



**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**

**AKTUALIZACJA I UZUPEŁNIENIE DANYCH KLINICZNYCH**

Kraków, luty 2025

## Spis treści

1. OBJAŚNIENIE .....	3
2. AKTUALIZACJA PRZEGLĄDU BAZ DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	3
3. ZIDENTYFIKOWANE REFERENCJE DO RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO ALPHA WRAZ Z FAZAMI PRZEDŁUŻONYMI.....	8
4. BADANIE PIERWOTNE O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI – OPIS PRZYPADKU GEORGIOU 2024 [3] 19	
5. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE .....	21
6. AKTUALIZACJA TABELI DOTYCZĄCEJ SPOSOBU REFUNDACJI KOMPARATORÓW DLA DANIKOPANU.....	30

## 1. OBJAŚNIENIE

W niniejszym dokumencie przedstawiono uzupełnienie danych klinicznych, po aktualizacji Analizy Klinicznej, przeprowadzonej 26.02.2025 roku, w odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma OT.423.1.1.2025.12.PG) dla wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- **Voydeya (danikopan), 50 mg, 90 tabl. powlekanych, 100 mg, 90 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740919,**
- **Voydeya (danikopan), 100 mg, 180 tabl. powlekanych, GTIN 05391527740902,** w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Na wniosek Agencji, dnia 26 lutego 2025 roku przeprowadzono aktualizację przeszukania baz danych dokonanego pierwotnie 9 września 2024 roku w ramach przedłożonej Analizy klinicznej (zgodnie z dokumentami przedłożonymi w SOLR w ramach uzupełnienia wniosku o objęcie refundacją 21 października 2024 r. (znak pisma PLR.4500.3527.2024.3.IPE oraz PLR.4500.3528.2024.3.IPE). Dodatkowo na końcu dokumentu „Uzupełnienia danych klinicznych” załączono zaktualizowaną tabelę zawierającą przegląd opcji refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (zaktualizowana tabela 1, z rozdziału 3 w Analizie klinicznej).

## 2. AKTUALIZACJA PRZEGLĄDU BAZ DO ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela 1. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane* dotyczących zastosowania danikopanu jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna (data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2025 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup> (all fields)	Cochrane <sup>3</sup> #
<b>Interwencja wnioskowana - danikopan - opracowania wtórne i badania pierwotne</b>				
#1	<i>Voydeya</i> <sup>1, 2, 3</sup>	4	7	0
#2	<i>danikopan</i> <sup>1, 2, 3</sup>	36	144	21
#3	<i>ACH-0144471 OR ACH-4471</i> <sup>1, 3</sup> 2	39	47	13
#4	<b>#1 OR #2 OR #3</b>	39	149	26
#5	<b>#4*</b>	24	139	-
#6	<b>#5^</b>	22	138	-

\*Zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych: baza PubMed i Embase = Humans.  
^język: English, Polish. # baza Cochrane: Word variations have been searched.

**Tabela 2. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących zastosowania danikopan jako leku dodatkowego do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna (data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2025 roku).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Opracowania wtórne</b>			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>0</b>
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>0</b>
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>2</b>
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>12</b>
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>9</b>
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>0</b>
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>2</b>
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>1</b>
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>0</b>
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>1</b>
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>0</b>
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>danicopan</i>	<b>92</b>
<b>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)</b>	#1	<i>danikopan</i>	<b>0</b>
	#3	<i>Voydeya</i>	<b>0</b>
<b>Badania pierwotne</b>			
<b>Trip database <a href="https://www.tripdatabase.com/">https://www.tripdatabase.com/</a></b>	#1	<i>danicopan</i>	<b>41</b>
<b>Clinicaltrials.gov <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a></b>	#1	<i>danicopan</i>	<b>27</b>
<b>EU Clinical Trials Register; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/">www.clinicaltrialsregister.eu/</a></b>	#1	<i>danicopan</i>	<b>5</b>
<b><i>The European Hematology Association (EHA)</i> <a href="https://ehaweb.org/">https://ehaweb.org/</a></b>	#1	<i>danicopan</i>	<b>1</b>
<b><i>American Society of Hematology</i> <a href="https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting">https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting</a></b>	#1	<i>danicopan</i>	<b>4</b>

W wyniku aktualizacji przeszukania baz danych (głównych i dodatkowych) zidentyfikowano następujące referencje:

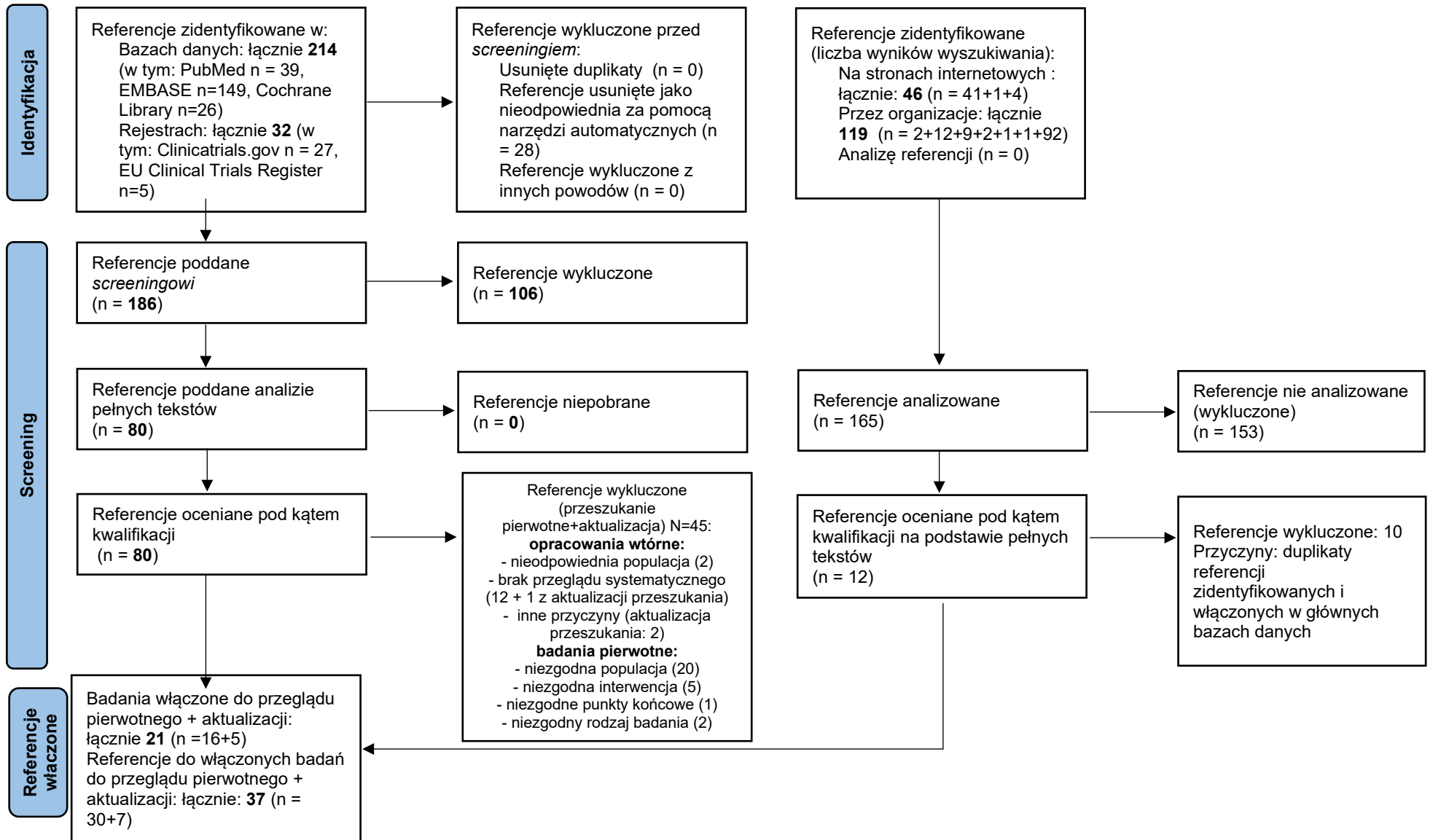
- publikację pełnotekstową (Kulasekararaj i wsp. 2025 [1]) zawierającą najnowsze wyniki badania rejestracyjnego ALHPA, opisanego w pierwotnej wersji Analizy klinicznej;
- abstrakt Schrenzenmeier i wsp. 2024 [2] do badania rejestracyjnego ALHPA, opisanego w analizie klinicznej, który nie zawierał żadnych dodatkowych danych względem przedstawionych w analizie klinicznej (w związku z powyższym w niniejszym dokumencie „uzupełnienie” nie przeprowadzono ekstrakcji danych z tej referencji);
- opis pojedynczego przypadku pacjenta leczonego danikopanem dodanym do inhibitora C5 Georgiou i wsp. 2024 [3];
- 2 przeglądy systematyczne, w tym 1 z meta-analizą (Muvaffak i wsp. 2024 [4]-[5] i 1 z bez meta-analizy (Xu i wsp. 2024 [7]);
- Raport oceniający opracowany przez brytyjską Agencję NICE w 2024 roku [6].

Powyższe referencje opisano w poszczególnych rozdziałach niniejszego dokumentu „Aktualizacja i uzupełnienie danych klinicznych”.

Poniżej zamieszczono zaktualizowaną wersję diagramu PRISMA z 2020 roku, uwzględniającą publikacje włączone w pierwotnym przeszukaniu (tj. opisanych w pierwotnej wersji analizy klinicznej) jak i podczas aktualizacji.

### Identyfikacja badań w bazach danych I rejestrach

### Identyfikacja badań innymi metodami



**Schemat 1. Zaktualizowany diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z najnowszą wersją PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) danikopanu (produkt leczniczy Voydeya®) stosowanego wraz z inhibitorem C5 w leczeniu pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią i resztkową niedokrwistością hemolityczną.**

### **3. ZIDENTYFIKOWANE REFERENCJE DO RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO ALPHA WRAZ Z FAZAMI PRZEDŁUŻONYMI**

W referencji Kulasekararaj i wsp. 2025 [1] przedstawiono zaktualizowane wyniki randomizowanego badania ALPHA, wraz z fazą przedłużoną (wyniki do 72 tygodni obserwacji). Szczegóły dotyczące metodyki badania ALPFA, *critical appraisal* oraz ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego znajdują się w pierwotnej wersji Analizy klinicznej.

Badanie ALPHA składało się z 3 okresów:

- pierwszego (TP1) tj. 12-tygodniowej, podwójnie zamaskowanej, randomizowanej fazy, w której pacjenci w grupie badanej stosowali danikopan (N=57) bądź w grupie kontrolnej placebo (N=29), obie opcje dodane do jednocześnie stosowanego inhibitora C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu);
- drugiego (TP2) - trwającej 12 tygodni fazy otwartej, w której pacjenci z grupy kontrolnej byli przestawiani na podawanie danikopanu (dodanego do podawanego w stabilnej dawce rawulizumabu lub ekulizumabu), pacjenci z grupy badanej kontynuowali niezmiennione leczenie;
- po zakończeniu 24-tygodniowego okresu trwania badania, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej, (LTE) w której kontynuowali stosowanie danikopanu dodanego do leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem w okresie do 2 lat terapii [1].

Uczestnicy początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej danikopan i kontynuujący leczenie tym lekiem są określani jako grupa „danikopan-danikopan”, natomiast uczestnicy początkowo przydzieleni losowo do grupy placebo, a następnie przełączeni na grupę otrzymującą danikopan, są określani jako grupa „placebo-danikopan” [1].

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności zostały przeanalizowane u wszystkich uczestników zrandomizowanych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leczenia w badaniu. Rzeczywiste wartości w całym okresie leczenia są zgłaszane dla poziomu hemoglobiny (Hgb), bezwzględnej liczby retikulocytów (ARC), poziomu dehydrogenazy młeczanowej (LDH), wyników FACIT-Fatigue i całkowitej bilirubiny. W publikacji dla ww. parametrów obliczono średnie (liczone metodą najmniejszych kwadratów; LSM) zmiany względem wartości wyjściowej po 12. i 24. tygodniach terapii. Zmiany LSM od wartości wyjściowej (SE) zostały obliczone przy użyciu modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (MMRM), który obejmował następujące obserwowane czynniki stratyfikacji podczas randomizacji: historię transfuzji ( $>2$  lub  $\leq 2$  epizody transfuzji w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego), poziom Hgb w badaniu przesiewowym ( $<8,5$  g/dl lub  $\geq 8,5$  g/dl), wartość wyjściową i daną wizytę w badaniu. Odsetek uczestników, w przypadku których uzyskano uniknięcie transfuzji i odsetek uczestników, którzy osiągnęli wzrost Hb o  $\geq 2$  g/dl przy braku transfuzji, obliczono w 12. tygodniu, 24. tygodniu badania i w trakcie przedłużonej fazy badania. Średnią (SD) liczbę przetoczonych jednostek koncentratu czerwonych krwinek obliczono przed i po rozpoczęciu leczenia danikopanem. Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii oceniono w populacji bezpieczeństwa (którą stanowili wszyscy uczestnicy,



którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę ocenianej farmakoterapii) [1]. Łącznie przebadano 111 osób, 25 nie przeszło badań przesiewowych, a 86 zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do otrzymywania danikopanu ( $n = 57$  [66%]) lub placebo ( $n = 29$  [34%]). Spośród osób zrandomizowanych 82 uczestników ukończyło TP1 (danikopan-danikopan,  $n = 55$ ; placebo-danikopan,  $n = 27$ ), 80 uczestników ukończyło TP2 (danikopan-danikopan,  $n = 54$ ; placebo-danikopan,  $n = 26$ ), a 71 i 70 uczestników ukończyło LTE1 i LTE2, odpowiednio [1].

W fazie randomizowanej (TP1) w grupie badanej 2/57 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, i 2/29 pacjentów w grupie kontrolnej (1 z powodu zdarzeń niepożądanych a 1 na własne życzenie). W fazie TP2, w każdej z grup jeden pacjent przerwał udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych [1].

W otwartej fazie przedłużonej LTE (do 2 lat):

- 8 pacjentów początkowo zrandomizowanych do stosowania danikopanu przerwało leczenie, w tym 1 z powodu zdarzeń niepożądanych (anemii aplastycznej), 1 z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 3 z powodu decyzji lekarza i 3 wycofało się na własne życzenie;
- 2 pacjentów początkowo zrandomizowanych do stosowania placebo przerwało leczenia, w tym 1 zmarł a 1 z powodu zdarzeń niepożądanych (nieprawidłowej czynności wątroby) [1].

**Tabela 3. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie ALPHA, na podstawie danych z referencji [1] – wszyscy finalnie zrandomizowani pacjenci.**

Cecha		Grupa badana: danikopan -danikopan, N=57	Grupa badana: placebo -danikopan, N=29
Wiek [lata], średnia (zakres)		52,8 (20-82)	52,9 (29-77)
Płeć, n (%)	kobiety	34 (59,6%)	20 (69,0%)
	mężczyźni	23 (40,4%)	9 (31,0%)
Hemoglobina (g/dl), średnia $\pm$ SD		7,7 (0,9)	7,9 (1,0)
Całkowita liczba retikulocytów ( $\times 10^9/l$ ), średnia $\pm$ SD		247,6 (97,2)	222,7 (115,4)
Dehydrogenaza mleczanowa (U/l), średnia $\pm$ SD		304,0 (123,6)	286,4 (93,1)
Wynik w skali FACIT-Fatigue, średnia $\pm$ SD		34,0 (11,3)	31,7 (11,0)
Konieczność transfuzji w okresie 6 miesięcy przed badaniem	n (%)	56 (98,2%)	28 (96,6%)
	średnia $\pm$ SD	2,0 (0-8)	3,0 (0-8)
Stosowanie inhibitora C5	rawulizumab	36 (63,2%)	15 (51,7%)
	ekulizumab	21 (36,8%)	14 (48,3%)
Czas trwania terapii inhibitorem C5, średnia $\pm$ SD [lata]		5,1 (3,6)	6,1 (4,2)
Czas trwania choroby, średnia $\pm$ SD [lata]		10,0 (9,7)	11,0 (9,5)
Wielkość klonu PNH typu III w populacji erytrocytów (wyrażona w procentach), średnia $\pm$ SD		57,6 (26,1)	53,7 (28,2)
Depozycja C3 klonu PNH w populacji erytrocytów (wyrażona w procentach), średnia $\pm$ SD		33,4 (18,2)	30,4 (16,0)
Anemia aplastyczną w przeszłości, n (%)		18 (31,6%)	8 (27,6%)
Zespół mielodysplastyczny w przeszłości, n (%)		2 (3,5%)	3 (10,3%)
Komentarz		<b>W ocenie autorów publikacji do badania ALPHA, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej</b>	

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

Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach leczenia.

### **Ocena skuteczności klinicznej**

**Tabela 4. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1] – wyniki po 12 (TP1) i 24 tygodniach (TP2) – analiza MMRM.**

Zmiana względem wartości wyjściowych	Danikopan-danikopan		Placebo-danikopan**		Różnica pomiędzy grupami (LSMD) #*	
	Tydzień 12	Tydzień 24	Tydzień 12	Tydzień 24	Tydzień 12*	Wartość p*
Zmiana poziomu hemoglobiny, LSM (SE) [g/dl]^ [główny punkt końcowy]	2,8 (0,2)	2,9 (0,3)	0,5 (0,3)	2,3 (0,3)	2,3 (0,4)	<b>&lt;0,0001</b>
Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej, LSM (SE) [U/l]^	-25,6 (7,9)	-23,6 (11,3)	-16,9 (11,4)	1,0 (12,4)	-8,7 (13,8)	0,5306
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów, LSM (SE) [ $\times 10^9/l$ ]&	-92,5 (8,2)	-87,9 (7,8)	-0,8 (11,8)	-53,6 (11,7)	-91,7 (14,3)	<b>&lt;0,0001</b>
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej, LSM (SE) [ $\mu\text{mol/l}$ ]\$	-11,6 (1,5)	-11,1 (2,2)	-1,4 (2,2)	-6,3 (2,9)	-10,1 (2,6)	<b>0,0002</b>
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F, LSM (SE) @	8,1 (0,9)	6,2 (1,0)	2,4 (1,3)	5,6 (1,9)	5,8 (1,6)	<b>0,0004</b>

\*wartości podane w referencji; # analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM). LSMD - różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów.

LSM – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów.

\*\*Po 12. tygodniu uczestnicy otrzymujący placebo zostali przestawieni na leczenie danikoplanem.

^Tydzień 12: danikopan, n = 57; placebo, n = 28 i tydzień 24: danikopan, n = 50; placebo, n = 26.

^^Tydzień 12: danikopan, n = 56; placebo, n = 28 i tydzień 24: danikopan, n = 54; placebo, n = 26.

&Tydzień 12: danikopan, n = 57; placebo, n = 26 i tydzień 24: danikopan, n = 50; placebo, n = 26.

\$Tydzień 12: danikopan, n = 57; placebo, n = 29 i tydzień 24: danikopan, n = 55; placebo, n = 27.

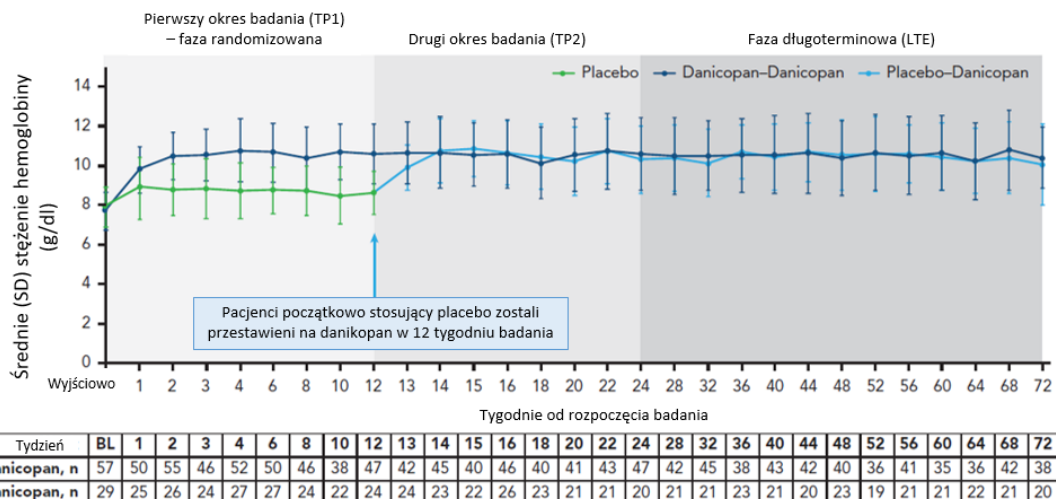
@Tydzień 12: danikopan, n = 56; placebo, n = 28 i tydzień 24: danikopan, n = 52; placebo, n = 27.

W przeprowadzonych analizach wykazano, że zastosowanie danikopanu w porównaniu z placebo (dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem) wiąże się z:

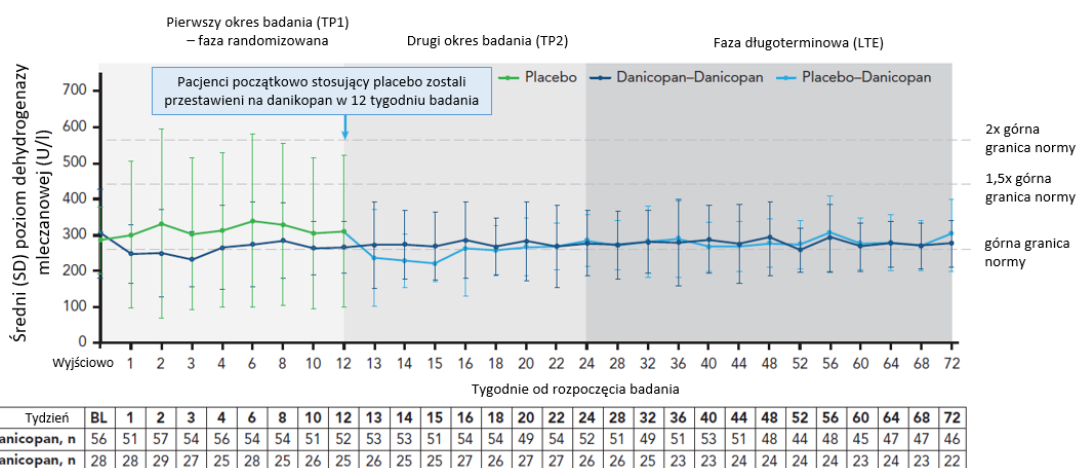
- istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ):
  - wzrostem stężenia hemoglobiny;
  - obniżeniem bezwzględnej liczby retikulocytów;
  - obniżeniem stężenia bilirubiny we krwi;
  - redukcją nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie poziomu dehydrogenazy mleczanowej; w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych.

Skuteczność danikopanu w zakresie głównego punktu końcowego, tj. zmiany stężenia hemoglobiny utrzymywała się w 24. tygodniu terapii. Minimalne zmiany poziomów hemoglobiny obserwowano od wartości początkowej do 12. tygodnia u osób otrzymujących placebo, ale uległy one poprawie do 24. tygodnia po przestawieniu na terapię danikoplanem w 12 tygodniu terapii. Bezwzględne wartości

hemoglobiny były wyższe w 12. tygodniu badania w przypadku uczestników otrzymujących danikopan niż u osób otrzymujących placebo, a po rozpoczęciu leczenia danikopanem u osób otrzymujących placebo, wartości w obu ramionach stały się podobne do 14. tygodnia i utrzymywały się do 72. tygodnia terapii (Rysunek 1). Co ważne, średnie poziomy LDH pozostały dobrze kontrolowane ( $<1,5\times$  górnej granicy normy) w obu ramionach leczenia od wartości początkowej do 72. tygodnia terapii (Rysunek 2) [1].



**Rysunek 1. Zmiana średniego stężenia hemoglobiny (Hgb) w ciągu 72 tygodni, w badaniu ALPHA. Przedstawiono rzeczywiste wartości Hgb, niezależnie od transfuzji, w ciągu 72 tygodni leczenia danikopanem dodanym do inhibitora C5, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [1].**



**Rysunek 2. Zmiana średniego poziomu dehydrogenazy mleczanowej w ciągu 72 tygodni w badaniu ALPHA, podczas leczenia danikopanem dodanym do inhibitora C5, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [1].**

Poprawę (redukcję) bezwzględnej liczby retikulocytów obserwowano od punktu początkowego do 12. tygodnia i utrzymywała się ona do 24. tygodnia okresu badania w ramieniu danikopan-danikopan. W ramieniu placebo zmiany od punktu początkowego do 12. tygodnia w bezwzględnej liczbie retikulocytów były minimalne; poprawę obserwowano w 24. tygodniu po zmianie leczenia na leczenie danikopanem. Rzeczywiste wartości bezwzględnej liczby retikulocytów stały się porównywalne w obu ramionach od 13. tygodnia po rozpoczęciu leczenia danikopanem w ramieniu placebo-danikopan i utrzymywały się do 72. tygodnia badania [1].

W grupie przestawionej z terapii placebo na danikopan, po tygodniu leczenia odnotowano obniżenie (tj. poprawę) poziomu bilirubiny całkowitej do podobnego poziomu, co w 13 tygodniu terapii w grupie leczonej danikopanem od początku badania. Poprawa poziomu bilirubiny całkowitej utrzymywała się do 72. tygodnia w obu ramionach leczenia.

Klinicznie istotną poprawę zmęczenia na podstawie wyników w skali FACIT-Fatigue zaobserwowano w 12. tygodniu okresu badania w ramieniu danikopan-danikopan i utrzymywała się ona w 24. tygodniu terapii. Uczestnicy w ramieniu placebo wykazali minimalne zmiany w wynikach FACIT-Fatigue od wartości początkowej do 12. tygodnia z placebo; jednak klinicznie istotną poprawę zaobserwowano w 24. tygodniu, czyli 12 tygodni po zmianie leczenia na danikopan. Rzeczywiste wyniki pozostały niższe w ramieniu placebo-danikopan niż w ramieniu danikopan-danikopan w 12. tygodniu, ale stały się podobne w 16. tygodniu terapii i utrzymywały się do 72. tygodnia badania.

**Tabela 5. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1] – wyniki po 12 (TP1) i 24 tygodniach (TP2) i w długoterminowej fazie przedłużonej (LTE, 72 tygodnie) – odsetek pacjentów z klinicznie istotnym wzrostem stężenia hemoglobiny.**

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Danikopan-danikopan	Placebo-danikopan**
<b>Pacjenci z klinicznie istotnym wzrostem stężenia hemoglobiny (<math>\geq 2</math> g/dl) względem wartości wyjściowych, bez konieczności transfuzji (%)</b>	12 tydzień	54,4%	-
	24 tydzień	-	29,6%
	72 tydzień	53,7%	46,2%

\*wartości podane w referencji \*\*Po 12. tygodniu uczestnicy otrzymujący placebo zostali przestawieni na leczenie danikopanem.

W 12. tygodniu u 54,4% uczestników w grupie otrzymującej danikopan-danikopan zaobserwowano klinicznie istotne zwiększenie poziomu hemoglobiny ( $\geq 2$  g/dl) przy braku transfuzji, a odsetek ten utrzymywał się do 72. tygodnia (53,7%) terapii. Klinicznie istotne zwiększenie poziomu hemoglobiny przy braku transfuzji zaobserwowano u 29,6% i 46,2% uczestników w grupie placebo-danikopan odpowiednio w 24. tygodniu i 72. tygodniu terapii, po przestawieniu na danikopan w 12. tygodniu badania.

**Tabela 6. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrznaczyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1] – wyniki po 12 (TP1) i 24 tygodniach (TP2) i w długoterminowej fazie przedłużonej (LTE, 72 tygodnie) – odsetek pacjentów bez transfuzji krwi.**

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Danikopan-danikopan	Placebo-danikopan**	Wartość p*
<b>Pacjenci niewymagający transfuzji krwi, (%)</b>	24 tygodnie przed rozpoczęciem badania	8,8%	17,2%	-
	0-12 tydzień	78,9%	27,6%	<b>≤0,001</b>
	12-24 tydzień	80,0%	81,5%	-
	24-48 tydzień	81,5%	73,1%	-
	48-72 tydzień	80,0%	79,2%	-

\*wartości podane w referencji \*\*Po 12. tygodniu uczestnicy otrzymujący placebo zostali przestawieni na leczenie danikopaniem.

W przeprowadzonych analizach wykazano, że zastosowanie danikopanu w porównaniu z placebo (dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem) wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższą koniecznością przeprowadzenia transfuzji krwi w czasie 12 tygodni terapii.

W ciągu 24 tygodni przed otrzymaniem leku badanego 8,8% uczestników w ramieniu danikopan-danikopan i 17,2% uczestników w ramieniu placebo-danikopan nie otrzymało transfuzji krwi. W ramieniu danikopan-danikopan odsetek uczestników, którzy uniknęli transfuzji, wzrósł od wartości początkowej do 12. tygodnia (78,9%) i utrzymał się w 24. tygodniu (80,0%), 48. tygodniu (81,5%) i 72. tygodniu (80,0%). Chociaż nie nastąpiła poprawa w odsetku uczestników, którzy uniknęli transfuzji w 12. tygodniu (względem wartości wyjściowych) w przypadku grupy stosującej placebo (27,6%), to po przejściu na danikopan nastąpiła znaczna poprawa w 24-48 tygodniu badania (73,1% pacjentów bez transfuzji) jak i w 48-72 tygodniu badania (79,2% pacjentów bez transfuzji). Ogółem 54 z 84 uczestników (64,3%) leczonych danikopaniem uniknęło transfuzji w całym okresie trwania badania.

**Tabela 7. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrznaczyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1] – wyniki po 12 (TP1) i 24 tygodniach (TP2) i w długoterminowej fazie przedłużonej (LTE, 72 tygodnie) – liczba przetoczonych jednostek krwi.**

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Danikopan-danikopan	Placebo-danikopan**
<b>Średnia liczba przetoczonych jednostek krwi</b>	12 tygodni przed rozpoczęciem badania	2,0	2,3
	12 tygodni od rozpoczęcia terapii danikopaniem	0,7	0,6
	24 tygodnie przed rozpoczęciem badania	4,0	-
	24 tygodnie od rozpoczęcia terapii danikopaniem	1,3	-
	Redukcja średniej liczby transfuzji po 24 tygodniach terapii, względem wartości w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii danikopaniem	-2,7	-

\*\*Po 12. tygodniu uczestnicy otrzymujący placebo zostali przestawieni na leczenie danikopaniem.

Średnia liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych zmniejszyła się do 0,7 po 12 tygodniach leczenia danikopaniem w grupie danikopan-danikopan względem 2,0 w czasie 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; podobną tendencję zaobserwowano w grupie placebo-danikopan (12

tygodni przed rozpoczęciem leczenia danikopanem, (2,3); 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia danikopanem, (0,6)). U uczestników początkowo przydzielonych losowo do grupy leczonej danikopanem, leczenie trwające 24 tygodnie wiązało się ze zmniejszeniem średniej liczby przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych o -2,7 (24 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, (4,0); 24 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, (1,3)).

**Tabela 8. Skuteczność kliniczna danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w porównaniu do placebo dodanego do kontynuacji leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem, w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrznaczyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1] – wyniki po 12 (TP1) i 24 tygodniach (TP2) i w długoterminowej fazie przedłużonej (LTE, 72 tygodnie) – procent odkładania się fragmentów C3 na erytrocytach PNH.**

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Danikopan-danikopan	Placebo-danikopan**	WMD [95% CI]^	Wartość p*
<b>Prawdopodobieństwo odkładania się fragmentów C3 na erytrocytach PNH, średnia (SD)</b>	Wyjściowo	33,4 (18,2), N=57	30,4 (16,0), N=26	3 [-5,14; 11,14]	<0,05
	12 tydzień	14,4 (19,2), N=50	34,0 (18,1), N=24	-19,6 [- 28,78; - 10,42]	<b>&gt;0,05</b>
	24 tydzień	13,7 (16,4), N=50	11,7 (14,6), N=25	-	-
	72 tydzień	10,7 (13,5), N=41	14,1 (20,1), N=24	-	-

\*wartości podane w referencji \*\*Po 12. tygodniu uczestnicy otrzymujący placebo zostali przestawieni na leczenie danikopanem.  
^Średnia ważona różnica - wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Wykazano, że zastosowanie danikopanu w porównaniu z placebo (dodanych do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem) wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym procentem odkładania się fragmentów C3 na erytrocytach PNH w 12 tygodniu terapii.

Średnie (SD) prawdopodobieństwo odkładania się fragmentów C3 na erytrocytach PNH typu 3 zmniejszył się od wartości początkowej do 12. tygodnia i utrzymywał się do 72. tygodnia badania w ramieniu danikopan-danikopan. W ramieniu placebo-danikopan procent odkładania się fragmentów C3 na erytrocytach PNH zmniejszyło się po leczeniu danikopanem; w 24. tygodniu wartości w ramieniu placebo-danikopan po rozpoczęciu leczenia danikopanem były podobne do tych obserwowanych w ramieniu danikopan-danikopan, które utrzymywały się do 72. tygodnia badania.

### **Ocena profilu bezpieczeństwa**

Spośród 84 uczestników eksponowanych na danikopan, mediana całkowitego czasu trwania leczenia wyniosła 508 dni (zakres 44-785), a 73,8% uczestników osiągnęło maksymalną dawkę 200 mg. Średnie przestrzeganie zaleceń dotyczących leku w badaniu przez wszystkich uczestników otrzymujących danikopan, oszacowane w oparciu o przyjęte dawki leku wyniosło 97,1% (SD=9,2) [1].

Tabela 9. Profil bezpieczeństwa danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrzkrwiniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1] – zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) w trakcie całego badania (populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa).

Cecha	Grupa badana: danikopan - danikopan, N=57*	Grupa badana: placebo - danikopan, N=27*	Łącznie, N=84
Jakiegokolwiek TEAE, n (%), liczba zdarzeń	56 (98,2%), 503	27 (100%), 373	83 (98,8%), 776
<b>Najczęściej występujące TEAE (z częstością ≥5% w całej populacji), n (%), liczba zdarzeń</b>			
COVID-2019	15 (26,3%), 15	11 (40,7%), 11	26 (31,0%), 26
Gorączka	19 (33,3%), 30	3 (11,1%), 5	22 (26,2%), 35
Ból głowy	15 (26,3%), 22	3 (11,1%), 3	18 (21,4%), 25
Nudności	10 (17,5%), 12	3 (11,1%), 6	13 (15,5%), 18
Biegunka	8 (14,0%), 13	4 (14,8%), 9	12 (14,3%), 22
Oslabienie	6 (10,5%), 6	5 (18,5%), 12	11 (13,1%), 18
Zmęczenie	8 (14,0%), 11	2 (7,4%), 2	10 (11,9%), 13
Ból stawów	7 (12,3%), 8	3 (11,1%), 4	10 (11,9%), 12
Infekcja dróg moczowych	7 (12,3%), 8	3 (11,1%), 4	10 (11,9%), 12
Zapalenie jamy nosowej i gardła	7 (12,3%), 9	1 (3,7%), 1	8 (9,5%), 10
Anemia	6 (10,5%), 7	1 (3,7%), 3	7 (8,3%), 10
Wymioty	6 (10,5%), 7	1 (3,7%), 3	7 (8,3%), 10
Hemoliza	4 (7,0%), 4	3 (11,1%), 6	7 (8,3%), 10
Zaparcia	3 (5,3%), 3	4 (14,8%), 5	7 (8,3%), 8
Ból pleców	4 (7,0%), 4	3 (11,1%), 3	7 (8,3%), 7
Trombocytopenia	3 (5,3%), 3	3 (11,1%), 13	6 (7,1%), 16
Ból kończyn	6 (10,5%), 9	0	6 (7,1%), 9
Ból brzucha	3 (5,3%), 3	3 (11,1%), 4	6 (7,1%), 7
Kaszel	5 (8,8%), 6	1 (3,7%), 1	6 (7,1%), 7
Zawroty głowy	5 (8,8%), 5	1 (3,7%), 1	6 (7,1%), 6
Bezsennosc	3 (5,3%), 3	3 (11,1%), 3	6 (7,1%), 6
Ból mięśni	4 (7,0%), 7	1 (3,7%), 1	5 (6,0%), 8
Przełom hemolityczny	5 (8,8%), 7	0	5 (6,0%), 7
Duszność	3 (5,3%), 4	2 (7,4%), 2	5 (6,0%), 6
Neutropenia	4 (7,0%), 5	1 (3,7%), 1	5 (6,0%), 6
Ciemny mocz	3 (5,3%), 3	2 (7,4%), 2	5 (6,0%), 5
Niestrawność	1 (1,8%), 1	4 (14,8%), 4	5 (6,0%), 5
Ból jamy ustnej i gardła	5 (8,8%), 5	0	5 (6,0%), 5
<b>Ogólny profil bezpieczeństwa, n (%), liczba zdarzeń</b>			
TEAE związane z zastosowanym leczeniem	13 (22,8%), 43	9 (33,3%), 28	22 (26,2%), 71
TEAE niezwiązane z zastosowanym leczeniem	55 (96,5%), 460	26 (96,3%), 245	81 (96,4%), 705
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	1 (1,8%), 2	1 (3,7%), 1	2 (2,4%), 3
Ciężkie zdarzenie niepożądane niezwiązane z zastosowanym leczeniem	11 (19,3%), 20	9 (33,3%), 20	20 (23,8%), 40
TEAE ≥3 stopnia nasilenia	25 (43,9%), 53	15 (55,6%), 43	40 (47,6%), 96
Zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania – infekcja meningokokami	0	0	0
Zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania – podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych	11 (19,3%), 21	4 (14,8%), 4	15 (17,9%), 25
TEAE prowadzące do przerwania stosowanego leku	4 (7,0%), 6	2 (7,4%), 2	6 (7,1%), 8
TEAE prowadzące do zgonu	0	1 (3,8%), 1	1 (3,8%), 1

\*z uwagi na fakt, że dane przedstawione w tabeli dotyczyły całego okresu badania (a więc zarówno fazy randomizowanej jak i otwartej, przedłużonej), nie przeprowadzono obliczeń statystycznych i parametru RR.



Ogólnie rzecz biorąc, 98,8% pacjentów doświadczyło  $\geq 1$  TEAE podczas leczenia danikopanem. Ciężkie działania niepożądane uważane przez badaczy za związane z podawaniem danikopanu zgłoszono u 1 uczestnika podczas TP1 (wzrost poziomu bilirubiny, 1 zdarzenie; zapalenie trzustki) i 1 uczestnika podczas TP2 (ból głowy, 1 zdarzenie); nie zaobserwowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem w przedłużonej fazie badania (LTE). Przez cały okres badania przerwanie leczenia danikopanem odnotowano u 6 uczestników (ramię danikopan-danikopan, n = 4; ramię placebo-danikopan, n = 2), z powodu 8 TEAE, które obejmowały zapalenie trzustki (w fazie TP1 badania), zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (TP1), zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej (TP1), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (TP1), zwiększone stężenie enzymów wątrobowych (TP1), zapalenie pęcherzyka żółciowego (TP2), niedokrwistość aplastyczną (w fazie przedłużonej badania - LTE) i nieprawidłową czynność wątroby. Wystąpienie zapalenia pęcherzyka żółciowego i niedokrwistości aplastycznej uznano za niezwiązane z leczeniem danikopanem [1].

**Tabela 10. Profil bezpieczeństwa danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrznaczyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1] – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) związane z poziomem enzymów wątrobowych.**

Cecha	Grupa badana: danikopan -danikopan	Grupa badana: placebo – danikopan <sup>^</sup>
<b>Faza randomizowana (TP1), n (%), liczba zdarzeń</b>		
<b>Liczba pacjentów objętych analizą</b>	N=57	N=29
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej</b>	3 (5,3%), 4	-
<b>Wzrost poziomu bilirubiny</b>	2 (3,5%), 4	-
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b>	2 (3,5%), 2	-
<b>Wzrost poziomu enzymów wątrobowych</b>	1 (1,8%), 1	-
<b>Nieprawidłowości w czynności wątroby</b>	1 (1,8%), 1	-
<b>Zaburzenia wątroby</b>	1 (1,8%), 1	-
<b>Faza przedłużona (TP2) – wszyscy pacjenci leczeni danikopanem, n (%),liczba zdarzeń</b>		
<b>Liczba pacjentów objętych analizą</b>	N=55	N=27
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej</b>	1 (1,8%), 1	1 (3,7%), 1
<b>Wzrost poziomu bilirubiny</b>	1 (1,8%), 1	0
<b>Rozszerzenie żyły wrotnej</b>	1 (1,8%), 1	0
<b>Wzrost poziomu transaminaz</b>	1 (1,8%), 1	0
<b>Nieprawidłowości w czynności wątroby</b>	0	1 (3,7%), 1
<b>Hiperbilirubinemia</b>	0	1 (3,7%), 1
<b>Otwarta faza przedłużona (LTE) – wszyscy pacjenci leczeni danikopanem, n (%),liczba zdarzeń</b>		
<b>Liczba pacjentów objętych analizą</b>	N=54	N=26
<b>Wzrost poziomu bilirubiny we krwi</b>	1 (1,9%), 3	0
<b>Hiperbilirubinemia</b>	1 (1,9%), 1	0
<b>Nieprawidłowości w czynności wątroby</b>	0	1 (3,8%), 1

<sup>^</sup> W grupie placebo–danikopan uwzględniono jedynie działania niepożądane, które wystąpiły po zmianie na danikopan, zatem nie przeprowadzono obliczeń statystycznych i parametru RR.

Przełomy hemolityczne zostały zgłoszone przez badaczy u 5 uczestników (7 zdarzeń) przez cały okres leczenia (6 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Wszystkie przełomy hemolityczne uznano za niezwiązane z leczeniem danikopanem i szybko ustąpiły bez przerwania badania, dostosowania dawki lub konieczności transfuzji. Spośród 4 przełomów hemolitycznych, dla których dane dotyczące stężenie hemoglobiny były dostępne w dokładnym czasie zdarzenia, wszystkie poziomy hemoglobiny uznano za niskie, co stanowiło dalszy dowód na występowanie przełomu hemolitycznego. Tylko 1 zdarzenie było związane z poziomem



dehydrogenazy mleczanowej  $\geq 2 \times$  górne granicy normy ( $2,2 \times$  górna granica normy) i obniżonym poziomem hemoglobiny, co było tymczasowo związane z zakażeniem COVID-19. Jednoczesna anemia i gorączka były obserwowane przy 1 przełomie hemolitycznym. U 1 uczestnika, który zgłosił 3 przełomy hemolityczne, zaobserwowane jednoczesne działania niepożądane obejmowały zakażenie skóry i zatrucie pokarmowe. W okresie badania nie zgłoszono żadnych zakażeń meningokokowych ani przerw terapii z powodu hemolizy. Jeden zgon z powodu ostrego zapalenia płuc u uczestnika z niedokrwistością aplastyczną otrzymującego cyklosporynę miał miejsce podczas LTE. Nie zidentyfikowano żadnego patogenu, a badacz ustalił, że zgon nie był związany z terapią ocenianą w ramach badania [1].

**Tabela 11. Profil bezpieczeństwa danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C5 w leczeniu niedokrwistości spowodowanej hemolizą zewnątrznaczyniową u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [1] – szczegółowa analiza przypadków wystąpienia przełomu hemolitycznego.**

Pacjent	Raportowany przełom hemolityczny												
	Faza badania (dzień rozpoczęcia/dzień zakończenia)	Grupa badana (dawka)	Inhibitor C5 (dawka)	Stopień nasilenia	Hgb przed wystąpieniem przełomu [g/dl]	Hgb w trakcie przełomu [g/dl]	Hgb po przełomie [g/dl]	LDH przez przełomem [U/l]	LDH w trakcie przełomu [U/l]	Powiązanie ze stosowaniem danikopanu	Wynik	Konieczność transfuzji	Jednocześnie występujące zdarzenia niepożądane
<b>Mężczyzna, 54 lata</b>	TP2 (127/156)	Danikopan-danikopan (200 mg)	Rawulizumab (3300 mg)	3	11,0	7,3	13,6	447,0	336,0	Nie	Bez zmiany dawki, wyleczony	Nie	Anemia
<b>Mężczyzna, 41 lat</b>	LTE (192/225)	Danikopan-danikopan (200 mg)	Rawulizumab (3300 mg)	1	12,1	9,2	10,7	307,0	632,0	Nie	Bez zmiany dawki, wyleczony	Nie	Infekcja COVID-19
<b>Mężczyzna, 58 lat</b>	LTE (393/424)	Danikopan-danikopan (200 mg)	Rawulizumab (3300 mg)	1	bd	7,4	bd	234,0	310,0	Nie	Bez zmiany dawki, wyleczony	Nie	-
<b>Kobieta, 82 lata</b>	TP2 (113/127) LTE (290/291) LTE (505/505)	Danikopan-danikopan (200 mg)	Rawulizumab (3300 mg)	2	9,5	8,7	9,3	289,0	639,0	Nie	Bez zmiany dawki, wyleczony	Nie	Infekcja skóry
				2	10,1	bd	8,6	516,0	bd	Nie		Nie	Zatrucie pokarmowe
				2	bd	bd	bd	286,0	387,0	Nie		Nie	-
<b>Mężczyzna, 40 lat</b>	LTE (218/219)	Danikopan-danikopan (200 mg)	Rawulizumab (3300 mg)	1	14,8	bd	13,2	255,0	bd	Nie	Bez zmiany dawki, wyleczony	Nie	Gorączka

Bd – brak danych; Hgb – poziom hemoglobiny; LDH – poziom dehydrogenazy mleczanowej; TP2 – otwarta, 12 tygodniowa faza przedłużona, LTE – długoterminowa faza przedłużona (do 2 lat).

#### **4. BADANIE PIERWOTNE O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI – OPIS PRZYPADKU** **GEORGIU 2024 [3]**

##### **Historia choroby**

U 34-letniej kobiety zgłaszającej się ze zmęczeniem i bólem brzucha zdiagnozowano PNH w USA w 2007 r. (niedostępne dane laboratoryjne wyjściowe). W 2012 pacjentka przeniosła się do Szwajcarii (poziom hemoglobiny: 87 g/dl, bezwzględna liczba retikulocytów:  $128 \times 10^9/l$ , liczba neutrofilów:  $4 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi:  $308 \times 10^9/l$ , poziom dehydrogenazy mleczanowej 1200 U/l). Rozpoczęto terapię ekulizumabem (900 mg co 2 tygodnie), co doprowadziło do opanowania objawów związanych z hemolizą wewnątrznaczyniową. Pacjentka nadal cierpiała na anemię i nadal odczuwała zmęczenie (poziom hemoglobiny: 80-90 g/l, poziom dehydrogenazy mleczanowej: prawidłowy). W 2020 roku pacjentka została przestawiona na terapię rawulizumabem dla wygody (3300 mg co 8 tygodni); po zmianie objawy związane z hemolizą wewnątrznaczyniową pozostały pod kontrolą, ale niedokrwistość objawowa nadal występowała.

##### **Rozpoczęcie terapii danikopanem i wyniki tej terapii**

W listopadzie 2023 r. z powodu tej objawowej niedokrwistości z powodu hemolizy zewnątrznaczyniowej do terapii rawulizumabem dołączono stosowanie danikopanu (150 mg trzy razy dziennie). Po 3,5 miesiącach stosowania danikopanu poziom hemoglobiny i bezwzględna liczba retikulocytów prawie się unormowały (odpowiednio 115 g/l i  $60 \times 10^9/l$ ), co spowodowało poprawę jakości życia przy braku zmęczenia związanego z anemią. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z danikopanem, a pacjentka kontynuuje leczenie [3].

**Podsumowując: terapia danikopanem poprawiła objawy związane z hemolizą zewnątrznaczyniową i jakość życia, bez wstąpienia zdarzeń niepożądanych. Przypadek ten stanowi potwierdzenie zasadności stosowania danikopanu dodanego do inhibitora C5 u pacjentów z przetrwałą hemolizą zewnątrznaczyniową.**

**Tabela 12. Charakterystyka badania pierwotnego dotyczącego zastosowania danikopanu w terapii skojarzonej z rawulizumabem/ ekulizumabem lub pegcetakoplanu w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).**

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Georgiou 2024 [3]</b>	<p>Opis pojedynczego przypadku, typu IVD</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Dane kliniczne pacjenta gromadzono w latach 2012-2024.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p>	<p><b>Dorośla pacjentka z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) i hemolizą zewnątrznaczyniową (EVH), N=1</b></p> <p>Schemat leczenia (od momentu rozpoczęcia terapii danikopanem):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- danikopan 150 mg/3x dobę), dodany do rawulizumabu (3300 mg co 8 tygodni).</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Obserwacja – od 2012 roku, rozpoczęcie terapii danikopanem 29 listopada 2023 roku (ostatnie dostępne dane z 20 marca 2024 roku)</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bezwzględna liczba retikulocytów;</li> <li>- zmiana poziomu hemoglobiny;</li> <li>- ocena jakości życia (zmęczenia związanego z chorobą);</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentka leczona w ośrodku w Szwajcarii z powodu PNH.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie dotyczy.</p>

**Tabela 13. Charakterystyka wyjściowa pacjentki z referencji Georgiou 2024 [3].**

Cecha	Pacjentka leczona danikopanem, N=1
<b>Płeć</b>	Kobieta
<b>Wiek</b>	34 lata
<b>Rok, w którym zdiagnozowano PNH</b>	2007
<b>Wcześniejsze terapie</b>	Ekulizumab: 900 mg co 2 tygodnie Następnie rawulizumab: 3300 mg co 8 tygodni
<b>Parametry laboratoryjne przed rozpoczęciem terapii danikopanem w listopadzie 2023 roku</b>	Hemoglobina: 83 g/l

**Ograniczenia badania Georgiou 2024 [3]:** opis pojedynczego przypadku, dostępny jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego; relatywnie krótki czas leczenia danikopanem – około 3,5 miesiąca.

## 5. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Tabela 14. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania danikopanu stosowanego w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski																		
<b>Przeگłady systematyczne z meta-analizą</b>																					
<p><b>Muvaffak i wsp. 2024 [4]-[5]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przeگład badań dotyczących zastosowania danikopanu u pacjentów z utrzymującą się niedokrwistością w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH).</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epistemonikos, Web of Science, Medline (poprzez PubMed), Scopus oraz ClinicalTrials do stycznia 2024 roku;</li> <li>- wyszukiwania przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji i interwencji (danikopanu);</li> <li>- dodatkowo przeprowadzono ręczne przeszukiwanie referencji we włączonych badaniach i przeگładach związanych z tematem opracowania;</li> <li>- uwzględniono również badania nieopublikowane (literaturę szarą).</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania dotyczące zastosowania danikopanu w leczeniu pacjentów z PNH,</li> <li>- nie stosowano ograniczeń co do języka lub daty publikacji badania;</li> <li>- badania randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (nierandomizowane), badania obserwacyjne z grupą kontrolną, badania jednoramienne.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- duplikaty, opisy przypadków, przeگłady, edytoriale, rozdziały</li> </ul>	<p>Ogółem do przeگładu włączono 4 badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie randomizowane, III fazy o akronimie APLHA (danikopan dodany do inhibitora C5);</li> <li>- badanie jednoramienne II fazy Kulasekararaj i wsp. 2021 (danikopan dodany do inhibitora C5);</li> <li>- badanie jednoramienne II fazy Risitano i wsp. 2021 (danikopan w monoterapii);</li> <li>- badanie jednoramienne II fazy NCT03181633 (będące fazą przedłużoną badania Risitano i wsp. 2021 (danikopan w monoterapii)).</li> </ul> <p><b>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji (danikopanu w skojarzeniu z inhibitorem C5) oraz wyniki meta-analiz.</b></p> <p>W dwóch badaniach wykazano, że danikopan znacząco zmniejszył zapotrzebowanie na transfuzję. W badaniu Kulasekararaja i wsp. 2021 wymagana liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek do transfuzji spadła z 50 do zaledwie 2 jednostek w ciągu 24 tygodni leczenia danikopaniem, przy czym tylko jeden pacjent wymagał transfuzji po leczeniu. W badaniu ALPHA (Lee i wsp. 2023) wykazano, że w porównaniu z grupą placebo, 83% uczestników (35 z 42) otrzymujących danikopan uniknęło transfuzji, podczas gdy w grupie placebo tylko 38% (8 z 21) uniknęło transfuzji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki meta-analiz</u></p> <p>W czterech badaniach klinicznych z uczestniczyło łącznie 79 pacjentów.</p>																		
		<p><b>Tabela 15. Wyniki meta-analiz (model efektów losowych) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania danikopanu w populacji pacjentów z PNH [4]-[5].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Parametr [95% CI], wartość p</th> <th>Wyniki testu I2 i wartość p dla testu na heterogenność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Profil bezpieczeństwa</b></td> </tr> <tr> <td><b>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, %</b></td> <td>90,4% [76,4; 100]</td> <td>I2=77%, p=0,0038</td> </tr> <tr> <td><b>Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, %</b></td> <td>6,0% [0,5; 11,5]</td> <td>I2=26,7%, p=0,252</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Skuteczność – średnia standaryzowana różnica (SMD) [95% CI]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Zmiana poziomu hemoglobiny w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b></td> <td>1,536 [0,683; 2,930], p&lt;0,05</td> <td>I2=77,8%, p=0,0037</td> </tr> </tbody> </table>				Punkt końcowy	Parametr [95% CI], wartość p	Wyniki testu I2 i wartość p dla testu na heterogenność	<b>Profil bezpieczeństwa</b>			<b>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, %</b>	90,4% [76,4; 100]	I2=77%, p=0,0038	<b>Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, %</b>	6,0% [0,5; 11,5]	I2=26,7%, p=0,252	<b>Skuteczność – średnia standaryzowana różnica (SMD) [95% CI]</b>			<b>Zmiana poziomu hemoglobiny w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>
Punkt końcowy	Parametr [95% CI], wartość p	Wyniki testu I2 i wartość p dla testu na heterogenność																			
<b>Profil bezpieczeństwa</b>																					
<b>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, %</b>	90,4% [76,4; 100]	I2=77%, p=0,0038																			
<b>Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, %</b>	6,0% [0,5; 11,5]	I2=26,7%, p=0,252																			
<b>Skuteczność – średnia standaryzowana różnica (SMD) [95% CI]</b>																					
<b>Zmiana poziomu hemoglobiny w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	1,536 [0,683; 2,930], p<0,05	I2=77,8%, p=0,0037																			

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski																					
		<p>w książkach, badania eksperymentalne na zwierzętach lub wyniki badań in vitro.</p> <p>Przegląd i meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>Zmienne ciągłe przedstawiono w postaci wartości średnich z odchyleniami standardowymi, podczas gdy zmienne dichotomiczne przedstawiono jako częstości z procentami. W przypadku wyników ciągłych w każdym badaniu obliczono 95% CI i standaryzowane różnice średnich. Zastosowano model efektów losowych, ponieważ spodziewano się, że efekt danikopanu może się różnić między badaniami ze względu na różnice w populacjach badanych, sposobach leczenia i metodach przeprowadzenia badania. Dodatkowo podano wartości testu I<sup>2</sup> i testu Q na heterogeniczność</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> danikopan.</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td><b>Zmiana liczby retikulocytów w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b></td> <td>-0,996 [-1,352; -0,641], p&lt;0,0001</td> <td>I<sup>2</sup>=0%, p=0,88</td> </tr> <tr> <td><b>Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b></td> <td>-0,650 [-1,355; 0,055], p=0,071</td> <td>I<sup>2</sup>=60,3%, p=0,056</td> </tr> <tr> <td><b>Zmiana odsetka erytrocytów z deficytem GPI w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b></td> <td>1,12 [0,44; 1,80], p&lt;0,01</td> <td>I<sup>2</sup>=0%, p=0,77</td> </tr> <tr> <td><b>Zmiana odsetka granulocytów z deficytem GPI w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b></td> <td>0,07 [-0,55; 0,69], p=0,83</td> <td>I<sup>2</sup>=0%, p=0,85</td> </tr> <tr> <td><b>Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b></td> <td>-0,639 [-1,005; -0,274], p&lt;0,01</td> <td>I<sup>2</sup>=0%, p=0,464</td> </tr> <tr> <td><b>Zmiana poziomu bilirubiny bezpośredniej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b></td> <td>-0,521 [-0,903; 0,138], p&lt;0,01</td> <td>I<sup>2</sup>=0%, 0,448</td> </tr> <tr> <td><b>Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F, w 12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych</b></td> <td>8,272 [6,318; 10,226]</td> <td>I<sup>2</sup>=0%, p=0,929</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki meta-analizy badań dotyczących zastosowania danikopanu w terapii skojarzonej z inhibitorem C2 lub w monoterapii, w populacji pacjentów z PNH wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotną statystycznie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ poprawę poziomu hemoglobiny w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych przy wysokiej heterogenności wyników);</li> <li>○ redukcję liczby retikulocytów w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych.;</li> <li>○ zwiększenie odsetka erytrocytów z deficytem GPI w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych;</li> <li>○ redukcję poziomu bilirubiny całkowitej jak i bezpośredniej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych;</li> <li>○ redukcję nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych;</li> </ul> </li> <li>• brak istotnych statystycznie różnic w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmiany poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych przy wysokiej heterogenności wyników);</li> <li>○ odsetka granulocytów z deficytem GPI w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych;</li> </ul> </li> <li>• odsetek pacjentów z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi wynoszący 90,4% (przy wysokiej</li> </ul>	<b>Zmiana liczby retikulocytów w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	-0,996 [-1,352; -0,641], p<0,0001	I <sup>2</sup> =0%, p=0,88	<b>Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	-0,650 [-1,355; 0,055], p=0,071	I <sup>2</sup> =60,3%, p=0,056	<b>Zmiana odsetka erytrocytów z deficytem GPI w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	1,12 [0,44; 1,80], p<0,01	I <sup>2</sup> =0%, p=0,77	<b>Zmiana odsetka granulocytów z deficytem GPI w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	0,07 [-0,55; 0,69], p=0,83	I <sup>2</sup> =0%, p=0,85	<b>Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	-0,639 [-1,005; -0,274], p<0,01	I <sup>2</sup> =0%, p=0,464	<b>Zmiana poziomu bilirubiny bezpośredniej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	-0,521 [-0,903; 0,138], p<0,01	I <sup>2</sup> =0%, 0,448	<b>Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F, w 12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych</b>	8,272 [6,318; 10,226]	I <sup>2</sup> =0%, p=0,929
<b>Zmiana liczby retikulocytów w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	-0,996 [-1,352; -0,641], p<0,0001	I <sup>2</sup> =0%, p=0,88																						
<b>Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	-0,650 [-1,355; 0,055], p=0,071	I <sup>2</sup> =60,3%, p=0,056																						
<b>Zmiana odsetka erytrocytów z deficytem GPI w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	1,12 [0,44; 1,80], p<0,01	I <sup>2</sup> =0%, p=0,77																						
<b>Zmiana odsetka granulocytów z deficytem GPI w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	0,07 [-0,55; 0,69], p=0,83	I <sup>2</sup> =0%, p=0,85																						
<b>Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	-0,639 [-1,005; -0,274], p<0,01	I <sup>2</sup> =0%, p=0,464																						
<b>Zmiana poziomu bilirubiny bezpośredniej w 12 tygodniu terapii, względem wartości wyjściowych</b>	-0,521 [-0,903; 0,138], p<0,01	I <sup>2</sup> =0%, 0,448																						
<b>Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F, w 12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowych</b>	8,272 [6,318; 10,226]	I <sup>2</sup> =0%, p=0,929																						

Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
			<p>heterogenności wyników);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi wynoszący 6%.</li> </ul> <p><b>Podsumowując, wyniki przeglądu systematycznego z meta analizą potwierdzają potencjał danikopanu jako realnej opcji terapeutycznej dla pacjentów z PNH. Celowane hamowanie czynnika D w układzie dopełniacza przez danikopan jest zarówno skuteczne jak i bezpieczne w populacji pacjentów z PNH.</b></p> <p><b><u>W analizie klinicznej (pierwotnej wersji) odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania danikopanu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia.</u></b></p>
<b>Ocena pojedynczej technologii przeprowadzona przez NICE (ocena raportu HTA)</b>			
<p><b>NICE 2024 [6]</b></p> <p>(z uwagi na fakt, że w dokumentacji NICE zamieszczono częściowe informacje dotyczące metodyki i oceniane go przegląd u systematycznego przeprowadzone go w ramach raportu HTA, odstąpiło od własnej oceny w skali AMSTAR II)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena stosowania danikopanu w skojarzeniu z inhibitorem C5 w leczeniu hemolizy zewnątrzkrwiniowej u dorosłych z napadową nocną hemoglobinurią</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library do stycznia 2023 roku; - wyszukiwania przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji i interwencji (danikopanu).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> - badania dotyczące zastosowania danikopanu (stosowanego w skojarzeniu z ekulizumabem lub rawulizumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, u których występują objawy hemolizy zewnątrzkrwiniowej w trakcie leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem); - komparatory: pegcetakoplan (główny komparator), ekulizumab, rawulizumab, iptakopan.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - duplikaty, opisy przypadków, nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Danikopan</p>	<p>Ogółem do przeglądu włączono badania stanowiące podstawę analizy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie randomizowane, III fazy o akronimie APLHA (danikopan dodany do inhibitora C5);</li> <li>- badanie jednoramienne II fazy Kulasekararaj i wsp. 2021 (danikopan dodany do inhibitora C5);</li> </ul> <p>A także badania dla komparatorów, konieczne do przeprowadzenia porównania pośredniego z pegcetakoplanem.</p> <p><b>Zarówno opisy badań ALPHA, Kulasekararaj i wsp. 2021 jak i wyniki porównań pośrednich są analogiczne, jak opisane w analizie klinicznej.</b></p> <p><b>Podsumowując, nadal istnieje znaczne niezaspokojone zapotrzebowanie wśród dorosłych pacjentów z PNH doświadczających klinicznie istotnej hemolizy zewnątrzkrwiniowej na leczenie, które byłoby skuteczne odnośnie zarówno hemolizy wewnątrzkrwiniowej jak i zewnątrzkrwiniowej. Ponieważ danikopan jest leczeniem uzupełniającym, które skutecznie leczy hemolizę zewnątrzkrwiniową, a jednocześnie pozwala pacjentom kontynuować ciągle leczenie ekulizumabem lub rawulizumabem, sprawdzonymi metodami leczenia w kontrolowaniu hemolizy wewnątrzkrwiniowej, danikopan stanowi nową opcję leczenia, która odpowiada na obecne niezaspokojone potrzeby pacjentów z PNH. W szczególności znaczna część pacjentów z klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrwiniową wymaga transfuzji krwi, które są czasochłonne (1,5–4 godzin na transfuzję) i wymagają wizyt w szpitalu lub przychodni ambulatoryjnej. Leczenie uzupełniające danikopaniem dodanym do ekulizumabu lub rawulizumabu skutkuje zmniejszeniem odsetka pacjentów wymagających transfuzji krwi, a tym samym prowadzi do poprawy jakości życia pacjentów i ich opiekunów.</b></p> <p>Należy zaznaczyć, że na podstawie przedłożonego przez Wnioskodawcę raportu HTA, agencja NICE wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania danikopanu jako terapii dodanej do ekulizumabu lub rawulizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z resztkową niedokrwistością hemolityczną, spowodowaną resztkową hemolizą zewnątrzkrwiniową podczas stosowania ekulizumabu lub rawulizumabu.</p> <p><b><u>W analizie klinicznej (pierwotnej wersji) odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania danikopanu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia.</u></b></p>



Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
		stosowany w skojarzeniu z ekulizumabem lub rawulizumabem.	
<b>Przeglądy systematyczne bez meta-analizy</b>			
<p><b>Xu i wsp. 2024 [7]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd badań dotyczących zastosowania danikopanu u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Web of Science oraz strony wydawnictw: Elsevier, Springer oraz Wile do maja 2024 roku; - wyszukiwania przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji i interwencji (danikopanu); - dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie artykułów prasowych oraz posterów związanych z danikopaniem oraz referencji z wcześniej opublikowanych artykułów dotyczących danikopanu.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - publikacje dotyczące zastosowania danikopanu u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, w postaci artykułów pełnotekstowych, posterów czy abstraktów konferencyjnych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - publikacje w języku innym niż angielski.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> danikopan</p>	<p>W opracowaniu nie podano dokładnej liczby włączonych referencji – włączono i opisano zarówno badania kliniczne jak i badania eksperymentalne, przeprowadzone in-vitro.</p> <p>W opracowaniu omówiono następujące aspekty związane z danikopaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mechanizm działania;</li> <li>• właściwości farmakokinetyczne, farmakodynamiczne oraz interakcje z innymi lekami;</li> <li>• wpływ danikopanu na meningokoki; <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawkowanie;</li> </ul> </li> <li>• skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Danikopan wiąże się odwracalnie z czynnikiem D dopełniacza i selektywnie hamuje alternatywną ścieżkę dopełniacza, zapobiegając rozszczepieniu czynnika dopełniacza B na fragmenty Ba i Bb. Działając w punkcie początkowym alternatywnej ścieżki kaskady dopełniacza, danikopan zasadniczo łagodzi hemolizę zewnątrznaczyniową pośredniczoną przez fragmenty C3, podczas gdy jednoczesne podawanie rawulizumabu lub ekulizumabu powinno utrzymać kontrolę nad hemolizą wewnątrznaczyniową ułatwioną przez kompleks atakujący błonę.</p> <p>Blokowanie rozszczepienia C5 i uwalnianie C5a przez inhibitory C5 wpływa na aktywność bakteriobójczą surowicy (SBA) i opsonofagocytozę meningokoków w pełnej krwi. W porównaniu do stosowania inhibitorów C3 lub C5, danikopan zmniejsza ryzyko choroby meningokokowej, ponieważ nie wpływa na SBA przeciwko izolatom Neisseria meningitidis po szczepieniu, podczas gdy kompstatyna i ekulizumab hamują SBA surowicy przeciwko wszystkim izolatom Neisseria meningitidis przed i po szczepieniu. Naukowcy testowali wprowadzenie meningokoków do krwi z antykoagulantami od 12 zdrowych dorosłych, którzy zostali zaszczepieni przeciwko chorobie meningokokowej. Przeżywalność meningokoków mierzono po 3-godzinnej inkubacji w obecności ekulizumabu lub danikopanu. W obecności ekulizumabu średnia geometryczna jednostek formowania kolonii na mililitr wykazała &gt;22-krotny wzrost (P &lt;0,0001), podczas gdy w obecności danikopanu średnia geometryczna jednostek formowania kolonii na mililitr wykazała &gt;12-krotny spadek (P &lt;0,0001). Sugeruje to, że szczepienie może zapewnić lepszą ochronę przed chorobą meningokokową u pacjentów leczonych danikopaniem. Analiza niegrupowalnych szczepów od pacjentów stosujących ekulizumabu, u których rozwinęła się choroba meningokokowa, zgłoszona przez US Centers for Disease Control and Prevention od stycznia 2008 r. do lipca 2018 r., wykazała, że najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby meningokokowej u osób przyjmujących danikopan miało wystąpić, gdy miana przeciwciał w surowicy zanikną. Połączenie opisanych powyżej wyników (szczepy otoczone otoczką) sugeruje, że danikopan prawdopodobnie spowoduje mniejszy stopień immunosupresji przeciwko chorobie meningokokowej w porównaniu z ekulizumabem, zwłaszcza po szczepieniu przeciwko meningokokom.</p> <p>W przeglądzie omówiono 3 badania kliniczne dotyczące danikopanu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie randomizowane, III fazy o akronimie APLHA (danikopan dodany do inhibitora C5);</li> <li>- badanie jednoramienne II fazy Kulasekararaj i wsp. 2021 (danikopan dodany do inhibitora C5);</li> <li>- badanie jednoramienne II fazy Risitano i wsp. 2021 (danikopan w monoterapii);</li> </ul>



Referencja	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
			<p>Na podstawie ww. badań oceniono, że danikopan wykazał wystarczające korzyści u nieleczonych pacjentów z PNH lub pacjentów z PNH, którzy mają niewystarczającą odpowiedź na leczenie inhibitorem C5, objawiające się klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrwinkową. W porównaniu z placebo, znacząco zmniejszył potrzebę transfuzji i zwiększył poziom hemoglobiny, a także poprawił markery hemolizy wewnątrzkrwinkowej lub zewnątrzkrwinkowej. Znajduje to szczególne odzwierciedlenie w obniżeniu poziomów dehydrogenazy mleczanowej (które nie osiągnęły istotności w porównaniu z placebo, ale różnica była istotna w porównaniu z wartością wyjściową), obniżonych poziomach bilirubiny i zmniejszonej liczbie retikulocytów. Ponadto u pacjentów wystąpiła także poprawa zmęczenia w skali FACIT-Fatigue, a także poprawa w podskalach EORTC QLQ-C30 dotyczących funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania społecznego i objawów zmęczenia.</p> <p>Wyniki fazy przedłużonej (TP2) z badania ALPHA wykazały, że korzystny wpływ danikopanu na hemolizę zewnątrzkrwinkową utrzymuje się w czasie 24 tygodni - wyniki z przedłużonego okresu nie wykazały żadnych przypadków śmierci, zakażeń meningokokowych ani przerwania leczenia z powodu hemolizy. Powyższe wskazuje, że danikopan wykazuje korzystny profil korzyści i ryzyka, z rzadkim występowaniem zdarzeń niepożądanych <math>\geq 4</math> stopnia nasilenia.</p> <p>Ból głowy jest najczęstszym zdarzeniem niepożądanym podczas stosowania danikopanu; chociaż wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z wątrobą, nie były one poważne. Nie było przypadków zakażenia meningokokowego. Pomimo czterech przypadków przełomów hemolitycznych w badaniu ALPHA, połączenie danikopanu z rawulizumabem lub ekulizumabem zapobiegło ciężkiej przełomowej hemolizie wewnątrzkrwinkowej.</p> <p><b>Podsumowując, w badaniach klinicznych fazy II, zastosowanie danikopanu wiązało się z doskonałą kontrolą hemolizy zewnątrzkrwinkowej, a w badaniu III fazy kontrolowanym placebo wykazano oczywistą przewagę nad placebo. Danikopan wykazał również potencjał w kontrolowaniu hemolizy wewnątrzkrwinkowej, ze znaczną redukcją poziomów dehydrogenazy mleczanowej u pacjentów z PNH w badaniu ALPHA. Ponadto danikopan cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji, z niską częstością występowania przełomów hemolitycznych. Powyższe dowody wskazują na lepszy profil korzyści i ryzyka danikopanu, dla pacjentów z klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrwinkową. W momencie opracowywania przeglądu nie było wystarczających dowodów na długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania danikopanu w PNH, a jedynie wyniki fazy przedłużonej badania ALPHA, w której wykazano, że wyniki po 24 tygodniach były bardzo podobne do tych po 12 tygodniach.</b></p> <p><b><u>W analizie klinicznej (pierwotnej wersji) odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania danikopanu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia.</u></b></p>

CI – przedział ufności; GPI – glikozylofosfatydyloinozytol; PNH – nocna napadowa hemoglobinuria.

#### Ograniczenia:

- Muvaffak i wsp. 2024 [4]-[5]: w opracowaniu i w meta-analizie uwzględniono zarówno badania dotyczące zastosowania danikopanu w skojarzeniu z inhibitorem C5 jak i badania dla danikopanu stosowanego w monoterapii; w przypadku meta-analizy nie podano jednostek dla

parametrów poddanych ocenie skuteczności;

- Xu i wsp. 2024 [7] – przegląd systematyczny o bardzo niskiej jakości metodologicznej – brak oceny jakości metodologicznej włączonych badań w odpowiednich skalach, brak przedstawienia procesu selekcji badań w postaci diagramu PRISMA.

**Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach Analizy klinicznej, ponieważ opierają się głównie na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania danikopanu w populacji pacjentów nocną napadową hemoglobinurią.**

**Tabela 16. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Muvaffak i wsp. 2024 [4]-[5]	Xu i wsp. 2024 [7]
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	NIE
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo o TAK NIE	TAK	NIE
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	NIE
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo o TAK NIE	TAK	Częściowo TAK
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była</b>	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u>	TAK NIE	TAK	NIE (brak danych)

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Muvaffak i wsp. 2024 [4]-[5]	Xu i wsp. 2024 [7]
przeprowadzona przez dwóch analityków?	- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka			
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	TAK	NIE (brak danych)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo o TAK NIE	Częściowo TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i> ); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo o TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i> ) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i> ) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo o TAK NIE Uwzględni iono jedynie badania nie-RCT	TAK	NIE
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i> ). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo o TAK NIE Uwzględni iono jedynie badania RCT	TAK	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie	TAK NIE	TAK	Nie przeprowad

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Muvaffak i wsp. 2024 [4]-[5]	Xu i wsp. 2024 [7]
<b>odpowiednią metodę syntezy wyników?</b> <b>[Kluczowa domena]</b>	- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	Nie przeprowadzono meta-analizy		zono meta-analizy
	<b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b> <b>Tak, jeśli:</b> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<b>Tak, jeśli:</b> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b> <b>[Kluczowa domena]</b>	<b>Tak, jeśli:</b> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	NIE
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>	<b>Tak, jeśli:</b> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK
<b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b> <b>[Kluczowa domena]</b>	<b>Tak, jeśli:</b> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<b>Tak, jeśli:</b> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań <b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań <b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	WYSOKA  UMIARKOWANA  NISKA  KRYTYCZ NIE NISKA	<b>KRYTYCZNI E NISKA</b>	<b>KRYTYCZNI IE NISKA</b>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Muvaffak i wsp. 2024 [4]-[5]	Xu i wsp. 2024 [7]
	<p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>			

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

## **BIBLIOGRAFIA**

### **Nowe referencje zidentyfikowane podczas aktualizacji analizy klinicznej, spełniające predefiniowane kryteria włączenia:**

#### **Referencje dodatkowe do badania APLHA**

- [1] Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek C i wsp. Long-term efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in PNH with significant EVH. *Blood*. 2025 Feb 20;145(8):811-822.
- [2] Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Griffin M i wsp. Danicopan as Add-On Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis: phase 3 Long-term Data. *Oncology research and treatment*, 2024, 47, 87-88.

#### **Opis pojedynczego przypadku**

- [3] Georgiou G. First real-world case report of danicopan as an add-on therapy in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2024 154 Supplement 283 (32S-)

#### **Przeglądy systematyczne/raporty HTA**

- [4] Muvaffak E, Mokresh ME, Varda A i wsp. Safety and efficacy of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2024 Nov;17(11):819-831.
- [5] Muvaffak E, Mokresh ME, Varda A i wsp. Danicopan as a Novel Therapy for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Pooled Meta-Analysis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2024 51 Supplement 1 (53-54).
- [6] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1010> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1010/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13552873309>
- [7] Xu B, Zhou J. Oral complement factor D inhibitor danicopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024:1-8.

### **Referencje wykluczone po przeszukaniu w ramach aktualizacji analizy klinicznej (po analizie pełnych tekstów):**

#### *Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym*

- [8] White TS, Arnall JR, Parish PC i wsp. Proximal complement inhibitors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an abundance of options in a rare disease. *Expert Review of Hematology* 2025 18:1 (5-9).

#### *Przeglądy systematyczne opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, w których pomimo włączenia badań dla danikopanu nie przedstawiono/nie odniesiono się w żaden sposób do ich wyników*

- [9] Munro I, Shodimu V, Webb N i wsp. Efficacy of Clinical Interventions in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Previously Treated With C5 Inhibitors: A Systematic Literature Review. *Value in Health* 2024 27:12 Supplement (S624-).
- [10] Waheed A, Kaufhold S, Nellesen D i wsp. A systematic literature review of clinical outcomes among patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2024 30:10 c Supplement (S38-S39).

## **6. AKTUALIZACJA TABELI DOTYCZĄCEJ SPOSOBU REFUNDACJI KOMPparatorów DLA DANIKOPANU**

Poniżej przedstawiono zaktualizowane informacje odnośnie sposobu refundacji **komparatorów dla danikopanu** zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 stycznia 2025 roku (źródło: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>)

**Tabela 17. Sposób refundacji komparatorów dla danikopanu (stan na luty 2025 - aktualizacja tabeli 1 z rozdziału 3 w Analizie klinicznej).**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
<b>Pegcetakoplan</b>	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 Mg (1 fiol. 20 ml)	1286.0, Pegcetakoplan	17339,40	18379,76	18379,76	Bezpłatny w ramach programu B.96
<b>Pegcetakoplan</b>	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 mg (8 fiol. 20 ml)		138715,20	140875,20	140875,20	
<b>Eculizumabum</b>	Bekemv, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (1 fiol. 30 ml)	1171.0, Eculizumab	10328,10	10947,79	10947,79	
<b>Eculizumabum</b>	Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (1 fiol. 30 ml)		13770,81	14597,06	10947,79	
<b>Ravulizumabum</b>	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg (1 fiol. 11 ml)	1285.0, Ravulizumab	77113,08	79273,08	79273,08	
<b>Ravulizumabum</b>	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (1 fiol. 3 ml)		21030,84	22292,69	22292,69	