliczności jego wystąpienia. W pojedynczych przypadkach nie będzie potrzebna zmiana dawkowania ekulizumabu. <p>Standardowo, zaleca się zwiększyć dawkę ekulizumabu lub skrócić czas pomiędzy infuzjami.</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia ekulizumabem powinna być kontynuowana w trakcie ciąży po rozważeniu ryzyka i korzyści, z uwagi na fakt, iż objawy PNH zwykle nasilają się w trakcie ciąży i aktualne dowody naukowe nie wskazują na jasne ryzyko dla noworodków. Należy monitorować pacjentki ciężarne, szczególnie po zakończeniu pierwszego semestru, jako że ponad połowa pacjentek wymaga zwiększenia dawki lub częstotliwości podawania ekulizumabu. <p>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania danikopanu w leczeniu PNH.</p>

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocną napadową hemoglobinurią
		<i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
<p>PNH Education and Study Group (PESG) Kraj: Turcja</p>	<p>2016 [21]</p>	<p style="text-align: center;">Wytyczne dotyczące diagnostyki, obserwacji i leczenia wydane przez PNH Education and Study Group.</p> <p style="text-align: center;">Leczenie PNH obejmuje 3 kategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie wspomagające – transfuzje krwi/koncentratu krwinek czerwonych, suplementacje kwasu foliowego czy witaminy B12, żelaza, stosowanie kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, preparaty przeciwzakrzepowe; - leczenie zmieniające przebieg choroby - ekulizumab, - terapie prowadzące potencjalnie do wyleczenia - allo-HSCT. <p style="text-align: center;">Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania danikopanu w leczeniu PNH.</p> <p style="text-align: center;"><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>Spanish PNH Working Group Kraj: Hiszpania</p>	<p>2016 [22]</p>	<p style="text-align: center;">Konsensus opracowany przez hiszpańską grupę roboczą zajmującą się PNH</p> <p>Jedyną opcją terapeutyczną prowadzącą potencjalnie do wyleczenia PNH jest allo-HSCT, jednak z uwagi na wysoką śmiertelność związaną z tą terapią, ta opcja jest zarezerwowana dla nielicznych pacjentów, szczególnie z ciężką towarzyszącą niedokrwistością aplastyczną.</p> <p>Największy przełom w leczeniu stanowi wprowadzenie do leczenia ekulizumabu, który zapewni kontrolę hemolizy i patofizjologicznych konsekwencji choroby. W wytycznych podano wskazania do stosowania ekulizumabu, z których najważniejsze dotyczy pacjentów z przewlekłą, wewnątrznaczyniową niedokrwistością hemolityczną i wartością LDH > GGN oraz objawami klinicznymi, które mogą przejawiać się m. in. znaczącym pogorszeniem jakości życia pacjenta.</p> <p style="text-align: center;">Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania danikopanu w leczeniu PNH.</p> <p style="text-align: center;"><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

allo-HSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; cPNH – klony z defektem PNH; EMA - Europejska Agencja Leków. GGN – górna granica normy; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PNH – nocna napadowa hemoglobinuria.

Podsumowanie wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej [11], [18]-[22] oprócz allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (który obarczony jest wysokim ryzykiem zgonu) oraz terapii wspomagających, wskazano inhibitory C5 jako leczenie z wyboru u pacjentów objawowych z PNH, z zakrzepicą związaną z PNH lub powikłaniami związanymi z hemolizą. Oprócz ekulizumabu, w nowszych wytycznych tj. brazylijskich *Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular* [20] oraz niemieckich *Deutsche Gesellschaft für Hematologie und medizinische Onkologie* [11] wskazywany jest rawulizumab, jako lek o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie do ekulizumabu, ale o dłuższym biologicznym okresie półtrwania, dzięki czemu charakteryzuje się korzystniejszym dawkowaniem - co 8 tygodni [20]. W rekomendacjach niemieckich *Deutsche Gesellschaft für Hematologie und medizinische Onkologie* [11] wymieniono także pegcetakoplan jako opcję leczenia u pacjentów z PNH z objawami hemolizy, z niedokrwistością (stężeniem hemoglobiny < 10,5 g/dL) w trakcie leczenia ekulizumabem.

Jedynie najnowsze wytyczne niemieckie z 2023 roku wymieniają opcję terapeutyczną (pegcetakoplan) dostępną dla pacjentów z PNH i objawami hemolizy pomimo leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem) [11]. Pozostałe zidentyfikowane wytyczne nie odnoszą się do strategii postępowania terapeutycznego w PNH w przypadku występowania resztkowej niedokrwistości hemolitycznej pomimo stosowanego leczenia inhibitorem C5 [18]-[22], co wynika z faktu, że opcje terapeutyczne dla tej subpopulacji pacjentów dopiero są wprowadzane do leczenia.

Należy zaznaczyć, że w zidentyfikowanych wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania danikopanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, co wynika z faktu, że zostały opublikowane przed jego rejestracją we wnioskowanym wskazaniu [55] i przed ukazaniem się wyników badania III fazy (grudzień 2023) [56].

2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

Nocna napadowa hemoglobinuria jest schorzeniem, z którym pacjent niepoddany ryzykownemu przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych musi zmagać się do końca życia, stąd też istotny jest dostęp do terapii umożliwiającej kontrolę choroby, zapobiegającej ryzyku przedwczesnego zgonu i poprawiającej komfort życia w długoterminowej perspektywie. Pomimo zwiększenia liczby refundowanych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego B.96 dedykowanemu leczeniu PNH, wciąż istnieją niezaspokojone potrzeby pacjentów w tym obszarze.

Inhibitory C5 układu dopełniacza odgrywają kluczową rolę w leczeniu pacjentów z PNH, w tym przede wszystkim w poprawie przeżycia pacjentów i ograniczenia występowania epizodów zakrzepowozatorowych związanych z hemolizą wewnątrznacyniową. **Jednocześnie u części 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.**

Należy podkreślić, że wielokrotne transfuzje wiążą się ze zwiększonym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej, w tym większą liczbą hospitalizacji [57]. Ponadto pacjenci otrzymujący transfuzje mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych; infekcje bakteryjne związane z transfuzją raportowane są u około 10% pacjentów z chorobami hematologicznymi [58].

Obecnie istnieją ograniczone możliwości skutecznego leczenia klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznacyniowej przy zastosowaniu monoterapii [51]. Opcje terapeutyczne dostępne dla pacjentów z PNH rozszerzyły się niedawno o 2 leki, z których oprócz danikopanu, do stosowania w Unii Europejskiej zatwierdzony został również pegcetakoplan. Dane pochodzące z badania klinicznego III fazy wskazują jednak, że kontrola hemolizy wewnątrznacyniowej w przypadku tej terapii jest suboptymalna. W ciągu 48 tygodni leczenia pegcetakoplanem u 24% pacjentów wystąpiła hemoliza wymagająca przerwania leczenia, dostosowania dawki i/lub leczenia ratunkowego inhibitorami C5 [59]. Co więcej, sugeruje się, że hamowanie szlaku dopełniacza w części proksymalnej w monoterapii może nie prowadzić do jego hamowania w części końcowej szlaku, doprowadzając do kumulacji klonów czerwonych krwinek z defektem PNH i poważnego przełomu hemolitycznego będącego wynikiem gwałtownej hemolizy wewnątrznacyniowej (istnieją dowody na wyższą proporcję czerwonych krwinek z defektem PNH podczas terapii inhibitorem C3 niż inhibitorami C5) [60], [61], [62], [63]. Ponadto, podczas gdy przełomy hemolityczne u pacjentów leczonych inhibitorami C5 rzadko są związane ze wzrostem poziomu LDH > 5 x GGN [60], przełomy hemolityczne podczas leczenia pegcetakoplanem bywają bardzo poważne, a w

pojedynczych przypadkach wartości LDH przekraczają GGN 10 do 15 razy, co może potencjalnie zagrażać życiu [64].

W związku z powyższym istnieje pilna potrzeba dostępu alternatywnych terapii dla pacjentów z PNH doświadczających klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej, które pozwolą na efektywne leczenie pełnego spektrum choroby, to jest zarówno hemolizy wewnątrz- jak i zewnątrznaczyniowej. Odpowiedzią na wskazaną niezaspokojoną potrzebę medyczną jest terapia skojarzana danikopanu z inhibitorem C5 układu dopełniacza, która zapewnia kontrolę zarówno IVH jak i EVH.

Należy podkreślić, że wysoce niezaspokojoną potrzebą w każdym schorzeniu jest wdrażanie terapii o dogodnych formach podania dla pacjenta. Uwzględniając fakt, że danikopan jest lekiem dodanym do terapii ekulizumabem lub rawulizumabem, które stosowane są w postaci wlewów dożylnych, dodatkowa terapia musi być jak najmniej obciążająca dla pacjenta, a taką formą podania leku jest stosowanie go w postaci doustnej, tak jak w przypadku danikopanu.

W związku z powyższym, konieczna jest dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych wobec pacjentów ze znaczącą hemolizą zewnątrznaczyniową, zapewniających szeroką kontrolę obydwu rodzajów hemolizy i stosowanych w jak najwygodniejszej dla pacjenta formie.

Biorąc pod uwagę, że przy doborze odpowiedniego leczenia dla pacjenta powinno się również uwzględniać jego charakterystykę, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia oraz preferencje chorego i przewidywany stopień przestrzegania zaleceń, **niezwykle istotne jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych, o różnych mechanizmach działania, na różne składowe układy dopełniacza.** Dzięki umożliwieniu dostępu do większej liczby leków modyfikujących przebieg choroby dla pacjentów z PNH, lekarz będzie mógł dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie.

Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba poszukiwania i wdrażania w grupie chorych z PNH wysoce skutecznych terapii o zróżnicowanych mechanizmach działania, przy jednocześnie niskiej toksyczności i dogodnych, możliwych do samodzielnego podania przez pacjenta.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®, tabletki powlekane) jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.

Danikopan jest doustnym, proksymalnym inhibitorem czynnika D układu dopełniacza. Lek działa jako selektywny inhibitor funkcji czynnika D i hamuje alternatywny szlak układu dopełniacza, nie zaburzając aktywacji szlaku klasycznego i lektynowego. Blokowanie alternatywnego szlaku aktywacji dopełniacza zapobiega odkładaniu się fragmentów C3 na czerwonych krwinkach pacjentów z PNH, co jest kluczową przyczyną hemolizy zewnątrznaczyniowej [2].

Dawkowanie danikopanu i czas trwania terapii

Zalecana dawka początkowa danikopanu to 150 mg trzy razy na dobę, podawane doustnie w odstępie około 8 godzin. Dawka może zostać zwiększona do 200 mg trzy razy na dobę po co najmniej 4 tygodniach leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Nie określono czasu trwania terapii, jednak z uwagi na nieuleczalny charakter schorzenia, powinno być ono stosowane bezterminowo (lub do czasu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania leczenia). Terapia może zostać przerwana również w przypadku podjęcia decyzji o alogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych, który jest jedyną metodą wyleczenia z PNH.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania danikopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią i klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową (EVH)

Efektywność stosowania danikopanu w leczeniu PNH z EVH oceniano w jednym, wielośrodkowym randomizowanym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo (ALXN2040-PNH-301) - badanie o akronimie ALPHA. Do badania włączono 86 pacjentów z PNH, którzy byli leczeni stałą dawką rawulizumabu lub ekulizumabu przez co najmniej 6 poprzedzających miesięcy i u których występowała niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl) z bezwzględną liczbą retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$, z przetoczeniami lub bez przetoczeń w wywiadzie [56].

Wyniki badania o akronimie ALPHA [56]

Pierwszorzędowa analiza skuteczności opierała się na wcześniej określonej analizie przeprowadzonej, gdy pierwszych 63 zrandomizowanych uczestników zakończyło (ukończyło lub przerwało) udział w 12-tygodniowym 1. okresie leczenia.

Pierwszorzędom punktem końcowym była zmiana stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do wartości ocenianej w 12. tygodniu badania.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna danikopanu dodanego do leczenia ekulizumabem/rawulizumabem w porównaniu do placebo dodanego do terapii ekulizumabem/rawulizumabem w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią i klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową, na podstawie badania o akronimie ALPHA [56].

Punkt końcowy	Grupa badana, danikopan + inhibitor C5, N=42	Grupa kontrolna, placebo + inhibitor C5, N=21	Różnica [95% CI]	Wartość p
Zmiana stężenia Hgb w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej [g/dl]; średnia	2,940	0,496	LSMD = 2,44 [1,69; 3,20]	<0,0001
Wzrost stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl w 12. tygodniu (pacjenci bez przetoczeń krwi w tym czasie); n (%)	25 (60%)	0	punkty procentowe 47 [29; 65]	<0,0001
Brak konieczności przetoczenia krwi do 12. tygodnia; n (%)	35 (83%)	8 (38%)	punkty procentowe 42 [23; 61]	0,0004
Normalizacja Hgb w 12. tygodniu; n (%)	12 (28,6%)	0	punkty procentowe 18,4 [-0,84; 37,71]	0,008
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów ($\times 10^9/l$) w 12. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych	-83,8 [-101,6; -65,9]	3,5 [-21,9; 28,8]	LSMD = -87,2 [-117,7; -56,7]	<0,0001
Zmiana stężenia 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
Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową wyniku w skali oceny zmęczenia FACIT-Fatigue w 12. tygodniu; średnia [95% CI]	7,97 [5,72; 10,23]	1,85 [-1,31; 5,02]	6,12 [2,33; 9,91]	0,0021

FACIT-Fatigue - skala służąca do oceny zmęczenia; Hgb - hemoglobina LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów.

Obserwowano istotny statystycznie i klinicznie (wzrost o ≥ 2 g/dl) wzrost stężenia hemoglobiny w 12. tygodniu względem poziomu wyjściowego w wyniku leczenia danikopaniem dodanym do terapii inhibitorem C5 w porównaniu do terapii inhibitorem C5 z placebo (rawulizumab lub ekulizumab). Stosowana terapia prowadziła również do istotnego statystycznie zmniejszenia względem komparatora bezwzględnej liczby retikulocytów w 12. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej. Dodanie

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

- znamiennego klinicznie wzrostu stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej (bez konieczności przetoczeń krwi w tym czasie),
- normalizacji poziomu hemoglobiny w 12. tygodniu terapii,
- uniknięcia konieczności przetoczeń krwi do 12. tygodnia trwania leczenia.

W badaniu obserwowano również istotne statystycznie zmniejszenie odczucia zmęczenia w grupie pacjentów otrzymujących danikopan dodany do inhibitora C5 w porównaniu do terapii inhibitorem C5 i placebo - wynik w skali *FACIT-Fatigue* mieści się w zakresie wynoszącym od 0 do 52 punktów, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie zmęczenia. Należy podkreślić, że 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).

Dodatkowa terapia danikopaniem była dobrze tolerowana i bezpieczna, a przestrzeganie zaleceń związanych z dawkowaniem danikopanu było wysokie (> 95%) [56].

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują na znamienne poprawę wszystkich kluczowych parametrów hematologicznych, związanych z przebiegiem choroby, świadczących o redukcji nasilenia hemolizy, w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, co przełożyło się na poprawę jakości życia, mierzoną poprzez redukcję zmęczenia u pacjentów z PNH.

Zatem refundacja danikopanu we wnioskowanej populacji chorych pozwoli pacjentom z klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową występującą pomimo stosowania inhibitora C5 na dostęp do efektywnej farmakoterapii stosowanej w nieobciążającej formie podania w postaci tabletek stosowanych doustnie. Dodanie danikopanu do stosowanej już terapii inhibitorem C5 zapewni pacjentom kontrolę zarówno hemolizy wewnątrznaczyniowej jak również hemolizy zewnątrznaczyniowej.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – danikopanu, w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Voydeya®) stosowanego jako terapia dodana do inhibitora C5 układu dopełniacza (rawulizumabu lub ekulizumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [78] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2023 roku [77], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Jako potencjalne komparatory dla danikopanu, stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, rozważono wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej oraz opcje terapeutyczne refundowane w Polsce.

Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują następujące opcje terapeutyczne w leczeniu przewlekłej napadowej hemoglobinurii [11], [18]-[22]:

- leki zmieniające [modyfikujące] przebieg choroby - inhibitory C5 (ekulizumab i rawulizumab), inhibitor C3 – pegcetakoplan,
- allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych,
- leczenie wspomagające, obejmujące przetaczanie koncentratu czerwonych krwinek, suplementację kwasem foliowym, żelazem, witaminą B12 oraz leczenie przeciwzakrzepowe.

Zalecenia terapeutyczne dla subpopulacji pacjentów z PNH, u których występują objawy hemolizy pomimo leczenia inhibitorem C5 (a więc zgodnej z wnioskowaną populacją chorych) zostały uwzględnione jedynie w najnowszych wytycznych (z 2023 roku) [11]. Wynika to z faktu, że w tej grupie chorych nie były wcześniej dostępne alternatywne metody terapeutyczne. Niemieckie wytyczne

wskazują pegcetakoplan jako opcję terapeutyczną w grupie chorych, u których występuje hemoliza pomimo leczenia inhibitorem C5.

Z grona komparatorów w pierwszej kolejności wykluczono allo-HSCT, ponieważ ze względu na wysokie ryzyko powikłań i wysoką śmiertelność jest on stosowany w rzadkich, specyficznych przypadkach, w tym u chorych z ciężką postacią anemii aplastycznej z dostępnym dawcą dopasowanym pod względem HLA (ang. *human leukocyte antigen*; antygeny zgodności tkankowej); z niektórymi zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka; z powikłaniami PNH nieodpowiadającymi na terapię ekulizumabem lub w klasycznej postaci PNH w krajach bez dostępu do inhibitorów C5 [3], [5], [11], [18]-[22].

Z grona komparatorów wykluczono ponadto opcje leczenia wspomagającego, ponieważ są to terapie których skuteczność jest dyskusyjna; nie modyfikują one przebiegu PNH a jedynie łagodzą jej objawy. Ponadto mogą być stosowane jednocześnie z danikopanem, zatem wnioskowana interwencja nie będzie ich zastępowała w przypadku uzyskania refundacji. Należy zaznaczyć, że zarówno terapie wspomagające jak i allo-HSCT nie stanowiły komparatorów dla innych leków działających na układ dopełniacza, we wcześniejszych ocenach przeprowadzonych przez AOTMiT [39], [4].

W związku z powyższym, za odpowiedni komparator dla danikopanu stosowanego jako terapia dodana do ekulizumabu lub rawulizumabu uznano w pierwszej kolejności pegcetakoplan (główny komparator), z uwagi na:

- zarejestrowane wskazanie zgodne z wnioskowanym wskazaniem: w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [45],
- refundację w Polsce w ramach programu lekowego B.96, w populacji chorych z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [17],
- zalecenia uwzględnione w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej [11].

Jednocześnie, wytyczne kliniczne [19], [20] oraz opinie ekspertów klinicznych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [4] i pegcetakoplanu [39] sugerują, że u nielicznych pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami C5, z utrzymującą się niedokrwistością możliwa jest kontynuacja stosowania inhibitora C5 z ewentualną modyfikacją częstotliwości podawania tych leków. 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 [77], 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.

Podsumowując jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane), stosowanym z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna wybrano:

- **pegcetakoplan (główny komparator),**
- **kontynuację leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem (komparator dodatkowy).**

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii, jak również resztkowej niedokrwistości hemolitycznej w przebiegu PNH, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- stabilizacja stężenia hemoglobiny,
- zmiana stężenia hemoglobiny,
- normalizacja lub 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,

b) ocena jakości życia warunkowanej stanem zdrowia, w tym zmęczenia,

c) 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/działania niepożądanych,
- wystąpienia zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa oraz jakości życia) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji. Ponadto wymienione punkty końcowe zostały zaakceptowane przez AOTMiT podczas oceny innych terapii stosowanych w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii [79], [39], [4].

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

6.1. DANIKOPAN W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/ lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych interwencji wnioskowanej (danikopan) oraz komparatorów w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, przeszukano stronę internetową AOTMiT.

Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana (danikopan) oraz komparatory (pegcetakoplan, kontynuacja leczenia ekulizumabem/ rawulizumabem), w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT we wskazaniu dotyczącym leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (wrzesień 2024).

Substancja	Stanowisko	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Danikopan [interwencja wnioskowana]	Brak opinii [80]	Brak rekomendacji [80]
Pegcetakoplan [komparator]	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku [81]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295, • Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Jednocześnie Rada zgłosiła uwagi do programu lekowego oraz propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 37/2023 z dnia 14 kwietnia 2023 roku [82]</u></p> <p>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295, • Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301, <p>we wskazaniu: w ramach istniejącego programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Prezes wskazał na niepewności związane z danymi klinicznymi i kosztowymi.</p>
Rawulizumab [komparator]	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2022 z dnia 7 listopada 2022 roku [88]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych</p>	<p><u>Rekomendacja nr 101/2022 z dnia 10 listopada 2022 roku [89]</u></p> <p>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w programie</p>

Substancja	Stanowisko	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
	<ul style="list-style-type: none"> Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162 Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179, będących inhibitorem C5, w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem radykalnego obniżenia kosztów terapii, w ramach ceny podstawowej lub instrumentu podziału ryzyka.	lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” na zaproponowanych warunkach.
	Dodatkowo Rada zgłosiła uwagi do programu lekowego.	Prezes wskazał na niepewności związane z danymi klinicznymi i kosztowymi.
	<p style="text-align: center;"><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku [86]</u></p> Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN 05391527743552, w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem”, w ramach istniejącej grupy limitowej dla ekulizumabu i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem, który został utajniony.	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja nr 42/2021 z dnia 7 kwietnia 2021 roku [87]</u></p> Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05391527743552, [proponowana cena zbytu netto utajniona] we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, na proponowanych warunkach.
Ekulizumab [komparator]	<p style="text-align: center;"><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku [83]</u></p> Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml., kod EAN 5909990643776; w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem bardzo znacznego obniżenia ceny leku do wartości ją uzasadniającej. Rada zgłasza uwagi dotyczące kryteriów włączenia do leczenia oraz stosowania ekulizumabu profilaktycznie.	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja nr 70/2016 z dnia 10 listopada 2016 roku [85]</u></p> Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”.
	<p style="text-align: center;"><u>Uchwała Rady Przejrzystości nr 442/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku [84]</u></p> Niniejszą uchwałą Rada Przejrzystości zmienia treść stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2016 z dnia 7 listopada 2016, usuwając treść pierwszych pięciu akapitów uzasadnienia i zastępując ją treścią podaną w Uchwale*	

* Zmiana polegała na usunięciu fragmentu uzasadnienia dotyczącego stosowania leku Soliris w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) i zastąpieniu go fragmentem dotyczącym stosowania leku Soliris w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii.

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 [80].

W przypadku komparatorów - pegcetakoplanu [81] i kontynuacji leczenia ekulizumabem [83]-[84]/ rawulizumabem [86], [88], Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie odnoszące się do ich refundacji w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, podczas gdy Prezes AOTMiT nie zarekomendował finansowania ze środków publicznych żadnego z tych leków [82], [85], [87], [89]. Jednocześnie zarówno ekulizumabu, rawulizumab, jak i pegcetakoplan zostały objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce.

6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (Voydeya®, danikopan) oraz komparatorów w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana (danikopan) oraz komparatory (pegcetakoplan, kontynuacja leczenia ekulizumabem/ rawulizumabem), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (wrzesień 2024).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Danikopan [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [90]	-
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja [93] PBAC rekomenduje finansowanie pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem C5	Lipiec 2022
	Ekulizumab [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [91], [92] PBAC rekomenduje finansowanie ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii	Listopad 2008 - 2014
	Rawulizumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [94] Po początkowo negatywnej rekomendacji [96] w 2020 roku, w 2021 roku PBAC zarekomendował finansowanie rawulizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią Następnie w lipcu 2023 roku PBAC [95] zarekomendował finansowanie rawulizumabu w leczeniu pediatrycznych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią	Lipiec 2021 Lipiec 2023

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 Problemu Decyzyjnego (APD)

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Danikopan [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [97] Wniosek o refundację danikopanu dodanego do terapii ekulizumabem/ rawulizumabem w leczeniu objawów hemolizy zewnątrznaczyniowej u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią jest w trakcie przygotowań	Luty 2024
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja, warunkowa [99] CADTH rekomenduje finansowanie pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na terapię inhibitorem C5 lub u których występuje nietolerancja na takie leczenie (wymagana redukcja ceny leku)	Kwiecień 2023
	Ekulizumab [Komparator]	Negatywna rekomendacja [98] CADTH nie rekomenduje finansowania ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii	Luty 2010
	Rawulizumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja, warunkowa [100] CADTH rekomenduje finansowanie rawulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, u dorosłych pacjentów (wymagane zrównanie ceny leku z ekulizumabem)	Marzec 2022
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Danikopan [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [101] NICE prowadzi ocenę zasadności finansowania danikopanu dodanego do terapii ekulizumabem/ rawulizumabem w leczeniu objawów hemolizy zewnątrznaczyniowej u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią	Spodziewana data publikacji – brak danych
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja [104] NICE rekomenduje pegcetakoplan, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcję w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u dorosłych, u których wystąpiła niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5, pod warunkiem, że firma dostarczy pegcetakoplan zgodnie z umową handlową	Marzec 2022
	Ekulizumab [Komparator]	Brak rekomendacji [102]	-
	Rawulizumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [103] NICE rekomenduje rawulizumab, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcję w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u dorosłych, u których wystąpiła hemoliza sugerująca wysoką aktywność choroby lub osób w stabilnym stanie klinicznym po stosowaniu ekulizumabu przez co najmniej 6 miesięcy, pod warunkiem, że firma dostarczy pegcetakoplan zgodnie z umową handlową	Maj 2021
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Danikopan [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [105] SMC prowadzi ocenę zasadności finansowania danikopanu dodanego do terapii ekulizumabem/ rawulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z resztkową anemią hemolityczną	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja (ograniczony dostęp) [107] SMC rekomenduje finansowanie pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych z napadową nocną hemoglobinurią z niedokrwistością po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem dopełniacza. Pegcetakoplan jest rekomendowany w ramach ograniczonego dostępu (pacjenci muszą być leczeni zgodnie z zaleceniami National PNH Service; SMC uwzględniła poufną zniżkę oferowaną przez firmę farmaceutyczną, która poprawia opłacalność pegcetakoplanu)	Lipiec 2022
	Ekulizumab [Komparator]	Negatywna rekomendacja [106] SMC nie rekomenduje finansowania ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii.	Kwiecień 2016
	Rawulizumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [108] SMC rekomenduje rawulizumab w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii, u dorosłych, u których wystąpiła hemoliza z objawami klinicznymi sugerującymi wysoką aktywność choroby lub osób w stabilnym stanie klinicznym po stosowaniu ekulizumabu przez co najmniej 6 miesięcy (pacjenci muszą być leczeni zgodnie z zaleceniami National PNH Service)	Styczeń 2021
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Danikopan [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [109]	-
	Pegcetakoplan [komparator]	Brak rekomendacji [111] AWMSG nie wydała rekomendacji dotyczącej pegcetakoplanu powołując się na rekomendacje NICE	Grudzień 2021
	Ekulizumab [Komparator]	Pozytywna rekomendacja (ograniczony dostęp) [110] Ekulizumab jest zalecany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Wales zgodnie z uzgodnionymi wytycznymi dotyczącymi leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii. AWMSG jest zdania, że ekulizumab nie nadaje się do opieki wspólnej w ramach NHS Wales	Czerwiec 2009
	Rawulizumab [komparator]	Brak rekomendacji [112] AWMSG nie wydała rekomendacji dotyczącej rawulizumabu powołując się na rekomendacje NICE W lutym 2022 roku AWMSG wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania rawulizumabu u pacjentów pediatrycznych (o masie ciała od 10 kg) z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła hemoliza z objawami klinicznymi sugerującymi wysoką aktywność choroby lub osób w stabilnym stanie klinicznym po stosowaniu ekulizumabu przez co najmniej 6 miesięcy [113]	Lipiec 2020 Luty 2022
Haute Autorité de Santé (HAS)	Danikopan [interwencja wnioskowana]	Negatywna rekomendacja [114] Odmowa wydania pozwolenia na wcześniejszy dostęp dla produktu leczniczego DANICOPAN (danikopan) „w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), niedokrwistością (hemoglobina ≤ 9,5 g/dL) po leczeniu rawulizumabem lub ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy”	Grudzień 2023

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja [119] HAS pozytywnie opiniuje wpisanie pegcetakoplanu na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania szpitalnego, w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością, po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, tylko w przypadku stężenia hemoglobiny <10,5 g/dL.	Luty 2022 (odnowienie decyzji w lutym 2023 [116])
	Ekulizumab [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [115] HAS rekomenduje wpisanie ekulizumabu do wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania przez szpitale i różne służby publiczne we wskazaniach i dawkach uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu	Październik 2007
	Rawulizumab [komparator]	Rekomendacja pozytywna [118] Rawulizumab jest rekomendowany przez HAS w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, z hemolizą z objawami klinicznymi sugerującymi aktywność choroby lub ze stabilną chorobą wskutek leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy. W czerwcu 2022 roku rozszerzono rekomendację o pacjentów pediatrycznych [117] W lipcu 2024 roku rozszerzono rekomendację o prezentację 300 mg/30 ml [120]	Sierpień 2021
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Danikopan [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [121] G-Ba prowadzi ocenę zasadności finansowania danikopanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii z resztkową niedokrwistością hemolityczną, jako terapii dodanej do rawulizumabu lub ekulizumabu	-
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja [123] G-Ba rekomenduje finansowanie pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, u których niedokrwistość utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące pomimo leczenia inhibitorem C5	Wrzesień 2022
	Ekulizumab [Komparator]	Brak rekomendacji [122]	-
	Rawulizumab [komparator]	Rekomendacja pozytywna [124] G-Ba pozytywnie zarekomendowało finansowanie rawulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, u dorosłych, u których wystąpiła hemoliza z objawami klinicznymi sugerującymi wysoką aktywność choroby lub osób w stabilnym stanie klinicznym po stosowaniu ekulizumabu przez co najmniej 6 miesięcy. Nie udowodniono dodatkowej korzyści z leczenia rawulizumabem względem ekulizumabu. Oszacowane roczne koszty terapii rawulizumabem są niższe od terapii ekulizumabem. W marcu 2022 roku G-Ba rozszerzyło rekomendację na pacjentów pediatrycznych (o masie ciała od 10 kg) [125].	Luty 2020 Marzec 2022

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Danikopan [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [126]	-
	Pegcetakoplan [komparator]	Rekomendacja negatywna [128] NCPE nie rekomenduje finansowania pegcetakoplanu, chyba że opłacalność jego stosowania może być zwiększona w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia	Kwiecień 2024
	Ekulizumab [Komparator]	Rekomendacja negatywna [127] NCPE nie rekomenduje finansowania ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii	Październik 2013
	Rawulizumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja, warunkowa [129] NCPE zaleca rozważenie refundacji rawulizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, pod warunkiem spełnienia określonych warunków. Oznacza to, że koszt rawulizumabu nie powinien przekraczać kosztów jakichkolwiek produktów ekulizumabu dostępnych obecnie lub w najbliższej przyszłości. Wyższa cena w porównaniu z ekulizumabem nie jest uzasadniona, biorąc pod uwagę, że oba sposoby leczenia wydają się mieć podobną skuteczność. Ponadto w badaniach klinicznych rawulizumab nie wykazał poprawy w zakresie obciążenia związanego z leczeniem w porównaniu z ekulizumabem	Maj 2022

Aktualnie (wrzesień 2024) ocena zasadności finansowania danikopanu dodanego do terapii ekulizumabem / rawulizumabem w leczeniu objawów hemolizy zewnątrzkrwiny u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią jest przeprowadzana przez CADHT [97], NICE [101], SMC [105] oraz G-Ba [121].

W grudniu 2023 roku francuska agencja HAS odmówiła wydania pozwolenia na wcześniejszy dostęp pacjentów do danikopanu w „skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), niedokrwistością (hemoglobina \leq 9,5 g/dL) po leczeniu rawulizumabem lub ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy” [114], **przy czym należy zaznaczyć, że miało to miejsce przed rejestracją leku na terenie Unii Europejskiej.**

Pozostałe światowe agencje HTA nie wydały dotychczas rekomendacji dotyczących zastosowania danikopanu z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna [90], [109], [126].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany program lekowy „LECZENIE CHORYCH Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)“.
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Voydeya®. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/voydeya-epar-product-information_pl.pdf, wrzesień 2024
- [3] Piekarska A, Lewandowski K. Nocna napadowa hemoglobinuria — aktualny stan wiedzy, diagnostyka, dostępne terapie i perspektywy na przyszłość. *Hematologia*. 2020; 11(1): 30–44.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/D50-D89/D55-D59/D59-/D59.5>, wrzesień 2024.
- [7] Boguradzki P, Hoffman A. Nocna napadowa hemoglobinuria – od teorii do praktyki klinicznej. *Onkologia po Dyplomie*, 2017, 5. <https://podyplomie.pl/onkologia/28778,nocna-napadowa-hemoglobinuria-od-teorii-do-praktyki-klinicznej?page=2>, wrzesień 2024.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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-naechtlliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>, wrzesień 2024.
- [12] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct;124(18):2804-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215311/>, wrzesień 2024.
- [13] Gediz F, Payzin BK, Cakmak OZ i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the differential diagnosis of thrombocytopenia. *Hematol Rep*. 2017;9(1):6862. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379214/pdf/hr-2017-1-6862.pdf>, wrzesień 2024.
- [14] Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132(6):16271.
- [15] Kokoris SI, Gavriilaki E, Miari A i wsp. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an update on clinical features, pathophysiology and treatment. *Hematology*. 2018; 23(8):558-566.
- [16] Brodsky RA, DeLatour RP, Rottinghaus St i wsp. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2018,132, Supplement 1, 2330. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649711938379X>, wrzesień 2024.
- [17] 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-spozywcznych-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-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>, wrzesień 2024.
- [18] Devos T, Meers S, Boeckx N, i wsp. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol.* 2018; 101:737–749.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Sahin F, Akay OM, Ayer M i wsp. PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines, *Am J Blood Res* 2016, 6 (2): 19-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981648/pdf/ajbr0006-0019.pdf>, wrzesień 2024.
- [22] Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S i wsp. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc).* 2016; 146:278.e1–278.e7.
- [23] Hillmen P, Szer J, Weitz I i wsp. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021; 384(11):1028-1037. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2029073?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed, wrzesień 2024.
- [24] Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ i wsp. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020; 99(7):1505-1514. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316848/pdf/277_2020_Article_4052.pdf, wrzesień 2024.
- [25] Badireddy M, Baradhi KM. Chronic anemia. In: *StatPearls.* Treasure Island, FL: 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521224>, wrzesień 2024.
- [26] Schneider AL, Jonassaint C, Sharrett AR i wsp. Hemoglobin, anemia, and cognitive function: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71(6):772-779. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888383/pdf/glv158.pdf>, wrzesień 2024.
- [27] Corey-Lisle PK, Desrosiers MP, Collins H i wsp. Transfusions and patient burden in chemotherapy-induced anaemia in France. *Ther Adv Med Oncol.* 2014; 6(4):146-153. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4107713/pdf/10.1177_1758834014534515.pdf, wrzesień 2024.
- [28] Gao C, Li L, Chen B i wsp. Clinical outcomes of transfusion-associated iron overload in patients with refractory chronic anemia. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 8:513-517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4003266/pdf/ppa-8-513.pdf>, wrzesień 2024.
- [29] Jang JH, Wong L, Ko BS i wsp. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv.* 2022; 6(15): 4450–4460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9636331/pdf/main.pdf>, wrzesień 2024.
- [30] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/218276s000lbl.pdf, wrzesień 2024.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Hansen DL, Möller S, Andersen K i wsp. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol.* 2020; 12:497-508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250289/pdf/clip-12-497.pdf>, wrzesień 2024.

- [34] Richards SJ, Painter, D, Dickinson AJ i wsp. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J of Haematol*, 2021; 107(2): 211–218.
- [35] Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M i wsp. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 686:375-396.
- [36] Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H i wsp. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood* 2019; 134(Suppl 1): 3407. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118613369>, wrzesień 2024.
- [37] Dingli D, Maciejewski JP, Larratt L i wsp. Relationship of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) granulocyte clone size to disease burden and risk of major vascular events in untreated patients: results from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2023; 102:1637–1644. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10261189/pdf/277_2023_Article_5269.pdf, wrzesień 2024.
- [38] Żupańska B, Spychalska J i wsp. Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylfosfatydyloinozytolowej (GPI), PTHiT, 2012. [https://doi.org/10.1016/S0001-5814\(12\)31008-6](https://doi.org/10.1016/S0001-5814(12)31008-6), wrzesień 2024.
- [39] 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.
- [40] https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en, wrzesień 2024.
- [41] Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich. *Monitor Polski, Dziennik Urzędowy Rzeczypospolitej Polskiej*. https://monitorpolski.gov.pl/M2021000088301.pdf#xd_co_f=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdjLWE4ZTgtZDNkODhjOWFiOTZi, wrzesień 2024.
- [42] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>, wrzesień 2024.
- [43] Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Raport. Warszawa. 2014. https://www.infarma.pl/assets/files/2015/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenieniu_tehnologii_medycznych_01.pdf, wrzesień 2024.
- [44] ChPL Soliris https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf, wrzesień 2024.
- [45] ChPL Ultomiris https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf, wrzesień 2024.
- [46] ChPL Aspaveli https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_pl.pdf, wrzesień 2024.
- [47] Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H i wsp. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol*. 2009 Jan;46(1 Suppl 1):S1-S16.
- [48] Schrezenmeier H, Muus P, Socie G i wsp. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International PNH Registry. *Haematologica*. 2014; 99(5):922-929. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008114/pdf/0990922.pdf>, wrzesień 2024.
- [49] Parker C, Omine M, Richards S i wsp. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106 (12):3699-3709. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895106/>, wrzesień 2024.
- [50] Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, Sarda SP, Baver SB. 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. *Ann Hematol*. 2022 Feb;101(2):251-263. doi: 10.1007/s00277-021-04715-5.

- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voydeya>, wrzesień 2024.
- [56] 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.
- [57] Jeanblanc G, Roset Q, Schmidt A i wsp. Study of the Burden of Blood Transfusions in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes Who Receive Regular Transfusions. *Value in Health.* 2020; 23(Suppl2):S448. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(20\)32538-9/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(20)32538-9/pdf), wrzesień 2024.
- [58] Monchamont P, Quittançon E, Barday G i wsp. Adverse transfusion reactions in patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndromes. *Vox Sang.* 2019; 114(4):349-354.
- [59] 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.
- [60] Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *New Engl J Med.* 2022; 387(2):160-166.
- [61] 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. <https://ashpublications.org/blood/article/138/20/1928/476463/Phase-2-study-of-danicopan-in-patients-with>, wrzesień 2024.
- [62] Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz Jr. E, Heslop H, Weitz J, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 7th ed.: Elsevier Churchill Livingstone; 2018:419-427.
- [63] Lee JW, Brodsky RA, Nishimura JI i wsp. The role of the alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and emerging treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022; 15(7):851-861.
- [64] 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. *Lancet Haematol.* 2022; 9(9):e648-e659.
- [65] Alexion Pharmaceuticals Inc. FABHALTA® (iptacopan) prescribing information. Boston, MA: U.S. Food and Drug Administration; December 2023. https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/fabhalta.pdf, wrzesień 2024.
- [66] 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.
- [67] DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Europ J Haematol.* 2013; 90(1):16-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673783/pdf/nihms441128.pdf>, wrzesień 2024.

- [68] Holguin M, Fredrick L, Bernshaw N i wsp. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest.* 1989; 84(1):7-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC303946/pdf/jcinvest00088-0013.pdf>, wrzesień 2024.
- [69] Jang JH, Kim JS, Yoon S-S i wsp. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. *J Korean Med Sci.* 2016; 31(2):214-221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729501/pdf/jkms-31-214.pdf>, wrzesień 2024.
- [70] Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013; 121(25):4985-4996. <https://ashpublications.org/blood/article/121/25/4985/125576/Thrombosis-in-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>, wrzesień 2024.
- [71] DANICOPAN for the treatment of clinically significant extravascular hemolysis (EVH) in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Global Value Dossier for Pricing & Reimbursement (P&R) Submissions. March 2024.
- [72] Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers.* 2015; 2015:635670. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4706896/pdf/DM2015-635670.pdf>, wrzesień 2024.
- [73] Alexion Pharmaceuticals Inc. Data on File. 2022.
- [74] Kulasekararaj A, Mellor J, Earl L i wsp. Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment satisfaction. *Hemasphere.* 2023; 7(Suppl):e35238f35230. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10429450/pdf/hs9-7-e35238f0.pdf>, wrzesień 2024.
- [75] Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt 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.
- [76] Bryniarski K. *Immunologia.* Edra Urban & Partner, Wrocław 2017. https://www.cm-uj.krakow.pl/images_b6/dawkawiedzy/3/IMMUNOLOGIA_red.K.Bryniarski.pdf, wrzesień 2024.
- [77] 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.
- [78] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, wrzesień 2024.
- [79] AWA Soliris https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/AWA/2022%2010%2026%20OT%20AWA%20Ultomiris%20PNH%20BIP_REOPTR.pdf, wrzesień 2024.
- [80] BIP AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/>, wrzesień 2024.
- [81] AOTMiT Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2023 Aspaveli https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/145/SRP/U_14_87_3042023_s_38_Aspaveli_pegcetakoplan_w%20ref_zacz.pdf, wrzesień 2024.
- [82] AOTMiT Rekomendacja Prezesa nr 37/2023 Aspaveli https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/145/REK/2023_04_14_BP_RP_37_2023_Aspaveli_PUBLIKACJA_REOPTR.pdf, wrzesień 2024.
- [83] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/SRP/U_40_430_20161107_stanowisko_118_Soliris_hemoglobinuria.pdf, wrzesień 2024.

- [84] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/SRP/U_41_442_20161121_korekta_stanowiska_118_Soliris_hemoglobinuria.pdf, wrzesień 2024.
- [85] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/REK/RP_70_2016_Soliris_PNH_MKP.pdf, wrzesień 2024.
- [86] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku Ultomiris https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/SRP/U_15_97_06042021_s_42_Ultomiris_rawulizumabum.pdf, wrzesień 2024.
- [87] Rekomendacja nr 42/2021 z dnia 7 kwietnia 2021 r https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/REK/42_2021_Ultomiris.pdf, wrzesień 2024.
- [88] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2022 z dnia 7 listopada 2022 roku Ultomiris https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/SRP/U_44_276_07112022_s_98_Ulomiris_PNH_art_35.pdf, wrzesień 2024.
- [89] Rekomendacja nr 101/2022 z dnia 10 listopada 2022 r. Ultomiris https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/REK/RP_nr_101_2022_Ultomiris_BIP_REOPTR.pdf, wrzesień 2024.
- [90] <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>, wrzesień 2024.
- [91] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-08/eculizumab-psd-07-2014.pdf>, wrzesień 2024,
- [92] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/pbac-psd-ekulizumab-july08>, wrzesień 2024.
- [93] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/pegcetacoplan-psd-july-2022.pdf>, wrzesień 2024.
- [94] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/ravulizumab-psd-july-2021.pdf>, wrzesień 2024.
- [95] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/ravulizumab-pnh-psd-july-2023.pdf>, wrzesień 2024.
- [96] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/ravulizumab-psd-july-2020.pdf>, wrzesień 2024.
- [97] <https://www.cda-amc.ca/danicopan> , wrzesień 2024.
- [98] https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf, wrzesień 2024.
- [99] https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0748REC-Empaveli_KT-meta.pdf, wrzesień 2024.
- [100] <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0700%20Ultomiris%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf>, wrzesień 2024.
- [101] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10980>, wrzesień 2024.
- [102] <https://www.nice.org.uk/>, wrzesień 2024.
- [103] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/chapter/1-Recommendations>, wrzesień 2024.
- [104] NICE pegcetacoplan <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/resources/pegcetacoplan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82611503088325>, wrzesień 2024.
- [105] SMC danikopan <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/danicopan-voydeya-full-smc2675/> wrzesień 2024.
- [106] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/ekulizumab_soliris_pnh_final_march_2016_for_website.pdf, wrzesień 2024.
- [107] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6980/de-pegcetacoplan-aspaveli-smc2451.pdf>, wrzesień 2024.
- [108] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5756/ravulizumab-ultomiris-final-jan-2021-for-website.pdf>, wrzesień 2024.
- [109] <https://awmsg.nhs.wales/>, wrzesień 2024.
- [110] <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-ekulizumab-soliris-117/>, wrzesień 2024.
- [111] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pegcetacoplan-aspaveli/>, wrzesień 2024.

- [112] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultomiris1/>, wrzesień 2024.
- [113] <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-ravulizumab-ultomiris-4869/>, wrzesień 2024.
- [114] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3482363/fr/danicopan-danicopan-hemoglobinurie-paroxystique-nocturne-hpn
- [115] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf, wrzesień 2024.
- [116] https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche?text=danicopan&tmpParam=&opSearch=, wrzesień 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3317823/fr/aspaveli-pegcetacoplan, wrzesień 2024.
- [117] https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19811_UL TOMIRIS_EXT%20IND%20PED_Avisdef_CT-19811.pdf, wrzesień 2024.
- [118] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281239/fr/ultomiris-300-mg/3-ml-ravulizumab, wrzesień 2024.
- [119] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3322083/fr/aspaveli-16022022-avis-ct19617, wrzesień 2024.
- [120] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20855_UL TOMIRIS_PIS_RAD_AvisDef_CT20855.pdf
- [121] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1089/> wrzesień 2024.
- [122] G-Ba <https://www.g-ba.de/> wrzesień 2024
- [123] https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-812/2022-09-15_Geltende%20Fassung_Pegcetacoplan_D-770.pdf, wrzesień 2024.
- [124] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4155/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_BAnz.pdf, wrzesień 2024.
- [125] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5335/2022-03-18_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-720_BAnz.pdf, wrzesień 2024.
- [126] <https://www.ncpe.ie/>, wrzesień 2024.
- [127] <https://www.ncpe.ie/eculizumab-soliris/>, wrzesień 2024.
- [128] <https://www.ncpe.ie/pegcetacoplan-aspaveli-hta-id-21064/>, wrzesień 2024.
- [129] <https://www.ncpe.ie/ravulizumab-ultomiris-for-the-treatment-of-adult-patients-with-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pnh-hta-id-19054/>, wrzesień 2024.
- [130] Reitan JF, Kudrik FJ, Fox K i wsp. The burden of blood transfusion: a utilization and economic analysis—a pilot study in patients with chemotherapy-induced anemia (CIA). *Journal of Medical Economics*. 2013; 16(5):633-638. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2013.778269>, wrzesień 2024.
- [131] Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2020; 26(12-b Suppl):S8-S14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10408416/>, wrzesień 2024.
- [132] 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. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html> wrzesień 2024

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia danikopanem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem chorych na nocną napadową hemoglobinurią w ramach proponowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1].....	14
Tabela 2. Porównanie hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej [71].	21
Tabela 3. Kliniczne objawy nocnej napadowej hemoglobinurii [14].	23
Tabela 4. Pacjenci wysokiego ryzyka, których należy przebadać pod kątem napadowej nocnej hemoglobinurii [14].....	24
Tabela 5. Postaci klinicznej nocnej napadowej hemoglobinurii [5].....	24
Tabela 6. Przeżycie pacjentów z PNH w Polsce w latach 2014-2020 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia, oszacowane w analizie weryfikacyjnej [4].	30
Tabela 7. Zapadalność i chorobowość nocnej napadowej hemoglobinurii na świecie, w zależności od źródła.	33
Tabela 8. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem o kodzie D59.5, niezależnie od zaszeregowania w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem współczynnika chorobowości (Metoda I = Metoda II), oszacowana przez AOTMiT [4].....	35
Tabela 9. Charakterystyka populacji włączonej i leczonej w ramach programu lekowego B.96 [4].	35
Tabela 10. Badania wymagane w trakcie monitorowania pacjentów leczonych danikopanem w skojarzeniu z inhibitorem C5, ujęte w proponowanym programie lekowym [1].	42
Tabela 11. Klasyfikacja odpowiedzi hematologicznej na inhibitory dopełniacza w nocnej napadowej hemoglobinurii według SAAWP EBMT [3].	43
Tabela 12. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu: D59.5 – nocna napadowa hemoglobinuria (stan na wrzesień 2024) [17].	44
Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) odnoszących się do leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (stan na wrzesień 2024).....	47
Tabela 14. Skuteczność kliniczna danikopanu dodanego do leczenia ekulizumabem/rawulizumabem w porównaniu do placebo dodanego do terapii ekulizumabem/rawulizumabem w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią i klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową, na podstawie badania o akronimie ALPHA [56].	55
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana (danikopan) oraz komparatory (pegcetakoplan, kontynuacja leczenia ekulizumabem/ rawulizumabem), w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT we wskazaniu dotyczącym leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (wrzesień 2024).....	61
Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana (danikopan) oraz komparatory (pegcetakoplan, kontynuacja leczenia ekulizumabem/ rawulizumabem), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (wrzesień 2024). .	63
Tabela 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voydeya® i Aspaveli®.	77
Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris® i Ultomiris®	85

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat przedstawiający patogenezę nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH), z referencji [7]. GPI - kotwica glikozylfosfatydyloinozytolowa; MAC – kompleks atakujący błonę; WKK – wielopotencjalna komórka krwi (hematopoetyczna komórka macierzysta).....	17
Rysunek 2. Schemat aktywacji dopełniacza, z referencji [76].	19
Rysunek 3. Wewnątrznaczyniowa i zewnątrznaczyniowa hemoliza w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii [66].	20
Rysunek 4. Schemat postępowania w diagnostyce hemolizy zewnątrznaczyniowej (EVH) w przebiegu PNH, u pacjentów leczonych inhibitorem C5 [73].	28

9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Voydeya® (danikopan) oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) – pegcetakoplanu i kontynuacji leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem.

Tabela 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voydeya® i Aspaveli®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane) [2] Interwencja wnioskowana	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [46] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza, kod ATC: L04AJ09	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA54
Mechanizm działania	Danikopan wiąże się odwracalnie z czynnikiem D dopełniacza (ang. <i>factor D</i> , FD) i działa jako selektywny inhibitor funkcji FD. Hamując FD, danikopan selektywnie blokuje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza (ang. <i>alternative pathway</i> , AP), co prowadzi do zapobiegania wytwarzaniu wielu efektorów, w tym fragmentów C3, po aktywacji AP. Pozostałe 2 szlaki dopełniacza (klasyczny i lektynowy) pozostają aktywne. Hamujący wpływ danikopanu na aktywację AP blokuje odkładanie się fragmentów C3 na czerwonych krwinkach pacjentów z PNH; takie odkładanie się jest kluczową przyczyną hemolizy zewnątrznaczyniowej, która u małej podgrupy pacjentów z PNH leczonych inhibitorem C5 może stać się istotną klinicznie. Utrzymanie procesu hamowania C5 kontroluje zagrażające życiu patofizjologiczne konsekwencje końcowej fazy aktywacji dopełniacza leżącej u podstaw PNH.	Pegcetakoplan jest symetryczną cząsteczką złożoną z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalentnie z końcami liniowej cząsteczki PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa. Fragmenty peptydowe wiążą się ze składową dopełniacza C3 i wywierają silne działanie hamujące na kaskadę dopełniacza. Fragment PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa zwiększa rozpuszczalność i wydłuża czas obecności produktu leczniczego w organizmie po jego podaniu. Pegcetakoplan wiąże się z dużym powinowactwem z białkiem dopełniacza C3 i jego fragmentem aktywacyjnym C3b, regulując w ten sposób rozkład C3 i tworzenie efektorów na dalszym etapie kaskady aktywacji dopełniacza. U pacjentów z PNH do hemolizy zewnątrznaczyniowej (ang. <i>extravascular haemolysis</i> , EVH) przyczynia się opsonizacja przez C3b, podczas gdy do hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. <i>intravascular haemolysis</i> , IVH) dochodzi z udziałem kompleksu atakującego błonę (ang. <i>membrane attack complex</i> , MAC) znajdującego się na dalszym etapie kaskady aktywacji. Pegcetakoplan wywiera rozległe działanie regulujące kaskadę dopełniacza poprzez działanie na wcześniejszych etapach kaskady aktywacji w stosunku do C3b i formowania MAC, w ten sposób kontrolując mechanizmy, które prowadzą do EVH i IVH.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane) [2] Interwencja wnioskowana	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [46] Komparator
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Voydeya® jest wskazany jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna.	Produkt leczniczy Aspaveli® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie powinien rozpocząć pracownik fachowego personelu medycznego mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pominięcie dawki</u></p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Przerwanie leczenia</u></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> -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. <p style="text-align: center;"><u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Doświadczenie ze stosowaniem danikopanu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat jest jednak ograniczone.</p>	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami hematologicznymi. U pacjentów, którzy dobrze tolerowali leczenie podawane w doświadczonych ośrodkach medycznych, można rozważyć samodzielne podawanie i wykonywanie infuzji w warunkach domowych. Decyzję o możliwości samodzielnego podawania i wykonywania infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Pegcetakoplan może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub przez pacjenta, lub opiekuna po odpowiednim poinstruowaniu. Pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej 1 080 mg za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej, która może dostarczać dawki do 20 mL. Dawkę dwa razy na tydzień należy podać w dniu 1 i dniu 4 każdego tygodnia leczenia.</p> <p>PNH jest chorobą przewlekłą i zaleca się, aby leczenie produktem leczniczym ASPAVELI kontynuować przez całe życie pacjenta, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerwania stosowania tego produktu leczniczego.</p> <p>Pacjenci zmieniający leczenie na produkt leczniczy ASPAVELI z inhibitora C5 Przez pierwsze 4 tygodnie pegcetakoplan należy podawać dwa razy na tydzień podskórnie w dawce 1 080 mg dodatkowo do aktualnie przyjmowanej przez pacjenta dawki inhibitora C5 w celu zminimalizowania ryzyka hemolizy po nagłym przerwaniu leczenia. Po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie inhibitora C5, a następnie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego ASPAVELI w monoterapii.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dostosowywanie dawki produktu leczniczego ASPAVELI</u></p> <p>Schemat dawkowania można zmienić na 1 080 mg co trzy dni (np. dzień 1, dzień 4, dzień 7, dzień 10, dzień 13 itd.), jeśli u pacjenta występuje stężenie dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH) 2 x powyżej górnej granicy normy. W przypadku zwiększenia dawki należy monitorować stężenie LDH dwa razy na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane) [2] Interwencja wnioskowana	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [46] Komparator
	<p><i>Zaburzenie czynności nerek</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanymi (eGFR ≥ 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 (± 2 godziny). Dawkę można zwiększyć do 150 mg trzy razy na dobę po co najmniej 4 tygodniach leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej.</p> <p><i>Zaburzenie czynności wątroby</i></p> <p>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.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Voydeya® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować z jedzeniem (posiłkiem lub przekąską).</p>	<p><u>Pominięcie dawki produktu leczniczego ASPAVELI</u></p> <p>W przypadku pominięcia dawki pegcetakoplanu należy ją podać możliwie jak najszybciej, a następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)</i></p> <p>Mimo że w badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych wyraźnych różnic w zależności od wieku, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca, aby móc określić, czy odpowiedź tych pacjentów na leczenie różni się od odpowiedzi na leczenie młodszych pacjentów. Nie ma dowodów wskazujących, że wymagane jest stosowanie jakichkolwiek specjalnych środków ostrożności podczas leczenia osób w podeszłym wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) nie miały wpływu na farmakokinetykę pegcetakoplanu; dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania pegcetakoplanu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymagających hemodializy.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest jednak zalecane, ponieważ nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na klirens pegcetakoplanu.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ASPAVELI u dzieci z PNH w wieku od 0 do < 18 lat. Dane nie są dostępne. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku < 12 lat, ponieważ dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie są dostępne dla tej grupy wiekowej.</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Produkt leczniczy ASPAVELI należy podawać wyłącznie podskórnie za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej. Ten produkt leczniczy</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane) [2] Interwencja wnioskowana	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [46] Komparator
		<p>może być podawany samodzielnie przez pacjenta. W przypadku rozpoczynania samodzielnego podawania pacjent zostanie poinstruowany przez wykwalifikowaną osobę należącą do personelu medycznego w zakresie technik infuzji, stosowania strzykawkowej pompy infuzyjnej, prowadzenia notatek dotyczących leczenia, rozpoznawania możliwych działań niepożądanych i działań, które w takim przypadku należy podjąć.</p> <p>Produkt leczniczy ASPAVELI należy podawać w postaci infuzji w brzuch, uda lub górną część ramion. Miejsca infuzji powinny być oddalone od siebie o co najmniej 7,5 cm. Należy zmieniać miejsca infuzji pomiędzy podaniami. Należy unikać wykonywania infuzji w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona lub twarda. Należy unikać wykonywania infuzji w tatuaże, blizny lub rozstępny. Czas trwania infuzji wynosi zazwyczaj około 30 minut (w przypadku stosowania dwóch miejsc infuzji) lub około 60 minut (w przypadku stosowania jednego miejsca infuzji). Infuzję należy rozpocząć niezwłocznie po pobraniu tego produktu leczniczego do strzykawki. Produkt leczniczy należy podać w ciągu 2 godzin po przygotowaniu strzykawki. Instrukcja dotycząca przygotowania i infuzji produktu leczniczego.</p>
Postać farmaceutyczna	<p>Tabletka powlekana.</p> <p>Voydeya® 50 mg tabletki powlekane Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane, z napisem „DCN” wytłoczonym nad liczbą „50” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Każda tabletki ma rozmiar około 8 mm.</p> <p>Voydeya® 100 mg tabletki powlekane Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane, z napisem „DCN” wytłoczonym nad liczbą „100” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Każda tabletki ma rozmiar około 10,3 mm.</p>	<p>Roztwór do infuzji.</p> <p>Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór wodny o wartości pH 5,0.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem meningokokowym (<i>Neisseria meningitidis</i>) na początku leczenia.</p> <p>Pacjenci, którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko zakażeniom meningokokowym (<i>Neisseria meningitidis</i>), chyba że przez 2 tygodnie po</p>	<p>Leczenia pegcetakoplanem nie wolno rozpoczynać u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>; • aktualnie niezaszczepionych przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>, dopóki nie otrzymają zapobiegawczego leczenia odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane) [2] Interwencja wnioskowana	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [46] Komparator
	szczepieniu będą otrzymywać leczenie profilaktyczne odpowiednimi antybiotykami.	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Ogólne ostrzeżenia i środki ostrożności</u> Danikopan nie wolno podawać w monoterapii, ponieważ nie ustalono jego skuteczności. Należy go przepisywać wyłącznie jako leczenie dodatkowe do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem.</p> <p><u>Ciężkie zakażenia</u> Zakażenia meningokokowe Pacjenci otrzymujący terapię inhibitorami dopełniacza mogą wykazywać zwiększoną podatność na zakażenia meningokokowe (<i>Neisseria meningitidis</i>). Przed otrzymaniem pierwszej dawki danikopanu pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko meningokokom, zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.</p> <p>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 serogroupom 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.</p> <p>Wszystkich pacjentów leczonych danikopaniem 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.</p> <p><u>Inne ciężkie zakażenia</u> 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 (<i>Neisseria meningitidis</i>)). Przed rozpoczęciem leczenia danikopaniem dodatkowo do terapii rawulizumabem</p>	<p><u>Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe</u> Stosowanie pegcetakoplanu może predysponować niektóre osoby do ciężkich zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko tym bakteriom zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem produktu leczniczego ASPAVELI, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia jest poważniejsze niż ryzyko rozwinięcia się zakażenia.</p> <p><u>Pacjenci ze znanym statusem szczepień</u> Przed otrzymaniem leczenia produktem leczniczym ASPAVELI u pacjentów ze znanym statusem szczepień należy upewnić się, że pacjenci otrzymali szczepionki przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> typu A, C, W, Y i B oraz <i>Haemophilus influenzae</i> typu B w okresie 2 lat przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego ASPAVELI.</p> <p><u>Pacjenci z nieznanym statusem szczepień</u> W przypadku pacjentów z nieznanym statusem szczepień należy podać wymagane szczepionki co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki produktu leczniczego ASPAVELI. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie, należy możliwie jak najszybciej podać wymagane szczepionki i leczyć pacjenta odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.</p> <p><u>Monitorowanie pacjentów w kierunku ciężkich zakażeń</u> Szczepienie może być niewystarczające, aby zapobiec ciężkiemu zakażeniu. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Każdego pacjenta należy monitorować w kierunku wczesnych objawów zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane) [2] Interwencja wnioskowana	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [46] Komparator
	<p>lub ekulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.</p> <p><u>Ciężkie zaburzenia czynności nerek</u> 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 danikopaniem z powodu spodziewanej zwiększonej ekspozycji u tych pacjentów.</p> <p><u>Niska masa ciała</u> Pacjentów z masą ciała <60 kg należy monitorować pod kątem działań niepożądanych podczas leczenia danikopaniem z powodu spodziewanej zwiększonej ekspozycji u tych pacjentów.</p> <p><u>Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych</u> W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). 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.</p> <p><u>Przerwanie leczenia</u> 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.</p> <p><u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u> 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</p>	<p>lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego ASPAVELI.</p> <p><u>Nadwrażliwość</u> Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego ASPAVELI i wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</u> W przypadku podawania podskórnego produktu leczniczego ASPAVELI zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Pacjentów należy odpowiednio przeszkolić w zakresie odpowiednich technik wstrzykiwania.</p> <p><u>Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH</u> Pacjentów z PNH otrzymujących produkt leczniczy ASPAVELI należy regularnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy, w tym oznaczyć aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) Pacjenci mogą wymagać dostosowania dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania.</p> <p><u>Wpływ na badania laboratoryjne</u> Pegcetakoplan może wpływać na odczynniki krzemionkowe wykorzystywane podczas badań koagulologicznych, co skutkuje sztucznie wydłużonym czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time, aPTT); z tego powodu należy unikać stosowania odczynników krzemionkowych podczas badań koagulologicznych.</p> <p><u>Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH</u> Jeśli pacjenci z PNH przerwą leczenie produktem leczniczym ASPAVELI, należy uważnie monitorować ich stan pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę wewnątrznaczyniową rozpoznaje się na podstawie zwiększenia aktywności LDH w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia erekcji. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia tym produktem leczniczym, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane) [2] Interwencja wnioskowana	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [46] Komparator
	<p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>	<p>hemolizy po przerwaniu stosowania należy rozważyć następujące zabiegi/terapię:</p> <p>przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, transfuzję wymienną krwi, podawanie leków przeciwzakrzepowych i stosowanie kortykosteroidów. Należy dokładnie monitorować pacjentów przez co najmniej 8 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego, co odpowiada ponad 5 okresom półtrwania tego produktu leczniczego w celu wypłukania go z organizmu, w celu wykrycia ewentualnej ciężkiej hemolizy i innych reakcji. Ponadto należy rozważyć powolne odstawienie.</p> <p><u>Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym</u></p> <p>Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia pegcetakoplanem i przez co najmniej 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki pegcetakoplanu. Akumulacja polietylenu glikolowego (ang. polyethylene glycol, PEG) ASPAVELI jest pegylovanym produktem leczniczym. Potencjalny długotrwały wpływ akumulacji PEG na nerki, spłot naczyńiówkowy mózgu i inne narządy jest nieznany. Zaleca się regularne przeprowadzanie badań laboratoryjnych czynności nerek.</p> <p><u>Materiały edukacyjne</u></p> <p>Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy ASPAVELI, musi upewnić się, że otrzymał i zapoznał się z materiałami edukacyjnymi dla lekarzy. Lekarz musi objaśnić pacjentowi i przedyskutować z nim korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego ASPAVELI oraz dostarczyć mu pakiet informacyjny dla pacjenta oraz kartę pacjenta. Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia jakiegokolwiek objawu przedmiotowego lub podmiotowego ciężkiego zakażenia lub nadwrażliwości podczas leczenia produktem leczniczym ASPAVELI należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, zwłaszcza jeśli objawy te mogą wskazywać na zakażenie wywołane bakteriami otoczkowymi.</p> <p><u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u> <i>Zawartość sorbitolu</i></p> <p>Produkt leczniczy ASPAVELI 1 080 mg zawiera 820 mg sorbitolu w każdej fiolece. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.</p>

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane) [2] Interwencja wnioskowana	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [46] Komparator
		<i>Zawartość sodu</i> Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Wpływ danikopanu na inne produkty lecznicze</p> <p>Substraty P-gp Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 180 mg feksofenadyny, substratu P-gp, z danikopaniem 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.</p> <p>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).</p> <p>Substraty BCRP Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 20 mg rozuwastatyny, substratu BCRP, z danikopaniem 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).</p>	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie danych z badań in vitro pegcetakoplan ma małą zdolność interakcji klinicznych z lekami.
Działania niepożądane	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Najczęstsze działania niepożądane obejmują gorączkę (25,0%), ból głowy (19,8%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (11,5%) i bóle kończyn (11,5%).</p> <p>Dokładny opis działań niepożądanych znajduje się w ChPL [2].</p>	<p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym ASPAVELI były reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Inne działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych u więcej niż 10% pacjentów obejmowały infekcję górnych dróg oddechowych, biegunkę, hemolizę, ból brzucha, ból głowy, zmęczenie, gorączkę, kaszel, zakażenie dróg moczowych, powikłania poszcienne, zawroty głowy, ból kończyn, ból stawów, ból pleców, nudności. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hemoliza i posocznica.</p> <p>Dokładny opis działań niepożądanych znajduje się w ChPL [46].</p>

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Voydeya® (danikopan, tabletki powlekane) [2] Interwencja wnioskowana	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [46] Komparator
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.	Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Alexion Europe SAS 103-105 rue Anatole France 92300 Levallois-Perret FRANCJA	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Sztokholm Szwecja
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/24/1792/001 EU/1/24/1792/002 EU/1/24/1792/003 EU/1/24/1792/004	EU/1/21/1595/001 EU/1/21/1595/002
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2024 rok.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 grudnia 2021 r.
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris® i Ultomiris®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna selektywne leki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AJ01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA43.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
Mechanizm działania	<p>Ekulizumab, substancja czynna produktu Soliris, jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p> <p>U pacjentów z PNH niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do hemolizy wewnątrznaczyniowej wywołanej przez dopełniacz jest blokowana przez leczenie produktem Soliris. U większości pacjentów z PNH stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 35 mikrogramów/ml wystarcza do właściwie całkowitego uniknięcia hemolizy wewnątrznaczyniowej wskutek aktywacji końcowej fazy dopełniacza.</p> <p>U pacjentów z PNH długotrwałe podawanie produktu Soliris powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie działania hemolitycznego wywołanego przez aktywację dopełniacza. U pacjentów z aHUS niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do wywołanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii jest blokowana w wyniku stosowania produktu Soliris.</p> <p>U wszystkich pacjentów podawanie produktu Soliris zgodnie z zaleceniami, powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U wszystkich pacjentów z aHUS stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 50-100 mikrogramów/ml jest wystarczające do zasadniczo całkowitego zablokowania aktywacji końcowej fazy dopełniacza.</p> <p>U pacjentów z aHUS długotrwałe podawanie produktu Soliris powodowało szybkie i trwałe złagodzenie zakrzepowej mikroangiopatii wywołanej przez dopełniacz.</p>	<p>Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG 2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. membrane attack complex, MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń; - atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome); 	<p><u>Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH)</u></p> <p>Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; - u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	<p>- oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG, ang. generalized myasthenia gravis) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. acetylcholine receptor); Soliris jest wskazany w leczeniu dorosłych z:</p> <p>- chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorder) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. aquaporin-4) w przypadku rzutowego przebiegu choroby</p>	<p><u>Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical haemolytic uremic syndrome, aHUS)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 10 kg z aHUS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.</p> <p><u>Uogólniona miastenia (ang. generalised myasthenia gravis, gMG)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (ang. anti-acetylcholine receptor, AChR).</p> <p><u>Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. aquaporin-4, AQP4).</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Soliris musi być podawany przez personel medyczny, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi. U pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje podawane w placówce medycznej, można rozważyć podawanie wlewu w warunkach domowych. Decyzję o wykonywaniu infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego. Infuzje w warunkach domowych powinien prowadzić wykwalifikowany personel medyczny.</p> <p>Dawkowanie <u>Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH) u osób dorosłych</u> Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:</p>	<p>Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.</p> <p>Dawkowanie <u>Dorośli pacjenci z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD</u> Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta, w sposób przedstawiony w Tabeli 1. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	<ul style="list-style-type: none"> Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) co 14 ± 2 dni. <p><u>Dzieci i młodzież z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG</u> Dzieci i młodzież z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG o masie ciała ≥ 40 kg są leczone zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych. U dzieci i młodzieży z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg oraz dawkowanie w innych wskazaniach znajduje się w ChPL [44].</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Soliris można podawać pacjentom w wieku 65 lat i starszym. Dostępne dane nie wskazują na to, aby w leczeniu osób w podeszłym wieku konieczne były szczególnie środki ostrożności, choć doświadczenie ze stosowaniem produktu Soliris w tej populacji pacjentów jest wciąż ograniczone.</p> <p><i>Niewydolność nerek</i> Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością nerek.</p> <p><i>Niewydolność wątroby</i> Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Soliris u pacjentów z niewydolnością wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Soliris u dzieci w wieku poniżej 6 lat z oporną na leczenie gMG. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Soliris u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z NMOSD.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Nie należy podawać leku we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). Produkt Soliris należy podawać jedynie w infuzji dożylniej, zgodnie z poniższym opisem.</p>	<p><u>Dzieci i młodzież o masie ciała od ≥10 kg do <40 kg</u> Dawki zależne od masy ciała i odstępy między dawkami stosowane u dzieci i młodzieży o masie ciała od ≥10 kg do <40 kg przedstawiono w ChPL. U pacjentów zmieniających leczenie ekulizumabem na leczenie rawulizumabem dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać 2 tygodnie po ostatnim wlewie ekulizumabu, a następnie podawać dawki podtrzymujące zgodnie ze schematem dawkowania opartym na masie ciała, rozpoczynając 2 tygodnie po podaniu dawki nasycającej.</p> <p>Dawkowanie w opraciu o masę ciała u dzieci i dorosłych, oraz dotyczące rozpoczynania leczenia u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub którzy przechodzą z leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych znajdujących się w ChPL [45].</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i> Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD w wieku 65 lat i powyżej. Nie ma danych wskazujących na konieczność stosowania specjalnych środków ostrożności w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku, jednak doświadczenie ze stosowania rawulizumabu w badaniach klinicznych w grupie pacjentów w podeszłym wieku z PNH, aHUS lub NMOSD jest ograniczone.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dane farmakokinetyczne sugerują brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS o masie ciała poniżej 10 kg. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń. Nie określono dotychczas</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	<p>Rozcieńczony roztwór produktu Soliris należy podawać w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) w przypadku dorosłych pacjentów oraz 1–4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńzonego roztworu produktu Soliris przed światłem podczas podawania go pacjentowi. Pacjenta należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylnej. W razie wystąpienia działania niepożądanego podczas podawania produktu Soliris, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylnej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych oraz czterech godzin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infuzji w warunkach domowych są ograniczone. Dlatego zaleca się zastosowanie dodatkowych środków ostrożności, takich jak dostępność do możliwości doraźnego leczenia reakcji na wlew lub reakcji anafilaktycznej.</p>	<p>bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z gMG ani NMOSD. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Wyłącznie do infuzji dożylnej. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie jest przeznaczony do podania podskórnego. Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 µm i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Nie mieszać produktu leczniczego Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z produktami leczniczymi Ultomiris 300 mg/3 ml lub 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostarczany w fiolkach o pojemności 3 ml i 11 ml (100 mg/ml) i konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 50 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ultomiris należy podawać drogą infuzji dożylnej za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,17 do 1,3 godziny (od 10 do 75 minut) w zależności od masy ciała</p>
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny roztwór o pH 7,0.	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przejrzysty roztwór, bezbarwny do żółtawego, o pH 7,4.</p> <p>Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty do przejrzystego roztwór o lekko białawym zabarwieniu i pH 7,0.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Soliris u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> - z niewyleczonym zakażeniem Neisseria meningitidis, - którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko Neisseria meningitidis (o ile nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu). 	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - pacjenci z niewyleczonym zakażeniem Neisseria meningitidis w momencie rozpoczęcia leczenia; - pacjenci niemający aktualnego szczepienia przeciwko Neisseria meningitidis, chyba że będą otrzymywać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Nie</p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	<p>przypuszcza się, aby Soliris miał wpływ na aplastyczną składową niedokrwistości u pacjentów z PNH.</p> <p><u>Zakażenia meningokokowe</u> Ze względu na mechanizm działania, stosowanie produktu Soliris zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwoinkami zapalenia opon mózgowych (Neisseria meningitidis). Może wystąpić zakażenie meningokokami jakiegokolwiek grupy serologicznej. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia, każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniu meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y i W 135. Zalecana jest także szczepionka przeciwko grupie serologicznej B, jeśli jest dostępna. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych. Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy zwrócić uwagę na oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych produktem Soliris notowano przypadki ciężkiego lub śmiertelnego zakażenia meningokokowego. Posocznica jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych produktem Soliris. Każdego pacjenta należy obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokami; jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować</p>	<p><u>Ciężkie zakażenie meningokokowe</u> Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocznicę meningokokową (wywołane przez Neisseria meningitidis). Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni lub ponownie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Jeśli u pacjenta dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek.</p> <p>Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych rawulizumabem i u pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	<p>leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o tych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu Soliris i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania (ich opis można znaleźć w Ulotce dołączonej do opakowania).</p> <p><u>Inne zakażenia układowe</u> Ze względu na mechanizm działania leku, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Soliris pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. U pacjentów może występować zwiększona podatność na zakażenia, zwłaszcza na infekcje spowodowane przez bakterie z rodzaju Neisseria i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju Neisseria (innymi niż Neisseria meningitidis), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe.</p> <p>Pacjentowi należy udostępnić informacje znajdujące się w Ulotce dołączonej do opakowania w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych poważnych zakażeniach i ich objawach podmiotowych i przedmiotowych. Lekarz powinien poinformować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.</p> <p><u>Reakcje na infuzję dożylną</u> Podanie produktu Soliris może wywołać reakcje na infuzję lub odczyn immunologiczne, które mogą powodować alergię lub reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne). W badaniach klinicznych u 1 (0,9%) pacjenta z oporną na leczenie gMG wystąpiła reakcja na infuzję dożylną, która spowodowała konieczność przerwania podawania produktu Soliris. U żadnego pacjenta pediatrycznego z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG lub NMOSD nie wystąpiły reakcje na infuzję dożylną, które powodowałyby konieczność przerwania podawania produktu Soliris. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną, należy przerwać podawanie produktu Soliris i zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Immunogenność</u> Niezbyt często, we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących pacjentów leczonych produktem Soliris obserwowano pojawianie się przeciwciał. W badaniach kontrolowanych placebo dotyczących PNH stwierdzano pojawienie się niewielkiej ilości przeciwciał, z częstością (3,4%) zbliżoną do obserwowanej</p>	<p>lekarskiej. Lekarz powinien wręczyć pacjentowi broszurę dla pacjenta oraz kartę bezpieczeństwa pacjenta.</p> <p><u>Szczepienia</u> Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami wyzwalanymi przez dopełniacz, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej. Dlatego po wykonaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów chorobowych.</p> <p>Pacjenci w wieku poniżej 18 lat muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie Haemophilus influenzae i pneumokoki, przy czym w każdej grupie wiekowej należy się ściśle stosować do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.</p> <p><u>Inne zakażenia układowe</u> Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju Neisseria i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju Neisseria (innymi niż Neisseria meningitidis), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe. Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce dla pacjenta w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarze powinni informować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją</u> Podanie rawulizumabu może wywołać ogólnoustrojowe reakcje związane z infuzją oraz reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. W przypadku ogólnoustrojowych reakcji związanych z infuzją, jeżeli dojdzie do wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego, należy przerwać podawanie rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	<p>w przypadku placebo (4,8%). U 3 na 100 (3%) pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris wykryto przeciwciała specyficzne względem produktu Soliris, wykorzystując oznaczenia metodą mostkowania ECL. U 1 na 100 (1%) pacjentów z aHUS stwierdzono słabo pozytywny wynik badań na obecność przeciwciał neutralizujących. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym opornej na leczenie gMG u żadnego (0/62) z pacjentów otrzymujących produkt Soliris nie stwierdzono odpowiedzi w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelektrowych w ciągu 26 tygodni aktywnego leczenia, natomiast w badaniu przedłużonym dotyczącym opornej na leczenie gMG ogółem u 3 na 117 (2,6%) pacjentów stwierdzono dodatni wynik na obecność ADA w czasie dowolnej wizyty po ocenie wyjściowej. Dodatnie wyniki oznaczeń ADA wydawały się mieć charakter przemijający, gdyż nie obserwowano dodatnich mian w czasie kolejnych wizyt, a u pacjentów tych nie stwierdzono wyników klinicznych sugerujących wpływ dodatnich mian ADA. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym NMOSD u 2 na 95 (2,1%) pacjentów leczonych produktem Soliris stwierdzono odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelektrowych po rozpoczęciu badania. U obu pacjentów wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był ujemny. Próbkę z dodatnim wynikiem na obecność ADA charakteryzowały się niskim mianem, a wynik dodatni miał charakter przemijający. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Soliris zaleca się rozpoczęcie immunizacji pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji. Ponadto każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniom meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca</p>	<p><u>Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH</u></p> <p>Jeśli pacjent z PNH przerwie leczenie rawulizumabem, należy go ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej, rozpoznawanej na podstawie zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH) w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia polykania lub zaburzenia wzroku. Każdego pacjenta przerywającego leczenie rawulizumabem należy monitorować przez co najmniej 16 tygodni, aby umożliwić wykrycie hemolizy i innych reakcji. Jeśli po przerwaniu leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy, w tym zwiększona aktywność LDH, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.</p> <p><u>Zmiana leczenia ekulizumabem na leczenie rawulizumabem</u></p> <p>U pacjentów z gMG, którzy nie wykazują odpowiedzi na zatwierdzony schemat dawkowania ekulizumabu, leczenie rawulizumabem nie jest zalecane.</p> <p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu w 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.</p> <p>Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 2,65 g sodu w 720 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 133% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	<p>się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y i W 135. Zalecana jest także szczepionka przeciwko grupie serologicznej B, jeśli jest dostępna (patrz: Zakażenia meningokokowe). Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko Haemophilus influenzae i przeciwko zakażeniom pneumokokami, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle stosować się do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.</p> <p>Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Stosowanie leków przeciwzakrzepowych</u></p> <p>Leczenie produktem Soliris nie powinno mieć wpływu na stosowanie leków przeciwzakrzepowych. Terapie z zastosowaniem leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej</p> <p style="text-align: center;"><u>Oporna na leczenie gMG</u></p> <p>W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej konieczne jest ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem objawów zaostrzenia choroby. Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwego rzutu NMOSD.</p> <p style="text-align: center;"><u>Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH</u></p> <p>Należy obserwować, czy u pacjentów z PNH nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym kontrolować aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. U pacjentów z PNH leczonych produktem Soliris należy kontrolować wystąpienie hemolizy wewnątrznaczyniowej, mierząc aktywność LDH. Może być również konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 ±2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (maksymalnie co 12 dni).</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	<p><u>Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH</u></p> <p>Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z PNH, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę rozpoznaje się, gdy aktywność LDH w surowicy jest większa niż przed leczeniem i występuje jedno z poniższych zjawisk: bezwzględne zmniejszenie wielkości klonu komórek PNH przekraczające 25% (przy braku rozcieńczenia związanego z przetoczeniem) w ciągu jednego tygodnia lub w czasie krótszym, stężenie hemoglobiny <5 g/dl lub zmniejszenie o >4 g/dl w ciągu tygodnia lub w czasie krótszym, dławica piersiowa, zmiana stanu psychicznego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o 50% lub zakrzepica. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego produkt Soliris należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Jeżeli po odstawieniu produktu Soliris wystąpi ciężka hemoliza, należy rozważyć następujące sposoby postępowania (leczenia): przetoczenie krwi (masy erytrocytarnej) lub transfuzja wymienna, jeżeli odsetek komórek PNH oznaczony metodą cytometrii przepływowej wynosi >50% wszystkich krwinek czerwonych, podawanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie kortykosteroidów lub ponowne zastosowanie produktu Soliris. W badaniach klinicznych dotyczących PNH 16 pacjentów przerwało leczenie produktem Soliris. Nie zaobserwowano ciężkiej hemolizy.</p> <p><u>Materiały edukacyjne</u></p> <p>Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt Soliris, musi upewnić się, że zna wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu Soliris i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania.</p> <p>Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia gorączki, bólu głowy przebiegającego z gorączką i (lub) sztywnością karku lub wrażliwością na światło, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zakażenie meningokokami.</p> <p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,88 g sodu w 240 ml roztworu przy dawce</p>	

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	maksymalnej, co odpowiada 44,0% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,67 g sodu w 240 ml roztworu przy dawce maksymalnej, co odpowiada 33,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych	
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na potencjalny hamujący wpływ ekulizumabu na zależną od układu dopełniacza cytotoksyczność rytuksymabu, ekulizumab może zmniejszać spodziewane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu. Wykazano, że wymiana osocza, plazmafereza, infuzja świeżego, mrożonego osocza i leczenie dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg) obniżają stężenie ekulizumabu w surowicy. W takich przypadkach wymagane jest podanie uzupełniającej dawki ekulizumabu. Wytyczne dotyczące jednoczesnego stosowania wymiany osocza, plazmaferezy, infuzji świeżego, mrożonego osocza i IVIg. Jednoczesne stosowanie ekulizumabu z dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg) może obniżać skuteczność ekulizumabu. Należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem obniżonej skuteczności ekulizumabu. Jednoczesne stosowanie ekulizumabu z blokerami noworodkowego receptora Fc (FcRn, ang. neonatal Fc receptor) może obniżać ogólnoustrojową ekspozycję i zmniejszać skuteczność ekulizumabu. Należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem zmniejszonej skuteczności ekulizumabu.</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na potencjalny hamujący wpływ rawulizumabu na zależną od układu dopełniacza cytotoksyczność rytuksymabu, rawulizumab może zmniejszać spodziewane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu.</p> <p>Wskazówki dotyczące równoczesnego leczenia z zastosowaniem PE, PP lub IVIg znajdują się w ChPL [45]</p>
Działania niepożądane	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 33 zakończonych badań klinicznych, które obejmowały 1555 pacjentów poddanych ekspozycji na ekulizumab w populacjach osób z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie dawkowania), a najcięższym działaniem niepożądanym było zakażenie meningokokowe.</p> <p>Szczegółowe omówienie działań niepożądanych znajduje się w ChPL [44].</p>	<p>Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi rawulizumabu (w postaci dożylnej) są: ból głowy (26,6%), zapalenie nosa i gardła (17,5%), zakażenia górnych dróg oddechowych (16,8%), biegunka (14,2%), gorączka (12,2%), nudności (12,2%), ból stawów (11,3%), zmęczenie (11,2%), ból pleców (10,4%) i ból brzucha (10,1%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są zakażenie meningokokowe (0,6%), w tym posocznica meningokokowa i meningokokowe zapalenie mózgu.</p> <p>Szczegółowe omówienie działań niepożądanych znajduje się w ChPL [45]</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	<p>Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.</p>	<p>Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.</p>

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 Problemu Decyzyjnego (APD)



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [44] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [45] Komparator
	Fiolki produktu Soliris w oryginalnym opakowaniu mogą zostać wyjęte z lodówki tylko raz, na okres nie dłuższy niż 3 dni. Pod koniec tego okresu produkt może zostać ponownie umieszczony w lodówce.	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Alexion Europe SAS 103-105 rue Anatole France 92300 Levallois-Perret Francja	Alexion Europe SAS 103-105, rue Anatole France 92300 Levallois-Perret FRANCJA
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/07/393/001	EU/1/19/1371/001 EU/1/19/1371/002 EU/1/19/1371/003
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2012	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

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

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. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	████████████████████
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	wrzesień 2024

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)

2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3., 2.4. i 2.5, rozdz. 5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.

<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3 i 2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejstry?</i> 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najszybszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi</i>	Tak, rozdz. 5.

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 Problemu Decyzyjnego (APD)

<i>zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.