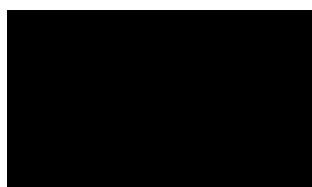




**FABHALTA® (PRODUKT LECZNICZY ZAWIERAJACY IPTAKOPAN)
W LECZENIU NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII**

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



Kraków, październik 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	23
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	23
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	23
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	24
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	25
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	26
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	28
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	28
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH.....	29
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	32
2.9. SYNTENZA DANYCH	33
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	36
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	41
4.1. WSTĘP	41
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	42
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNA – badania pierwotne III fazy.....	46
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNA, WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH.....	46
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNA, POMIMO LECZENIA INHIBITOREM C5	64
5.3. ANALIZA DOŚWIADCZEŃ PACJENTÓW PODCZAS STOSOWANIA IPTAKOPANU U PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNA.....	89
6. PORÓWNANIE POŚREDNIE IPTAKOPANU Z KOMPATORAMI W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNA.....	91
6.1. PORÓWNANIE POŚREDNIE IPTAKOPANU Z EKULIZUMABEM I RAWULIZUMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNA, WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH	93
6.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE IPTAKOPANU Z PEGCETAKOPLANEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNA, WCZEŚNIEJ LECZONYCH INHIBITOREM C5.....	107
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA IPTAKOPANU STOSOWANEGO W LECZENIU PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ.....	125
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IPTAKOPANU	127
8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IPTAKOPANU.....	127
9. OPRACOWANIA (BADAŃ) WTÓRNE	129
10. DYSKUSJA.....	136
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	146
12. WNIOSKI KOŃCOWE	150
13. BIBLIOGRAFIA	152
14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW	159

15.	ANEKS	165
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	165
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	171
15.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	172
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	173
15.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ DLA IPTAKOPANU.....	194
15.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE DLA IPTAKOPANU.....	203
15.7.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IPTAKOPANU	208
15.8.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	217
15.9.	OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	220
15.10.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE	221
15.11.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	221
15.12.	OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	224
15.13.	TABELE POMOCNICZE	225
15.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”..	230
15.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	233

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
dL	Decylitr
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
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
GGN	Górna granica normy
Hb	Hemoglobina (stężenie hemoglobiny)
HC	ang. <i>Health Canada</i>
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny
HR-QoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IV	Podanie dożylnie leku
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IPD	<i>Indywidualne dane pacjentów</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITC	ang. <i>Indirect treatment comparison</i> ; Porównanie pośrednie
IVRS/ IWRS	<i>Interactive Voice Response System/ Interactive Web Response System</i> ; Interaktywny system odpowiedzi głosowej/ internetowej
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
MAC	ang. <i>membrane attack complex</i> ; Kompleks atakujący błonę
MAIC	ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> ; Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> ; Zespół mielodysplastyczny
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
(m)ITT	ang. <i>(modified) intention to treat</i> ; (zmodyfikowana) populacja zgodna z intencją leczenia
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR HTA	<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme</i>
NMA	ang. <i>Network meta-analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Not otherwise specified</i> ; Rak bez ustalonego podtypu
NR	Nie osiągnięto
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PLT	Płytki krwi
PNH	ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RBC	Krwinki czerwone (erytrocyty)
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan Zarządzania Ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SMD	Średnia standaryzowana różnica
TTD	ang. <i>Time to treatment deterioration</i> ; Czas do pogorszenia stanu zdrowia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
U	ang. <i>Unit</i> ; Jednostka
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	Krwinki białe (leukocyty)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
(W)MD	ang. <i>(Weighted) Mean Difference</i> ; Średnia (ważona) różnica

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

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

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) iptakopanu (produkt leczniczy FABHALTA®, 200 mg kapsułki twarde) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*), u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

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, zgodnie z kryteriami włączenia, opisanymi w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [94];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie iptakopanu w monoterapii, w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy FABHALTA®), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [42] i proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym [94];

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

- w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – ekulizumab i rawulizumab;
- w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami C5, z utrzymującą się niedokrwistością – pegcetakoplan (główny komparator) oraz ekulizumab i rawulizumab (komparatory dodatkowe);

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

Metody

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 roku [76], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration - „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [77] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [78];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2019 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej

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

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie APPLY-PNH [1]-[13];
- 1 jednoramienne badanie kliniczne III fazy o akronimie APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20];
- 6 pierwotnych badań dodatkowych dla iptakopanu:
 - NCT03896152 [24]-[27];
 - De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23];

- Han i wsp. 2022 [28];
- Zhang i wsp. 2023 [29];
- Ye i wsp. 2023 [30];
- Füreder i wsp. 2024 [31];
- 2 porównania pośrednie z dopasowaniem populacji dla wnioskowanej interwencji z komparatorami:
 - Eversana 2024a [32] – z pegcetakoplanem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, pomimo leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem);
 - Eversana 2024b [33] – z ekulizumabem i rawulizumabem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią wcześniej nieleczonych inhibitorem C5;
- 3 badania randomizowane dla komparatorów uwzględnione w ww. porównaniach pośrednich (PEGASUS [36], Study 301 [34] i TRIUMPH [35]);
- 5 opracowań wtórnych: analizy zbiorcze Risitano i wsp. 2023 [37] oraz Risitano i wsp. 2022 [38] oraz analizę z prostym zestawieniem wyników z kluczowych badań dla interwencji wnioskowanej i komparatora Padmaja i wsp. 2023 [39], przeglądy systematyczne Makam i wsp. 2024 [40] oraz Xu i wsp. 2024 [41];
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde) [42], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla Produktu Leczniczego FABHALTA® [43]; Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla Produktu Leczniczego FABHALTA® [44] oraz ulotkę dołączoną do produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) [45];
- 3 badania nieopublikowane: NCT05630001 (badanie o akronimie APPULSE) [46], NCT05222412 (Managed Access Programs - MAP) [47] oraz NCT06411626 [48].

WYNIKI

Efektywność kliniczna iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii ekulizumabem lub rawulizumabem – najważniejsze wyniki z badania APPLY-PNH

Celem randomizowanego, otwartego, wielośrodkowego badania klinicznego III fazy APPLY-PNH [1]-[13] było porównanie efektywności klinicznej iptakopanu w monoterapii względem kontynuacji terapii inhibitorem C5, w populacji dorosłych pacjentów z PNH. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji w badaniu uczestniczyli dorośli z PNH (rozmiar klonu w populacji erytrocytów $\geq 10\%$) i niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) pozostając pomimo wcześniejszego leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) stosowanym w stałym schemacie dawkowania przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją [1].

Pacjentów zrandomizowano do następujących grup [1]:

- grupy badanej, w której stosowano iptakopan, doustnie, w dawce 200 mg, 2x dobę (N=62);
- grupy kontrolnej, w której pacjenci kontynuowali terapię inhibitorem C5 – ekulizumabem (co 2 tygodnie) lub rawulizumabem (co 8 tygodni).

Badanie składało się z 8 tygodniowej fazy przesiewowej, 24-tygodniowej fazy randomizowanej a następnie z 24-tygodniowej fazy przedłużonej, w której wszyscy pacjenci stosowali iptakopan (200 mg, 2x dobę).

Wyniki z fazy randomizowanej

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z:

- istotnie/istotną statystycznie ($p < 0,05$):
 - wyższą szansą uzyskania wzrostu stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL;
 - szansą uzyskania stężenia hemoglobiny o ≥ 12 g/dL;
 - wyższym stężeniem hemoglobiny;

- o wyższym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi;
- o niższym nasileniem zmęczenia w kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*; FACIT-F);
- o wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie nasilenia zmęczenia w kwestionariuszu FACIT-F;
- o wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w kwestionariuszu EORTC-QLQ C30 w zakresie komponenty fizycznej, pełnienia ról, zmęczenia, duszności;
- o redukcją liczby retikulocytów;
- o redukcją poziomu bilirubiny całkowitej;
- o większym wzrostem wielkości klonu PNH w populacji krwinek czerwonych (typu II+III);
- o większą redukcją wielkości klonu PNH w populacji krwinek czerwonych C3d+;
- o niższym skorygowanym rocznym wskaźnikiem przełomów hemolitycznych;
- o większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (NNT=2);
- o większym prawdopodobieństwem uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie (NNT=5);
- o niższym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (NNH=1);
- o niższym prawdopodobieństwem braku odpowiedzi na leczenie (NNT=9);
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:
 - o zmiany poziomu dehydrogenazy mleczanowej;
 - o skorygowanego rocznego wskaźnika poważnych zdarzeń naczyniowych;
 - o prawdopodobieństwa uzyskania niewielkiej odpowiedzi na leczenie;

w ciągu 24 tygodni terapii.

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 [1], [5], [6], [8], [12], [13].

Punkty końcowe	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Eculizumab lub rawulizumab, N=35	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95%CI]^
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, % [95% CI]	82% [73; 90]	2% [1; 4]	Różnica: 80 pp [71; 88]*	<0,001*	-
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, n/N (%)#	51/60 (85%)	0/35 (0%)	Peto OR=29,45 [12,82; 67,64]^	<0,05^	NNT=2 [2; 2]
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, % [95% CI]	69% [58; 79]	2% [1; 4]	Różnica: 67 pp [56; 77]*	<0,001*	-
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, n/N (%)#	42/60 (70%)	0/35 (0%)	Peto OR=16,58 [7,19; 38,21]^	<0,05^	NNT=2 [2; 2]
Zmiana stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (g/dL)	3,6 [3,3; 3,9]	-0,06 [-0,5; 0,3]	MD=3,7 [3,2; 4,1]*	<0,001*	-
Średnie stężenie hemoglobiny w ciągu 24 tygodni, niezależnie od transfuzji (SE, SD) (g/dL)	12,6 (0,2, SD=1,4)	9,2 (0,2, SD=1,4)	MD=3,4 [2,82; 3,98]^	<0,05^	-

Punkty końcowe	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Eculizumab lub rawulizumab, N=35	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95%CI]^
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi pomiędzy 14 a 168 dniem terapii, % [95% CI]	95% [88; 100] (w referencji [8]: 96,4%)	26% [12; 42]	Różnica: 69 pp [51; 84] W referencji [8]: 70,3% [52,6; 84,9]	<0,001*	-
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi pomiędzy 14 a 168 dniem terapii, n (%)	59 (95,2%) (w referencji [8]: 60)	14 (40%)	RB=2,38 [1,67; 3,74]^	<0,05^	NNT=2 [2; 2]
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (punkty)	8,6 [6,7; 10,5]	0,3 [-2,2; 2,8]	MD=8,3 [5,3; 11,3]*	<0,001*	-
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, skorygowana procentowa średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (x10 ⁹ l)	-115,8 [-126,4; -105,2]	0,3 [-13,0; 13,7]	MD=-116,2 [-132,0; -100,3]*	<0,001*	-
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia procentowa zmiana [95% CI]	-3,5% [-10,0; 3,4]	-2,4% [-10,8; 6,7]	MD=-1,2%	>0,05*	-
Zmiana poziomu LDH (pomiędzy 126 a 168 dniem) względem wartości wyjściowych transformowana logarytmicznie, średnia geometryczna zmiana [95% CI] (Ln(ratio))	0,96 [0,90; 1,03]	0,98 [0,89; 1,07]	Wskaźnik średnich geometrycznych: 0,99 [0,89; 1,10]*	0,8361*	-
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych, średnia zmiana [SE, SD] (μmol/l)	-18,9 (SE=3,0, SD=23,62^)	-0,5 (SE=3,9, SD=23,07^)	-18,4 [-28,11; -8,69]	<0,05	-
Skorygowany roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych [95% CI]	0,1 [0,0; 0,3]	0,7 [0,3; 1,7]	0,1 [0,0; 0,6]*	0,006*	-
Skorygowany roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych [95% CI]	0,03 [0,0; 0,3]	0	0,03 [-0,03; 0,10]*	0,32*	-

Na – nie dotyczy; pp – punkty procentowe; *wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # z uwzględnieniem pacjentów, dla których było możliwe przeprowadzenie oceny pomiędzy 126 a 168 dniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym, umiarkowanym bądź poważnym;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych: biegunki, zapalenia jamy nosowej i gardła, nudności, bólu stawów, infekcji dróg moczowych, bólu brzucha, wzrostu poziomu dehydrogenazy mleczanowej, zawrotów głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu pleców, gorączki, zapalenia zatok, hemolizy zewnątrznaczyniowej;
- następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: COVID-19, raka podstawnomórkowego, wzrostu poziomu fosfokinazy kreatynowej we krwi, zespołu mielodysplastycznego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, dysfunkcji węzła zatokowego, przejściowego ataku niedokrwiennego, infekcji dróg moczowych, ostrej niewydolności nerek, bilirubinurii, przełomu hemolitycznego, hemolizy wewnątrznaczyniowej, zapalenia dysku międzykręgowego, żółtaczki, pozytywnego wyniku testu na wirusa grypy typu A, posocznicy;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (NNH=7);
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia:
 - przełomu hemolitycznego (NNT=8);
 - COVID-19 (NNT=6);

w ciągu 24 tygodni terapii.

Nie zgłoszono żadnych zakażeń meningokokowych ani pneumokokowych. Dwóch pacjentów miało ciężkie zakażenia wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, bakterię otoczkową: po jednym w grupie badanej i kontrolnej [1].

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu ogólnego profilu bezpieczeństwa iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 [1], [12], [13].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	51 (82%)	28 (80%)	1,03 [0,85; 1,31]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	20 (32%)	13 (37%)	0,87 [0,50; 1,55]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	28 (45%)	12 (34%)	1,32 [0,80; 2,30]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu	3 (5%)	3 (9%)	0,56 [0,14; 2,36]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (10%)	5 (14%)	0,68 [0,24; 1,98]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0	0	-	-	-
Zgony	0	0	-	-	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Wyniki fazy przedłużonej

Klinicznie znaczące korzyści ze stosowania iptakopanu wykazane w 24-tygodniowym randomizowanym okresie leczenia utrzymywały się w 24-tygodniowej fazie przedłużonej (do 48 tygodnia). Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab), którzy zmienili leczenie na iptakopan w 24-tygodniowej fazie przedłużonej, uzyskali podobne korzyści kliniczne.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 w fazie przedłużonej (do 48 tygodni)# [12], [13].

Punkty końcowe	Iptakopan (cały czas w fazie RCT+fazie przedłużonej), N=62	Ekulizumab lub rawulizumab a następnie w fazie przedłużonej iptakopan, N=34
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, n (%)	54 [^] (86,4%)	25 [^] (72,4%)
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, n (%)	42 [^] (67,8%)	20 [^] (58,6%)
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi od 1 dnia terapii, n (%)	51 (82,3%)	31 (91,2%)
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi od 14 dnia terapii iptakopanem, n (%)	57 (91,9%) [93,5% w referencji [3]]	32 (94,1%)
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej, średnia [95% CI] (d/dL)	3,35 [3,04; 3,67]	3,36 [2,94; 3,79]
	Skorygowana MD=-0,01 [-0,53; 0,51]*, p>0,05 [^]	
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] (punkty)	9,80 [8,04; 11,56]	10,96 [8,58; 13,34]
	Skorygowana MD=-1,17 [-4,01; 1,68]*, p>0,05 [^]	
Skorygowany roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych [95% CI]	0,11 [0,05; 0,23], N=96 [wszyscy pacjenci leczeni iptakopanem]	
Skorygowany roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych [95% CI]	0,04 [0,01; 0,13], N=96 [wszyscy pacjenci leczeni iptakopanem]	
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] ($\times 10^9$ l)	-106,26 [-117,57; -94,96]	-107,95 [-123,18; -92,73]
	MD=1,69 [-16,86; 20,23]*, p>0,05 [^]	
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych stransformowana logarytmicznie, średnia geometryczna zmiana [95% CI] (Ln(ratio))	1,11 [1,02; 1,22]	0,99 [0,88; 1,11]
	Wskaźnik średnich geometrycznych: 1,12 [0,97; 1,30]*, p>0,05 [^]	

*wartość podana w referencji ;[^]wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. #z uwagi na nierandomizowany charakter przedłużonej fazy badania nie przeprowadzono własnych obliczeń parametrów RR/OR/WMD pomiędzy grupami; ograniczono się do podania różnic pomiędzy grupami raportowanych w referencjach; FACIT-F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; LDH – dehydrogenaza mleczanowa.

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, przy uwzględnieniu danych dla wszystkich pacjentów leczonych iptakopanem w dowolnym momencie badania, roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych wynosił 0,11, natomiast roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych był bardzo niski i wynosił 0,4.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 w fazie przedłużonej (do 48 tygodni) [12], [13].

Punkt końcowy, n (%)	Iptakopan (cały czas w fazie RCT+fazie przedłużonej), N=62	Iptakopan w dowolnej fazie badania (randomizowanej i/lub przedłużonej), N=96
Nieciężkie zdarzenia niepożądane	43 (69,4%)	62 (64,6%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (14,5%)	13 (13,5%)
Zgony	0	0
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0	0

Żaden pacjent nie zmarł w trakcie badania [12], [13], nie odnotowano ciężkich infekcji wywołanych przez *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* lub *Haemophilus influenzae* i żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [3].

W czasie fazy przedłużonej badania, profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy w fazie randomizowanej stosowali inhibitory C5 a następnie iptakopan, było spójny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów leczonych cały czas iptakopaniem.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w obu grupach należały: infekcja COVID-19, ból głowy, biegunka, zapalenie jamy nosowej i gardła, nudności. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 14,5% pacjentów leczonych cały czas iptakopaniem i u 13,5% pacjentów leczonych najpierw inhibitorami C5 a następnie iptakopaniem. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów z każdej z grup.

Efektywność kliniczna iptakopanu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych – najważniejsze wyniki z badania APPOINT-PNH

Badanie o akronimie APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20] to jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, którego celem była ocena efektywności klinicznej iptakopanu w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów z PNH, wcześniej nieleczonych inhibitorem dopełniacza. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji w badaniu uczestniczyło 40 dorosłych pacjentów z PNH (rozmiar klonu w populacji erytrocytów $\geq 10\%$) i niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl), bez niewydolności szpiku kostnego, nieleczeniu wcześniej inhibitorem dopełniacza, z poziomem dehydrogenazy mleczanowej powyżej 1,5x górnej granicy normy [1].

Badanie składało się z 8 tygodniowej fazy przesiewowej, 24-tygodniowej fazy podstawowej a następnie z 24-tygodniowej fazy przedłużonej. Wszyscy pacjenci stosowali iptakopan w dawce 200 mg, 2x dobę [1].

Wyniki z fazy podstawowej

Skuteczność kliniczna

Zestawienie kluczowych danych z zakresu skuteczności klinicznej iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – faza podstawowa [1], [7], [9], [14]-[20].

Punkty końcowe	Iptakopan, N=40
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, % [95% CI]	92% [82; 100]*
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, n/N (%)#	31/33* (93,9%)
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, % [95% CI]	63% [48; 78]*
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, n/N (%)#	19/33 (57,6%)*
Zmiana stężenie hemoglobiny po 24 tygodniach względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (g/dL)	4,3 [3,9; 4,7]* p<0,05^ dla porównania względem wartości wyjściowych
Średnie stężenie hemoglobiny w ciągu 24 tygodni, niezależnie od transfuzji, (SD) (g/dL)	12,6 (0,2)*
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi pomiędzy 14 a 168 dniem terapii, % [95% CI]	98% [95% CI: 92; 100]*
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi pomiędzy 14 a 168 dniem terapii, (%)	100%

Punkty końcowe	Iptakopan, N=40
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (punkty)	10,8 [8,7; 12,8]* p<0,05^ dla porównania względem wartości wyjściowych
Odpowiedź na leczenie w FACIT-F (zmiana o 9 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	56% [43; 68]
Odpowiedź na leczenie w FACIT-F (zmiana o 11 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	48% [34; 62]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie komponenty fizycznej (zmiana o 18 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	41% [29; 53]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie pełnienia ról (zmiana o 22 punkty względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	46% [34; 58]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie zmęczenia (zmiana o -25 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	46% [34; 59]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie duszności (zmiana o -16 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	55% [42; 68]
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, skorygowana procentowa średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (x109 l)	-82,5 [-89,3; -75,6]* p<0,05^ dla porównania względem wartości wyjściowych
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia procentowa zmiana [95% CI]	-83,6% [-84,9; -82,1]* p<0,05^ dla porównania względem wartości wyjściowych
Zmiana poziomu LDH (pomiędzy 126 a 168 dniem) względem wartości wyjściowych stransformowana logarymicznie, średnia geometryczna zmiana [95% CI] (Ln(ratio))	16,4 [15,1; 17,9]* p<0,05^ dla porównania względem wartości wyjściowych
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych, średnia zmiana [SE] (μmol/l)	-18,1 (2,1)*
Zmiana wielkości klonu PNH w populacji krwinek czerwonych (typ II+III) względem wartości wyjściowych, średnia procentowa zmiana [SE]	43,2% (1,6)*
Skorygowany roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych [95% CI]	0,0 [0,0; 0,2]
Skorygowany roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych [95% CI]	0,0 [0,0; 0,2]

*wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # z uwzględnieniem pacjentów, dla których było możliwe przeprowadzenie oceny pomiędzy 126 a 168 dniem. FACIT-F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.

W wyniku zastosowania iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią i niedokrwistością hemolityczną, wcześniej nieleczonych wykazano:

- że u 92% nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych;
- że u 63% stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dL;
- istotnie statystycznie wyższe średnie stężenie hemoglobiny względem wartości wyjściowych;
- u żadnego pacjenta nie było konieczne przeprowadzenie transfuzji pomiędzy 14 a 168 dniem terapii;
- istotną statystycznie redukcją nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych;
- że u większości pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie w zakresie redukcji zmęczenia;
- istotną statystycznie redukcją liczby retikulocytów i poziomu LDH względem wartości wyjściowych;
- obniżenie poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych;
- zwiększenie klonu PNH w populacji krwinek czerwonych.

W trakcie terapii iptakopaniem w populacji pacjentów z PNH, u żadnego pacjenta nie wystąpił kliniczny przełom hemolityczny ani poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe (skorygowany roczny wskaźnik występowania obu punktów końcowych to 0,0 [95% CI: 0,0; 0,2]) [1], [14], [15], [16], [20]. Po 24 tygodniach terapii iptakopaniem, 62,5% pacjentów z PNH (w porównaniu z 0% wyjściowo), uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a 35,0% - dobrą odpowiedź na leczenie [7].

Profil bezpieczeństwa – faza podstawowa

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu ogólnego profilu bezpieczeństwa iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – faza podstawowa [1].

Punkt końcowy, n (%)	Iptakopan, N=40
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	37 (92%)
Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	26 (65%)
Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	10 (25%)
Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu	1 (2%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (10%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0
Zgony	0

W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów, jak również żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych [1], [14], [15], [16]. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ≥ 4 pacjentów) notowanymi podczas terapii iptakopaniem w populacji pacjentów z PNH były ból głowy (u 28%), COVID-19 (u 15%) i infekcja górnych dróg oddechowych (u 13%). Żaden z bólów głowy nie był ciężki i wszystkie ustąpiły w ciągu tygodnia od wystąpienia [1].

Wystąpiło jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci bakteryjnego zapalenia płuc.

Skuteczność kliniczna – faza przedłużona

Zestawienie kluczowych danych z zakresu skuteczności klinicznej iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – faza przedłużona [1], [7], [9], [14]-[20].

Punkty końcowe	Iptakopan, N=39
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, n (%)	39 [^] (97,4%)
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, n (%)	31 [^] (79,5%)
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi od 14 do 336 dnia terapii, marginalny odsetek [95% CI]	97,5% [92,5; 100,0]
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej, średnia (SD) [g/dL]	5,09 (2,010)
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych, średnia (SD) (punkty)	10,4 (10,14)
Skorygowany roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych [95% CI]*	0,05 [0,01; 0,17]
Skorygowany roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych [95% CI]*	0,00 [0,00; 0,09]
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, średnia (SD) ($\times 10^9$/l)	-76,55 (50,149)
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/l]	-1393,3 (652,15)

[^]wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. FACIT-F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.

Korzyści kliniczne ze stosowania iptakopanu w populacji pacjentów z PNH, wcześniej nieleczonych inhibitorem C5 uzyskane w fazie podstawowej badania utrzymywały się do końca fazy przedłużonej. Stężenie hemoglobiny uległo dalszej poprawie względem wartości wyjściowych, nie odnotowano żadnego przypadku poważnych zdarzeń naczyniowych, a jedynie u jednego pacjenta odnotowano przełom hemolityczny.

Profil bezpieczeństwa – faza przedłużona

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu ogólnego profilu bezpieczeństwa iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 - faza przedłużona, do 48 tygodnia terapii [19], [20].

Punkt końcowy, n (%)	Iptakopan, N=40
Nieciężkie zdarzenia niepożądane	24 (60,0%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	8 (40%)
Zgon	0
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0

Żaden pacjent nie zmarł w trakcie całego badania i żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [19], [20]. W czasie fazy przedłużonej badania do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania iptakopanu należały: ból głowy (30%), infekcja COVID-19 (17,5%), infekcja górnych dróg oddechowych (17,5%), biegunka (15%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 20% pacjentów leczonych cały czas iptakopaniem. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów z każdej z grup, za wyjątkiem infekcji COVID-19 u 2 (5%) pacjentów.

Ocena doświadczeń pacjentów z terapią iptakopaniem

W ramach przedłużonego badania III fazy De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23] (w którym uczestniczyli pacjenci, którzy ukończyli badania APPLY-PNH i APPOINT-PNH oraz badania II fazy) przeprowadzono wywiady z pacjentami biorącymi udział w badaniu przedłużonym, w celu poznania doświadczenia i preferencji pacjentów związanych z leczeniem PNH [21].

Po leczeniu iptakopaniem pacjenci:

- zgłaszali poprawę w zakresie przedmiotowych, podmiotowych objawów i skutków związanych z PNH, których doświadczali przed leczeniem, głównie w zakresie zmęczenia (100,0%) i niskiego poziomu energii (100,0%), poprawy zdolności do pracy (62,5%), chodzenia (50,0%) i poczucia nieszczęścia (87,5%) po poprawie. Pacjenci komentowali, że ta poprawa w zakresie objawów związanych z PNH była dla nich znacząca [21];
- zgłaszali, że podobała im się wygoda leczenia doustnego (81,8%), skuteczność leczenia (59,1%) oraz rzadsze wizyty u lekarza (36,4%);
- opisywali podawanie doustne jako wygodne (81,8%), a schemat leczenia łatwy do przestrzegania (77,3%). Niektórym pacjentom nie podobał się częsty schemat leczenia w badaniu (31,8%). Spośród 18 zapytanych pacjentów wszyscy (100,0%) zgłosili, że woleli iptakopan w porównaniu z wcześniejszymi metodami leczenia PNH, w tym ekulizumabem i rawulizumabem [21].

Porównanie pośrednie iptakopanu z komparatorami w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie iptakopanu:

- względem ekulizumabu i rawulizumabu, w populacji pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 ;
- względem pegcetakoplanu w populacji pacjentów z PNH wcześniej leczonych inhibitorami C5 (ekulizumabem i/lub

rawulizumabem).

Zatem porównanie efektów stosowania wnioskowanej interwencji z ww. komparatorami omówiono na podstawie porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*; MAIC), dostarczonych przez Zamawiającego: Eversana 2024a [32] oraz Eversana 2024b [33].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki i wnioski z dodatkowych badań dla iptakopanu

Zidentyfikowano następujące dodatkowe badania dotyczące zastosowania iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią:

- badanie II fazy NCT03896152 [24]-[27], dotyczące porównania dwóch schematów dawkowania iptakopanu;
- opis pojedynczego przypadku Han i wsp. 2022 [28] oraz Füreder i wsp. 2024 [31];
- badanie kohortowe Zhang i wsp. 2023 [29];
- badanie kohortowe Ye i wsp. 2023 [30].

Wyniki dodatkowych badań dla iptakopanu są spójne z wynikami badań III fazy, i wskazują, że jego zastosowanie w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią wiąże się z:

- brakiem konieczności przeprowadzenia transfuzji u większości pacjentów [24]-[27], [30];
- poprawą (wzrostem) stężenia hemoglobiny [24]-[27], [28], [29], [30], [31];
- wysoką redukcją poziomu LDH [24]-[27], [30], [31];
- redukcją liczby retikulocytów [24]-[27], [28], [29], [31];
- obniżeniem poziomu bilirubiny całkowitej [24]-[27], [28], [31];
- obniżeniem poziomu haptoglobiny [24]-[27];
- wzrostem wielkości klonu PNH [24]-[27], [28];
- wydłużeniem czasu przeżycia erytrocytów [30].

Iptakopan jest ogólnie dobrze tolerowany i bezpieczny. W badaniu NCT03896152 [24]-[27] do momentu zakończenia zbierania danych u 69,2% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, przy czym większość miała łagodne nasilenie. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani poważnych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęstszymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, gorączka i objawy górnych dróg oddechowych infekcje [24], [31].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa iptakopanu

W opracowaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa tj. ChPL FABHALTA® [42], Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego FABHALTA® [43], Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla Produktu Leczniczego FABHALTA® [44] wydanych przez EMA oraz ulotki informacyjnej dla pacjentów dla FABHALTA® wydanej przez FDA [45] omówiono wyniki stosowania iptakopanu we wnioskowanym wskazaniu, tj. u dorosłych pacjentów z PNH.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie stosowania iptakopanu należały: zakażenie górnych dróg oddechowych (18,9%), ból głowy (18,3%) i biegunka (11,0%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zakażenie układu moczowego (1,2%) [42], [43].

Ponadto u pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję może występować [42], [45], [43], [44]:

- zmniejszenie liczby płytek krwi (u 7% pacjentów), głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, zazwyczaj na początku leczenia i o przemijającym charakterze;
- zwiększone ryzyko ciężkich infekcji bakteryjnych, co jest typowe dla stosowania inhibitorów dopełniacza - w celu zmniejszenia ryzyka tego typu zdarzeń pacjentów na co najmniej 2 tygodnie przed leczeniem należy zaszczepić przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*, a ponadto zaleca się zaszczepienie pacjentów przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B;
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi i zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (należy okresowo monitorować parametry lipidowe surowicy i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć leczenie obniżające poziom cholesterolu);
- zmniejszenie częstości akcji serca.

Terapia iptakopaniem w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowana. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z zakażeniami czy hemolizą, które są typowe dla terapii z zastosowaniem inhibitorów dopełniacza i/lub rozpatrywanej jednostki chorobowej.

Opracowania (badania) wtórne

Zidentyfikowano następujące analizy zbiorcze:

- wyników kilku badań dla iptakopanu - Risitano i wsp. 2023 [37] oraz Risitano i wsp. 2022 [38], których celem była ocena zależności ekspozycji-odpowiedzi (ang. *exposure-response*) między zastosowaniem iptakopanu a poziomem a dehydrogenazy mleczanową (LDH) i hemoglobiny u pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią;
- zawierające zestawienie wyników dla kluczowych badań III fazy dla iptakopanu i pegcetakoplanu – Padmaja i wsp. 2023 [39], w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonych inhibitorem C5.

Wyniki zidentyfikowanej analizie zbiorczej:

- Risitano i wsp. 2023 [37] oraz Risitano i wsp. 2022 [38] wskazują że 200 mg dwa razy na dobę to dawka doustnego iptakopanu, która pozwala uzyskać normalizację LDH $\leq 1,5 \times$ górna granica normy i stężenie hemoglobiny a ponadto zapewnia maksymalną kontrolę choroby poprzez hamowanie alternatywnego szlaku dopełniacza u największego odsetka pacjentów, niezależnie od wcześniejszego statusu leczenia inhibitorem C5. Zatem zasadne jest stosowanie takiego dawkowania iptakopanu zarówno u pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych inhibitorem C5;

- Padmaja i wsp. 2023 [39] wskazują, że w badaniach PEGASUS i APPLY-PNH u pacjentów z uporczywą niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorem C5, hamowanie dopełniacza pegcetakoplanem (inhibitorem C3) lub iptakopaniem (inhibitorem czynnika B) w monoterapii powodowało znaczną poprawę stężenia hemoglobiny przy wyższym wskaźniku niezależności od transfuzji z kontrolą hemolizy zewnątrznaczyniowej, przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej bez poważnych infekcji, co stanowi kolejny istotny postęp w leczeniu pacjentów z PNH.

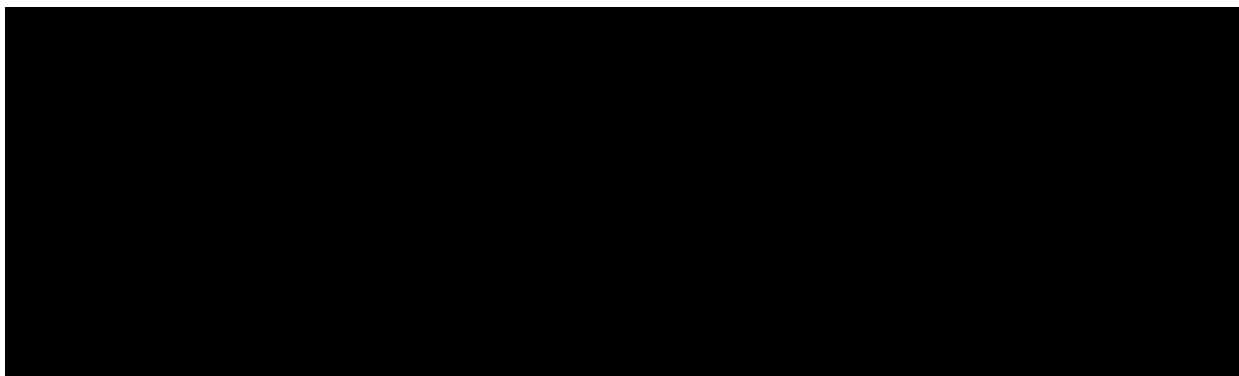
Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych Makam i wsp. 2024 [40] oraz Xu i wsp. 2024 [41] są spójne z wynikami analizy klinicznej.

Wnioski z analizy klinicznej

Iptakopan jest pierwszym doustnym inhibitorem dopełniacza w leczeniu dorosłych chorych na PNH, ukierunkowanym na czynnik B.

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji jest skuteczne zarówno w populacji dorosłych pacjentów z niedokrwistością hemolityczną wcześniej nieleczonych inhibitorem dopełniacza, jak i osób, u których występuje niedokrwistość hemolityczna pomimo stosowania inhibitora C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu). Uzyskane wyniki wskazują na znamienne poprawę wszystkich kluczowych parametrów hematologicznych, związanych z przebiegiem choroby, świadczących o redukcji nasilenia hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej, w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, co przekłada się na poprawę licznych parametrów hematologicznych, w tym kluczowego stężenia hemoglobiny, uniezależnienia od transfuzji krwi i na poprawę jakości życia, mierzoną poprzez redukcję zmęczenia u pacjentów z PNH.

Jednocześnie wnioskowana interwencja cechuje się dobrą tolerancją i profilem bezpieczeństwa, który jest typowy dla inhibitorów dopełniacza.



Pomimo postępu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, wyniki terapii wciąż pozostają niezadowalające u niektórych pacjentów. Finansowanie ze środków publicznych analizowanej interwencji umożliwi więc pacjentom dostęp do kolejnej, wysoce skutecznej opcji terapeutycznej, o wygodnej, komfortowej, doustnej formie podania, już od pierwszej linii leczenia i pozwoli odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z nocną napadową hemoglobinurią.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) iptakopanu (produkt leczniczy FABHALTA®, 200 mg kapsułki twarde) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [76] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [78].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;

- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [76] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 8.08.2024 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

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

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

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

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach w dniu 8.08.2024 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.

Tabela 1. Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań pierwotnych i opracowań wtórnych do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.

Kryterium zgodnie ze schematem PICOS	Charakterystyka
(P) populacja pacjentów (ang. <i>population</i>)	Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, wcześniej nieleczeni inhibitorami dopełniacza lub z utrzymującą się niedokrwistością hemolityczną pomimo stosowania inhibitorów C5, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNAJ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [94]
(I) interwencja wnioskowana (ang. <i>intervention</i>)	Iptakopan stosowany w monoterapii, w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy FABHALTA®), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [42] i proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym [94]
(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. <i>comparison</i>)	- w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – ekulizumab i rawulizumab;

Kryterium zgodnie ze schematem PICOS	Charakterystyka
	- w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami C5, z utrzymującą się niedokrwistością – pegcetakoplan (główny komparator) oraz ekulizumab i rawulizumab (komparatory dodatkowe)
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. <i>outcomes</i>)	Z zakresu skuteczności klinicznej: - stabilizacja stężenia hemoglobiny; - zmiana stężenia hemoglobiny; - normalizacja aktywności LDH; - zmiana aktywności LDH; - częstość występowania normalizacji aktywności LDH; - czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH; - przeżycie całkowite; - częstość występowania przełomów hemolitycznych; - unikanie przetoczeń; - przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek; - poważne zdarzenia naczyniowe; - kliniczna manifestacja nocnej napadowej hemoglobinurii; - preferencje chorych co do rodzaju terapii; - ocena liczby retikulocytów; - ocena wielkości klonu PNH
	Ocena jakości życia warunkowanej stanem zdrowia, w tym zmęczenia
	Z zakresu profilu bezpieczeństwa - ryzyko: - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; - wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. <i>serious</i>), poważnych (ang. <i>severe</i>); - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych; - zmiany dawkowania z powodu zdarzeń/działania niepożądanych; - wystąpienia zgonu
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. <i>study</i>)	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (z rzeczywistej praktyki klinicznej). Przeglądy systematyczne, raporty HTA, analizy zbiorcze, porównania pośrednie oparte na przeglądach systematycznych.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim;
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności, dostępne w formie publikacji pełnotekstowych lub abstraktów konferencyjnych.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których wnioskowaną interwencję podawano:
 - w leczeniu wskazań/ chorób innych niż nocna napadowa hemoglobinuria;
 - w terapii skojarzonej z innymi inhibitorami składowych dopełniacza;
 - w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia;
 - w nieodpowiednim dawkowaniu;
- które dotyczyły badań:
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;

- przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
- oceniających efektywność kosztową;
- przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA, porównania pośredniego lub przeglądu systematycznego).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych.

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

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

Do oceny bezpieczeństwa planowano włączyć wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych

odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej █████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%).

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;

- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [76].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [76], [77]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [77].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [98].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez

Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [76]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [76], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [87] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

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

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [87].

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

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [87].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.13. Tabele pomocnicze).

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

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

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;

- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [86].

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

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

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2019 oraz programu StatsDirect 3.

2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) interencji wnioskowanej względem komparatorów, posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [79]-[83].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [80] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [82]-[84].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ $E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ $E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ $E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ $var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

W sytuacji, gdy w jednym z ramion w badaniach wykorzystywanych do porównania pośredniego, w przypadku danych o charakterze dychotomicznym, u żadnego z pacjentów nie wystąpił oceniany punkt końcowy – obliczano OR (ang. *odds ratio*; iloraz szans) metodą Peto. Z kolei w sytuacji, gdy w jednym z badań wykorzystanych do porównania pośredniego w obu grupach (badanej i kontrolnej) przypadku danych o charakterze dychotomicznym, u żadnego z pacjentów nie wystąpił oceniany punkt końcowy – obliczono parametr RR z automatyczną korektą o wartość 0,5 w każdej z grup.

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe i/lub porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego, dla monoterapii iptakopanem, stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) dla produktu leczniczego FABHALTA® opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [85].

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

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli chorzy z nocną napadową hemoglobinurią, zgodnie z kryteriami włączenia, opisanymi w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [94].

Nocna napadowa hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal 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 [93], [109], [95].

Pacjenci mogą cierpieć z powodu szerokiego spektrum objawów sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych lub hematologicznych [109]. Do najczęściej zgłaszanych objawów PNH wskazujących na wysoką aktywność choroby należą: zmęczenie, bóle 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. Niedokrwistość w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii charakteryzuje się niskim poziomem granulocytów i trombocytów, małą liczbą retikulocytów oraz niewielkim wzrostem poziomu dehydrogenazy mleczanowej lub jego brakiem [110].

Zapadalność na nocną napadową hemoglobinurię szacuje się na 1,3 do 16 na milion osób rocznie, w zależności od źródła [109], [111]. Chorują osoby w każdym wieku, przy czym najczęściej zachorowania notowane są w przedziale wiekowym 30-59 lat [109], [111]; PNH w równym stopniu dotyka mężczyzn i kobiety [112].

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 [95];
- 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 [95];
- w ramach programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNAJ NAPADOWAJ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” do marca 2023 roku zostało włączonych 83 pacjentów [tj. wpisanych do systemu monitorowania programów terapeutycznych] – ówczesznie leczonych było 62 pacjentów [96].

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie nocnej napadowej hemoglobinurii do grona **chorób rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób, a nawet ultraradkich tj. występujących z częstością ≤ 1 na 50 000 osób, zgodnie z definicją przedstawioną przez Parlament Europejski [85].**

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie iptakopanu w monoterapii, w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy FABHALTA®), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [42] i proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym [94].

Iptakopan jest inhibitorem proksymalnego etapu aktywacji dopełniacza, którego działanie ukierunkowane jest na czynnik B (ang. *Factor B*, FB) w celu selektywnego zahamowania alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. Zahamowanie FB w alternatywnej drodze kaskady aktywacji dopełniacza zapobiega aktywacji konwertazy C3, a następnemu powstawaniu konwertazy C5 w celu kontrolowania zarówno hemolizy pozanaczyniowej (ang. *extravascular haemolysis*, EVH) zachodzącej za pośrednictwem C3, jak i hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. *intravascular haemolysis*, IVH) związanej z końcową fazą aktywacji dopełniacza [42].

Dawkowanie iptakopanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii wynosi 200 mg, doustnie, 2 razy na dobę. PNH jest chorobą wymagającą przewlekłego leczenia. Nie zaleca się przerywania przyjmowania tego produktu leczniczego, chyba że wystąpią wskazania kliniczne [42].

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią:

- w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – ekulizumab i rawulizumab;
- w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami C5, z utrzymującą się niedokrwistością – pegcetakoplan (główny komparator) oraz ekulizumab i rawulizumab (komparatory dodatkowe).

Wytyczne praktyki klinicznie rekomendują następujące opcje terapeutyczne w leczeniu przewlekłej napadowej hemoglobinurii [88]-[92]:

- leki zmieniające [modyfikujące] przebieg choroby - inhibitory C5 (w tym 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.

Z grona komparatorów 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; 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 [88]-[92], [93], [109];
- 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 iptakopanem, 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 [96], [95].

Za odpowiednie komparatory dla iptakopanu uznano zatem inne leki modyfikujące przebieg choroby, spośród których są refundowane są w Polsce w ramach programu lekowego B.96: ekulizumab, rawulizumab oraz pegcetakoplan [97]. Należy zaznaczyć, że kryteria kwalifikacji dla poszczególnych leków finansowanych w ramach programu B.96 różnią się: ekulizumab refundowany jest w populacji pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych, w tym pacjentów poniżej 18 roku życia, rawulizumab – w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, a także u chorych stabilnych klinicznie podczas leczenia ekulizumabem, natomiast pegcetakoplan – jedynie w populacji pacjentów z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób finansowania komparatorów dla wnioskowanej interwencji, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia roku [97].

Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla wnioskowanej interwencji, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na sierpień 2024) [97].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Eculizumabum	Bekemv, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1171.0, Eculizumab	12485,45	13234,58	13234,58	Bezpłatnie w ramach programu lekowego: „B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)”
	Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg		13770,81	14597,06	13234,58	
Ravulizumabum	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg	1285.0, Rawulizumab	77113,08	79273,08	79273,08	
	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg		21030,84	22292,69	22292,69	
Pegcetakoplan	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 mg	1286.0, Pegcetakoplan	17339,40	18379,76	18379,76	
	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 mg		138715,20	140875,20	140875,20	

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

- a) w zakresie skuteczności klinicznej:
- stabilizacja stężenia hemoglobiny;
 - zmiana stężenia hemoglobiny;
 - normalizacja aktywności LDH;
 - zmiana aktywności LDH;
 - częstość występowania normalizacji aktywności LDH;
 - czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH;
 - przeżycie całkowite;
 - częstość występowania przełomów hemolitycznych;
 - unikanie przetoczeń;

- przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;
- poważne zdarzenia naczyniowe;
- kliniczna manifestacja nocnej napadowej hemoglobinurii;
- preferencje chorych co do rodzaju terapii;
- ocena liczby retikulocytów;
- 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) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

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

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 15.1.3).

Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania iptakopanu (produktu leczniczego FABHALTA®), stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną (średnim poziomem hemoglobiny <10 g/dL), pomimo leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją	Iptakopan (200 mg, 2x dobę) vs kontynuacja leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem)	bezpośrednie	Badanie III fazy o akronimie APPLY-PNH [1]-[13]
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, nieleczeni inhibitorem dopełniacza przez wcześniejsze 3 miesiące	Iptakopan 25 mg 2x dobę, a następnie 100 mg 2x dobę przez 2 lata vs iptakopan 50 mg 2x dobę przez 4 miesiące, a następnie 200 mg 2x dobę przez 2 lata	bezpośrednie	Badanie II fazy NCT03896152 [24]-[27]
Pozostałe badania			
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną (średnim poziomem hemoglobiny <10 g/dL), wcześniej nieleczeni inhibitorem dopełniacza	Iptakopan (200 mg, 2x dobę)	-	Badanie III fazy o akronimie APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20]
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną (średnim poziomem hemoglobiny <10 g/dL) – faza przedłużona, w której uczestniczyli pacjenci którzy ukończyli badania APPLY-PNH i APPOINT-PNH oraz badania II fazy	Iptakopan (200 mg, 2x dobę)	-	Badanie III fazy De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23]
Dorośla pacjentka z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną	Iptakopan (200 mg, 2x dobę)	-	Han i wsp. 2022 [28]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią	Iptakopan (brak danych na temat dawkowania) lub ekulizumab lub krowalimab	Zestawienie wyników	Zhang i wsp. 2023 [29]
Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią	Iptakopan (brak danych na temat dawkowania) lub krowalimab	Zestawienie wyników	Ye i wsp. 2023 [30]
Dorośla pacjentka z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną pomimo stosowania inhibitora C5 (rawulizumabu)	Iptakopan (200 mg, 2x dobę)	-	Füreder i wsp. 2024 [31]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa iptakopanu			
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje niedokrwistość hemolityczna	Iptakopan (200 mg, 2x dobę)	-	Europejska Agencja ds. Leków (EMA): - Charakterystyka Produktu Leczniczego FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde) [42]; - EPAR dla Produktu Leczniczego FABHALTA® [43]; - Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla Produktu Leczniczego FABHALTA® [44]
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią		-	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) - Ulotka informacyjna dla pacjentów dla dołączona do produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) [45]
Opracowania (badania) wtórne			
Populacja	Interwencja	Typ publikacji	Referencja
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, pomimo leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem)	Iptakopan vs pegcetakoplan	Przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji (MAIC)	Eversana 2024a [32], w tym badanie PEGASUS [36] dla komparatora uwzględnione w porównaniu pośrednim
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, wcześniej nieleczeni inhibitorem C5	Iptakopan vs ekulizumab Iptakopan vs rawulizumab	Przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji (MAIC)	Eversana 2024b [33], w tym badania Study 301 [34] i TRIUMPH [35] dla komparatorów uwzględnione w porównaniu pośrednim
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z	Iptakopan	Analiza zbiorcza wyników z kilku badań dla iptakopanu	Risitano i wsp. 2023 [37] Risitano i wsp. 2022 [38]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
niedokrwistością hemolityczną (leczeniu lub nieleczeni wcześniej inhibitorem C5)				
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, pomimo leczenia inhibitorem C5		Iptakopan vs pegcetakoplan	Analiza z prostym zestawieniem wyników z kluczowych badań dla interwencji wnioskowanej i komparatora	Padmaja i wsp. 2023 [39]
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną		Iptakopan, danikoplan	Przegląd systematyczny bez meta-analizy	Makam i wsp. 2024 [40]
Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią		Iptakopan	Przegląd systematyczny bez meta-analizy	Xu i wsp. 2024 [41]
Badania nieopublikowane				
Populacja	Interwencja	Referencja		
Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, pomimo leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem)	Iptakopan w dawce 200 mg/2x dobę	NCT05630001 (badanie o akronimie APPULSE) [46]		
Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią lub glomerulopatią C3	Iptakopan	NCT05222412 (Managed Access Programs - MAP) [47]		
Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią	Ekulizumab, rawulizumab, pegcetakoplan, iptakopan i inne	NCT06411626 [48]		

Kluczowe wyniki:

- kluczowych badań dla wnioskowanej interwencji tj. randomizowanego badania APPLY-PNH, jednoramiennego badania APPOINT-PNH oraz badania De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) przedstawiono w rozdziale 5, natomiast szczegółowy opis wraz charakterystyką wyjściową populacji włączonych do ww. badań znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 15.4);
- pozostałych badań pierwotnych dla wnioskowanej interwencji w rozdziale 7 i 15.5, natomiast szczegółowy opis wraz charakterystyką wyjściową populacji włączonych do ww. badań znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 15.4);

- porównań pośrednich wnioskowanej interwencji z komparatorami przedstawiono w rozdziale 6;
- pozostałych opracowań (badań) wtórnych – przedstawiono w rozdziale 9;
- referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa omówiono w rozdziale 8 i 15.7.

Opis skal i kwestionariuszy stosowanych we włączonych referencjach zamieszczono w aneksie, w rozdziale 15.12 a opis badań nieopublikowanych (w toku) w rozdziale 15.6.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNĄ – badania pierwotne III fazy

Zidentyfikowano dwa rejestracyjne badania III fazy, dotyczące zastosowania iptakopanu w terapii dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią:

- randomizowane badanie kliniczne o akronimie APPLY-PNH [1]-[13] przeprowadzone w populacji chorych z niedokrwistością hemolityczną pomimo stosowania inhibitora C5;
- jednoramienne badanie kliniczne o akronimie APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20], przeprowadzone w populacji chorych z niedokrwistością hemolityczną nieleczonych wcześniej inhibitorem C5.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNĄ, WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH

Badanie o akronimie APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20] to jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy, którego celem była ocena efektywności klinicznej iptakopanu w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów z PNH, wcześniej nieleczonych inhibitorem dopełniacza. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji w badaniu uczestniczyli dorośli z PNH (rozmiar klonu w populacji erytrocytów $\geq 10\%$) i niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl), bez niewydolności szpiku kostnego, nieleczeni wcześniej inhibitorem dopełniacza, z poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej 1,5x górnej granicy normy [1].

Badanie składało się z 8 tygodniowej fazy przesiewowej, 24-tygodniowej fazy podstawowej a następnie z 24-tygodniowej fazy przedłużonej. Wszyscy pacjenci stosowali iptakopan w dawce 200 mg, 2x dobowo [1].

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis metodyki badania APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20], natomiast szczegółowy opis wraz z charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 15.4).

Tabela 4. Opis metodyki badania APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Badanie III fazy, jednoramienne, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe.</p> <p style="text-align: center;"><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat z diagnozą nocnej napadowej hemoglobinurii, potwierdzonej w wysoce czułej cytometrii przepływowej z rozmiarem klonu w populacji erytrocytów i granulocytów/monocytów $\geq 10\%$; - zdolność do komunikowania się z badaczem, rozumienia i stosowania się do wymogów badania; - średni poziom hemoglobiny < 10 g na decylitr potwierdzony przez centralne laboratorium w czasie fazy przesiewowej przed rozpoczęciem badania: <ol style="list-style-type: none"> a) przez dwa pomiary hemoglobiny w odstępie od 2 do 8 tygodni w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali transfuzji krwinek czerwonych podczas badania przesiewowego; b) lub poprzez jeden pomiar hemoglobiny wykonany podczas pierwszej wizyty przesiewowej w przypadku pacjentów otrzymujących transfuzję czerwonych krwinek podczas badania przesiewowego; - poziom dehydrogenazy mleczanowej $> 1,5x$ powyżej górnej granicy normy w co najmniej dwóch pomiarach wykonanych przez centralne laboratorium w odstępie od 2 do 8 tygodni w czasie badania przesiewowego. <p style="text-align: center;"><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza terapia inhibitorem dopełniacza, w tym inhibitorem C5.
Schemat leczenia	<p>Iptakopan, stosowany doustnie, w dawce 200 mg, 2x dobę, N=40.</p> <p style="text-align: center;">Dawkowanie leku zgodne z ChPL FABHALTA® [42]</p>
Okres leczenia i obserwacji	24-tygodniowa faza podstawowa a następnie z 24-tygodniowa faza przedłużona.
Utrata pacjentów z badania/przerwanie udziału w badaniu	Żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu zarówno w fazie podstawowej jak i przedłużonej
Oceniane punkty końcowe	Definicja/ opis
Główny punkt końcowy	<p>Wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL względem wartości wyjściowych (średnia z co najmniej trzech lub czterech pomiarów pomiędzy 126 a 168 dniem badania, przy założeniu, że dzień 1 to dzień podania pierwszej dawki leku w badaniu - ramy czasowe zostały wybrane w celu umożliwienia zbadania trwałej odpowiedzi hematologicznej i wykazania rzeczywistego efektu leczenia iptakopaniem lub anty-C5 bez transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy dniami 14 a 168 lub bez spełnienia określonych w protokole kryteriów transfuzji krwinek czerwonych).</p> <p>Transfuzje koncentratów czerwonych krwinek miały być podawane pacjentom z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziomem hemoglobiny ≤ 9 g/dL z klinicznymi objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi o nasileniu wskazującymi na konieczność transfuzji krwinek czerwonych; - poziomem hemoglobiny ≤ 7 g/dL, niezależnie od obecności klinicznych objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych. <p>Jeśli konieczna była transfuzja czerwonych krwinek, badacz określał liczbę jednostek do podania. Zalecono wykonanie transfuzji krwinek czerwonych w ciągu 2–3 dni od dnia oceny poziomu hemoglobiny lub zdarzenia, które spowodowało konieczność przeprowadzenia takiej transfuzji.</p>
Drugorzędowe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - uzyskanie stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dL, bez transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy dniami 14 a 168 lub bez spełnienia określonych w protokole kryteriów transfuzji krwinek czerwonych; - unikanie transfuzji (definiowane jako nieprzyjmowanie transfuzji krwinek czerwonych i niespełnianie określonych w protokole kryteriów transfuzji w okresie od 14. do 168. dnia); <ul style="list-style-type: none"> - zmiany w stężeniu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowych; - wyniki <u>zebrane w ramach badania z wykorzystaniem</u> Kwestionariusza Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Przewlekłych – Zmęczenia (FACIT-Fatigue); <ul style="list-style-type: none"> - bezwzględna liczba retikulocytów; - procentowa zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w stosunku do wartości wyjściowych (przy każdym punkcie końcowym zmiany w stosunku do wartości wyjściowych oceniano przy użyciu skorygowanej modelem średniej z czterech wizyt [w dniach 126, 140, 154 i 168]); - wystąpienie klinicznego przełomu hemolitycznego (określanego na podstawie spełnienia jednego z dwóch kryteriów klinicznych [spadek poziomu hemoglobiny ≥ 2 g/dL lub objawy PNH

Opis metodyki badania	
	obejmujące dużą hemoglobinurię, przełom hemolityczny, dysfagię lub jakiegokolwiek inny klinicznie istotny objaw przedmiotowy lub podmiotowy związany z PNH] oprócz podwyższonego poziomu LDH [$>1,5$ -krotności górnej granicy normy]).
Eksploracyjne punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - parametry hematologiczne (w tym czerwone krwinki i haptoglobina), poziomy bilirubiny, liczba i jednostki transfuzji koncentratu krwinek czerwonych oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe PNH zebrane między 1. a 168. dniem; - zmiana wyniku zgłaszanego przez pacjentów w kwestionariuszu Patient Global Impression of Severity (PGIS), Kwestionariuszu Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC-C30) i EuroQol – 5 wymiarowego – 5 poziomowego kwestionariusza (EQ-5D-5L), zebrane pomiędzy dniem 1 a 168 badania; - odsetek krwinek czerwonych C3d-dodatnich pomiędzy dniem 1 a 168 (w celu wykrycia czerwonych krwinek C3-dodatnich próbki krwi pełnej analizowano metodą cytometrii przepływowej, a przeciwciała anti-C3d biotylna [Quidel, klon C3D] zastosowano do oceny odkładania się C3 na krwinkach czerwonych PNH); - liczba czerwonych krwinek typu I, II i III oraz wielkość populacji PNH (w czerwonych i białych krwinkach) pobrana pomiędzy dniem badania 1 a 168; <ul style="list-style-type: none"> - parametry farmakokinetyczne iptakopanu; - odpowiedzi pacjentów na częściowo ustrukturyzowany wywiad skupiający się na doświadczeniach pacjenta z objawami, zwłaszcza zmęczeniem; - odsetek pacjentów ze stabilizacją stężenia hemoglobiny, zdefiniowaną jako uniknięcie spadku poziomu hemoglobiny ≥ 2 g na decylitr w stosunku do wartości wyjściowych między 126. a 168. dniem (w przypadku braku transfuzji koncentratu krwinek czerwonych między 14. a 168. dniem badania).
Profil bezpieczeństwa	Profil bezpieczeństwa, w tym zdarzenia naczyniowe (pomiędzy 1 a 168 dniem badania)
Metody oceny punktów końcowych i metody statystyczne	
<p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu.</p> <p>Główny punkt końcowy oceniano poprzez wyprowadzenie szacunkowej proporcji (prostej proporcji osób, które uzyskały odpowiedź na podstawie wielu przypisanych zestawów danych), z 95% CI obliczonymi za pomocą analizy bootstrap. Dolną granicę dwustronnego 95% CI porównano z wcześniej określonym progiem 15%, który uzyskano poprzez pośrednie oszacowanie odpowiedzi w zakresie zmiany stężenia hemoglobiny w dwóch badaniach dla inhibitorów C5.</p>	

Wyjściowe średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 8,2 /dL, a średni poziom dehydrogenazy mleczanowej wynosił 1698,8 /l. Łącznie 70% pacjentów otrzymało transfuzję w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia iptakopaniem. Przestrzeganie przez pacjentów schematu stosowania iptakopanu, oceniane na podstawie średniej względnej intensywności dawki, wyniosło 99,4%. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, na początku badania występował co najmniej jeden objaw przedmiotowy lub podmiotowy związany z PNH. Najczęściej zgłaszanymi przedmiotowymi i podmiotowymi objawami na początku badania były hemoglobinuria (74,4%) oraz uczucie osłabienia lub zmęczenia (71,8%). U większości pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe były łagodne lub umiarkowane; jedynymi ciężkimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ pacjentów były hemoglobinuria (15,0%) i zaburzenia erekcji (10,0%) [1].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNĄ, WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH INHIBITOREM C5

5.1.1.1. Wyniki fazy podstawowej

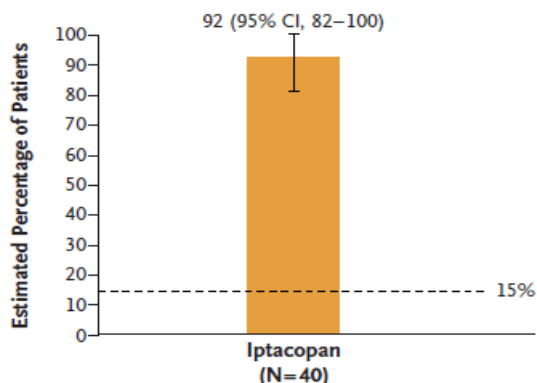
Wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych o ≥ 2 g/dL – główny punkt końcowy

Tabela 5. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL, względem wartości wyjściowych [1], [14], [15], [16], [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, % [95% CI]	92% [82; 100]*
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, n/N (%)#	31/33* (93,9%)

*wartości podane w referencji; # z uwzględnieniem pacjentów, dla których było możliwe przeprowadzenie oceny pomiędzy 126 a 168 dniem badania.

U 31 z 33 pacjentów, u których była możliwa do przeprowadzenia ocena, stwierdzono wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL w stosunku do wartości wyjściowych, bez transfuzji krwinek czerwonych - szacunkowy odsetek wynosił 92% [95% CI: 82; 100], zatem przekraczał ustalony próg 15% dolnej granicy dwustronnego 95% CI. W przypadku 7 pacjentów nie można było jednoznacznie ustalić odpowiedzi na leczenie w zakresie stężenia hemoglobiny, ze względu na częściowy brak danych pomiędzy 126. a 168. dniem badania.



Rysunek 1. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopaniem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5), u których wystąpił wzrost poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL w porównaniu z wartością wyjściową między 126 a 168 dniem, przy braku transfuzji krwinek czerwonych między 14 a 168 dniem badania [1].

Linia przerywana na powyższym wykresie wskazuje wyliczony próg 15% dolnej granicy 95% CI, który został przekroczony ponad pięciokrotnie. Przeanalizowano pierwotny punkt końcowy, wyprowadzając szacunkową proporcję jako prostą proporcję pacjentów z odpowiedzią ze wszystkich przypisanych zestawów danych, z 95% CI obliczonymi za pomocą analizy bootstrap. Nie można było jednoznacznie ustalić odpowiedzi hematologicznej u 7 pacjentów ze względu na częściowy brak danych z laboratorium centralnego dotyczących stężenia hemoglobiny pomiędzy 126. a 168. dniem; brakujące dane modelowano przy użyciu wielokrotnej imputacji; wartości przedstawione jako odsetek z 95% CI.

Analizy wrażliwości

W zaplanowanej wcześniej analizie wrażliwości, obejmującej ocenę stężenia hemoglobiny przeprowadzoną lokalnie w przypadku braku danych odnośnie stężenia hemoglobiny z centralnego laboratorium, u 35 z 37 pacjentów podlegających ocenie zaobserwowano wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL w porównaniu z wartością wyjściową, przy braku transfuzji czerwonych krwinek; szacunkowy odsetek wyniósł 94,1% [95% CI: 85; 100]. U trzech z 40 pacjentów brakowało częściowo danych pomiędzy 126. a 168. dniem badania, w związku z czym nie można było ich ocenić w analizie wrażliwości zaobserwowanych danych; jednakże brakujące dane modelowano przy użyciu metody wielokrotnej imputacji; dlatego też szacunkową (marginalną) odpowiedź oparto na całości danych od 40 pacjentów [1].

Uzyskanie stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dL

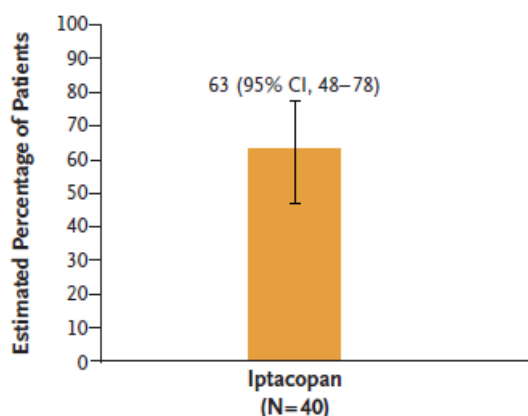
Tabela 6. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5; pacjenci, którzy uzyskali stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dL [1], [14], [15], [16], [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, % [95% CI]	63% [48; 78]*
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, n/N (%)#	19/33 (57,6%)*

*wartości podane w referencji; # z uwzględnieniem pacjentów, dla których było możliwe przeprowadzenie oceny pomiędzy 126 a 168 dniem.

W przypadku 7 pacjentów nie można było jednoznacznie ustalić odpowiedzi ze względu na częściowy

brak danych pomiędzy 126. a 168 dniem badania. Łącznie u 19 z 33 pacjentów podlegających ocenie, poziom hemoglobiny wynosił co najmniej 12 g/dL bez transfuzji krwinek czerwonych; szacunkowy odsetek oszacowano na 63% [95% CI: 48; 78].



Rysunek 2. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopanem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5), u których poziom hemoglobiny wynosił co najmniej 12 g/dL między 126. a 168. dniem badania, przy braku transfuzji krwinek czerwonych między 14. a 168. dniem [1].

Analizy przeprowadzono przy użyciu metod podobnych do tych stosowanych do analizy głównego punktu końcowego. Nie można było jednoznacznie ustalić odpowiedzi hematologicznej u 7 pacjentów ze względu na częściowy brak danych z laboratorium centralnego dotyczących stężenia hemoglobiny pomiędzy 126. a 168. dniem; brakujące dane modelowano przy użyciu struktury wielokrotnej imputacji; wartości przedstawione jako odsetek z 95% CI.

Analiza wrażliwości

W ustalonej wcześniej analizie wrażliwości, obejmującej ocenę stężenia hemoglobiny przeprowadzoną lokalnie w przypadku braku danych odnośnie stężenia hemoglobiny w centralnym laboratorium, zaobserwowano, że u 23 z 38 pacjentów podlegających ocenie uzyskano stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dL przy braku transfuzji czerwonych krwinek; szacunkowy odsetek wyniósł 62,5% [95% CI: 47,5; 77,5]. U dwóch z 40 pacjentów brakowało częściowo danych pomiędzy 126. a 168. dniem badania w związku z tym nie podlegali ocenie w analizie wrażliwości uwzględniającej zaobserwowane dane; jednakże brakujące dane modelowano przy użyciu metody wielokrotnej imputacji; dlatego też szacunkową (marginalną) odpowiedź oparto na całości danych od 40 pacjentów [1].

Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych

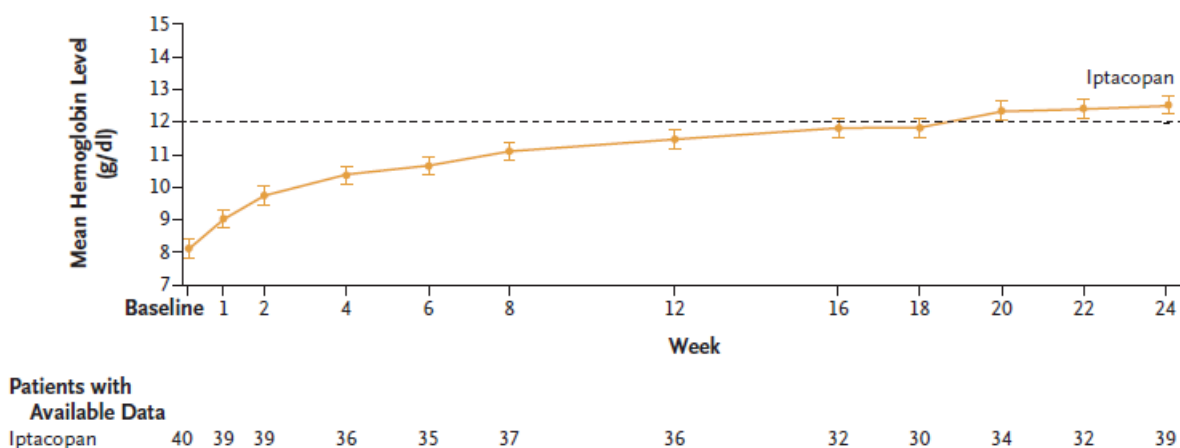
Tabela 7. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych [1], [14],

[15], [16], [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40	Wartość p (dla porównania względem wartości wyjściowych)
Zmiana stężenie hemoglobiny po 24 tygodniach względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (g/dL)	4,3 [3,9; 4,7]*	<0,05 [^]
Średnie stężenie hemoglobiny w ciągu 24 tygodni, niezależnie od transfuzji, (SD) (g/dL)	12,6 (0,2)*	-

*wartości podane w referencji; [^]wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W wyniku zastosowania iptakopanu w populacji pacjentów z PNH zaobserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia hemoglobiny o 4,3 [95% CI: 3,9; 4,7] g/dL względem wartości wyjściowych, po 24 tygodniach terapii.



Rysunek 3. Średni poziom hemoglobiny u pacjentów leczonych iptakopanem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5), niezależnie od transfuzji krwinek czerwonych, od wartości początkowej do 24. tygodnia. Uwzględniono dane od pacjentów po przetoczeniu krwinek czerwonych. Linia przerywana wskazuje poziom hemoglobiny wynoszący 12 g/dL [1]; wartości podane jako średnia (SE).

Stężenie hemoglobiny podczas terapii iptakopanem sukcesywnie wzrastało do 16. tygodnia terapii, a następnie pozostawało stabilne do 24 tygodnia leczenia.

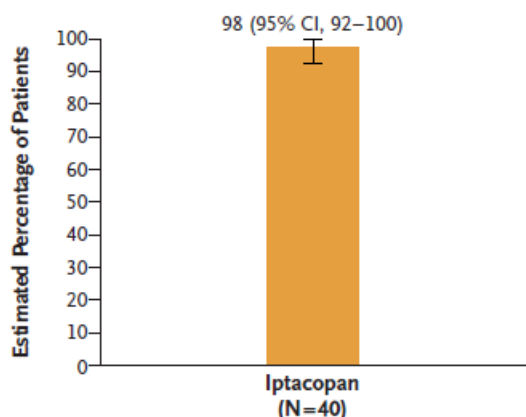
Brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi

Tabela 8. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5; brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi [1], [14], [15], [16], [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi pomiędzy 14 a 168 dniem terapii, % [95% CI]	98% [95% CI: 92; 100]*
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi pomiędzy 14 a 168 dniem terapii, (%)	100%

*wartości podane w referencji.

W czasie terapii iptakopanem żaden pacjent z PNH nie otrzymał transfuzji ani nie spełnił kryteriów otrzymania transfuzji między 14. a 168. dniem, co odpowiada szacunkowemu odsetkowi wynoszącemu 98% [95% CI: 92; 100].



Rysunek 4. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopanem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5), którzy nie otrzymali transfuzji krwinek czerwonych lub nie spełniali kryteriów transfuzji krwinek czerwonych (poziom hemoglobiny ≤ 9 g/dL [≤ 8 g/dL w przypadku pacjentów w Chinach] z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi [lub obojwoma] o na tyle poważnym nasileniu, że uzasadnia to transfuzję krwinek czerwonych lub ≤ 7 g/dL [≤ 6 g/dL dla pacjentów w Chinach] niezależnie od obecności objawów klinicznych [lub obu] pomiędzy 14. a 168. dniem.

Punkt końcowy analizowano przy użyciu metod podobnych do tych stosowanych do analizy głównego punktu końcowego. Szacunkowy odsetek jest mniejszy niż 100%, ponieważ sporadycznie brakowało danych z laboratorium centralnego na temat poziomu hemoglobiny u 1 pacjenta z Chin i w związku z tym je przypisywano; ponieważ niektóre przypisane wartości nie przekraczały 8 g/dL, na podstawie tych przypisanych zestawów danych uznano, że pacjent spełnił kryteria transfuzji, mimo że nie wykonano żadnej transfuzji [1]; wartości podane jako odsetek [95% CI].

Zmiana nasilenia zmęczenia i jakości życia związanej ze zdrowiem

Oceną nasilenia zmęczenia przeprowadzano z zastosowaniem skali do Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Przewlekłych – Zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*; FACIT-F). Wynik w skali mieści się w granicach od 0 do 52 punktów; a wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie.

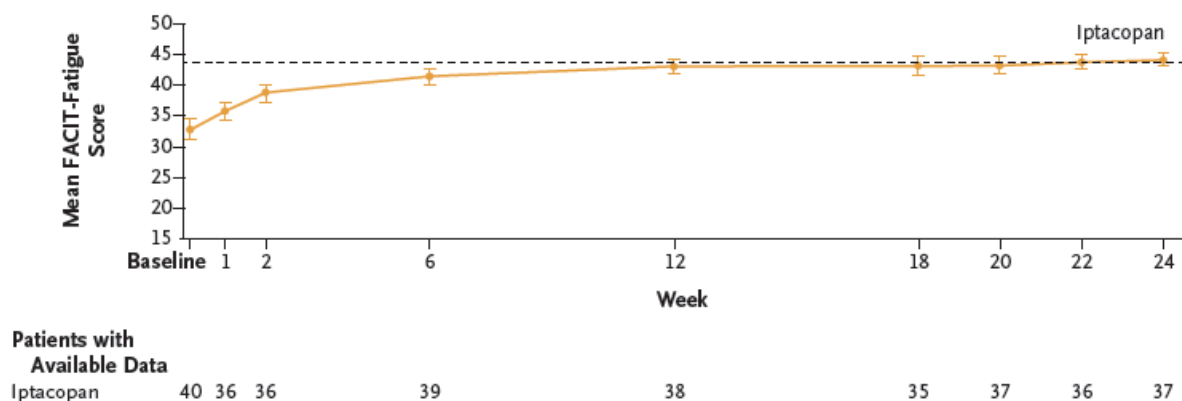
Tabela 9. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F [1], [14], [15], [16], [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40	Wartość p
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (punkty)	10,8 [8,7; 12,8]*	<0,05^

FACIT-F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; *wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez

Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W wyniku zastosowania iptakopanu w populacji pacjentów z PNH zaobserwowano istotną statystycznie redukcję zmęczenia o 10,8 [95% CI: 8,7; 12,8] punktu w skali FACIT-F, względem wartości wyjściowych, po 24 tygodniach terapii.



Rysunek 5. Średni wynik w skali Oceny Funkcjonalnej Terapii Chorób Przewlekłych – zmęczenia (FACIT-F) od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w grupie leczonej iptakopaniem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5). Średni wynik FACIT-Fatigue wzrósł po leczeniu iptakopaniem w 1. tygodniu, osiągnął plateau w 12. tygodniu i osiągnął średni wynik odnotowywany w zdrowej ogólnej populacji USA (wynoszący 43,6, i oznaczony linią przerywaną) [1].

W badaniu oceniano także jakość życia, w kwestionariuszu jakości życia związanej ze stanem zdrowia (EORTC QLQ-C30) oraz globalne wrażenie ciężkości zmęczenia pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Severity*; PGIS). Analizowano zmianę w porównaniu z wartością wyjściową pomiędzy 1. a 168 dniem terapii. Nacisk położono na porównanie leczenia na podstawie średnich wartości opartych na modelu dla wizyt pomiędzy dniem 126 a dniem 168. Podczas gdy 5 punktów w teście FACIT-F zostało wcześniej określone w protokole jako zmiana istotna dla pacjenta, zakotwiczone (ang. *anchor-based*) analizy istotnych zmian u pacjenta, w których wykorzystano PGIS jako kotwicę, pozwoliły oszacować zakres wielkości znaczącej zmiany dla FACIT-F na 7,5 do 9,5 punktu (na podstawie badania APPLY-PNH). Jako wartość progową zastosowaną w tej analizie przyjęto 9 punktów w górnej granicy przedziału. Analizy kwestionariusza EORTC QLQ C-30 skupiały się na podskalach fizycznych i funkcjonowaniu w zakresie pełnionych ról oraz na podskalach objawów oceniających zmęczenie i duszność. Progi analizy respondentów określono dla wszystkich 4 podskali przy użyciu kombinacji kotwiczących (ang. *anchor*), w tym PGIS, w celu określenia znaczących wartości progowych dla zmian (ang. *meaningful change thresholds*) dla każdej podskali. Zakresy wartości progowych dla poszczególnych podskali oparto na ocenie empirycznej funkcji rozkładu skumulowanego (ang. *empirical cumulative distribution function*; eCDF) wyników według poziomów wartości kotwiczących i wykorzystano wartości mediany wizyt jako reprezentatywne poziomy w celu określenia zakresu na jakim oparto obliczenia uzyskanych wartości progowych [9].

Tabela 10. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – uzyskanie klinicznej istotnie poprawy jakości życia i zmęczenia [9].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Odpowiedź na leczenie w FACIT-F (zmiana o 9 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	56% [43; 68]
Odpowiedź na leczenie w FACIT-F (zmiana o 11 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	48% [34; 62]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie komponenty fizycznej (zmiana o 18 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	41% [29; 53]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie pełnienia ról (zmiana o 22 punkty względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	46% [34; 58]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie zmęczenia (zmiana o -25 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	46% [34; 59]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie duszności (zmiana o -16 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	55% [42; 68]

*wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # średnie odsetki z dni 126, 140, 154 i 168.

U 41-56% wcześniej nieleczonych pacjentów z PNH, otrzymujących iptakopan wykazano klinicznie znaczącą poprawę w zakresie zmęczenia mierzoną za pomocą kwestionariusza FACIT-F oraz jakości życia związanej ze stanem zdrowia i innych objawów związanych z chorobą, mierzoną za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Zmiana liczby retikulocytów

Tabela 11. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów [1], [15], [16], [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40	Wartość p
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, skorygowana procentowa średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] ($\times 10^9$ l)	-82,5 [-89,3; -75,6]*	<0,05^

*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W wyniku zastosowania iptakopanu w populacji pacjentów z PNH zaobserwowano istotną statystycznie redukcję liczby retikulocytów o -82,5 [-89,3; -75,6] $\times 10^9$ /l, względem wartości wyjściowych, po 24 tygodniach terapii.

Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Tabela 12. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [1], [14], [15], [16], [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40	Wartość p
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia procentowa zmiana [95% CI]	-83,6% [-84,9; -82,1]*	<0,05 [^]
Zmiana poziomu LDH (pomiędzy 126 a 168 dniem) względem wartości wyjściowych stransformowana logarytmicznie, średnia geometryczna zmiana [95% CI] (Ln(ratio))	16,4 [15,1; 17,9]*	<0,05 [^]
Poziom dehydrogenazy mleczanowej, mediana w czasie 24 tygodni terapii, [U/l]	255,0*	-
Poziom dehydrogenazy mleczanowej, średnia w czasie 24 tygodni terapii, [U/l]	261,3*	-
Odsetek pacjentów z poziomem dehydrogenazy mleczanowej ≤1,5x powyżej górnej granicy normy	95%*	-

*wartości podane w referencji; wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. U (ang. units) – jednostki.

W wyniku zastosowania iptakopanu w populacji pacjentów z PNH zaobserwowano istotną statystycznie procentową redukcję poziomu dehydrogenazy mleczanowej o 83,6% [-84,9; -82,1], względem wartości wyjściowych, po 24 tygodniach terapii. 24-tygodniowa średnia i mediana poziomów dehydrogenazy mleczanowej wyniosły odpowiednio 261,3 U na litr i 255,0 U na litr, przy czym u 95% pacjentów poziom LDH był nie większy niż 1,5-krotność górnej granicy zakresu normy.

Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej

Tabela 13. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana poziomu bilirubiny całkowitej [1].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych, średnia zmiana [SE] (μmol/l)	-18,1 (2,1)*
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych, średnia zmiana [SE] (mg/dL)	-1,06 (0,12)*

*wartości podane w referencji.

W wyniku zastosowania iptakopanu w populacji pacjentów z PNH zaobserwowano obniżenie poziomu bilirubiny całkowitej, względem wartości wyjściowych.

Zmiana wielkości klonu PNH

Tabela 14. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana wielkości klonu PNH [1], [15], [16].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Zmiana wielkości klonu PNH w populacji krwinek czerwonych (typ II+III) względem wartości wyjściowych, średnia procentowa zmiana [SE]	43,2% (1,6)*
Całkowita wielkość klonu PNH w populacji krwinek czerwonych w 24 tygodniu terapii, %	87,1%

*wartości podane w referencji.

Średnia całkowita wielkość klonu PNH w populacji czerwonych krwinek wyniosła $87,1 \pm 1,6\%$ w 24. tygodniu terapii (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, $43,2 \pm 3,1\%$), i nie stwierdzono czerwonych krwinek C3d+ PNH (tj. średni odsetek czerwonych krwinek C3d+ klonu PNH był stale mniejszy niż 1%) [1], [15], [16].

Przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe

Wstępnie określone w protokole kryteria klinicznego przełomu hemolitycznego obejmowały $LDH > 1,5 \times$ górna granica normy (GGN) i wzrost w porównaniu z dwiema ostatnimi ocenami oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL (w porównaniu z ostatnią oceną lub w ciągu 15 dni) lub istotne objawy przedmiotowe/podmiotowe PNH.

Tabela 15. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe [1], [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Skorygowany roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych [95% CI]	0,0 [0,0; 0,2]
Skorygowany roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych [95% CI]	0,0 [0,0; 0,2]

*wartości podane w referencji.

W trakcie terapii iptakopaniem w populacji pacjentów z PNH, u żadnego pacjenta nie wystąpił kliniczny przełom hemolityczny ani poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe (skorygowany roczny wskaźnik występowania obu punktów końcowych to 0,0 [95% CI: 0,0; 0,2]) [1], [14], [15], [16], [20].

Kliniczny przełom hemolityczny zgłaszano jako zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas leczenia – nie odnotowano żadnego zdarzenia hemolizy w trakcie terapii iptakopaniem [1].

Odpowiedź na leczenie

W analizie *post-hoc* w referencji [7] kategorii odpowiedzi na leczenie w 24. tygodniu zdefiniowano w następujący sposób:

- odpowiedź całkowita – mediana stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dL, brak transfuzji oraz mediana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN) i mediana bezwzględnej liczby retikulocytów $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$ pomiędzy dniami 1. a 168.;
- odpowiedź główna – mediana stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dL, brak transfuzji i albo LDH $> 1,5 \times$ GGN, albo bezwzględna liczba retikulocytów $> 150\ 000/\mu\text{l}$ pomiędzy dniem 1 a 168;
- dobra odpowiedź – mediana stężenia hemoglobiny ≥ 10 i < 12 g/dL oraz brak transfuzji;
- odpowiedź częściowa – mediana stężenia hemoglobiny ≥ 8 i < 10 g/dL oraz ≤ 2 transfuzje;
- odpowiedź niewielka – mediana stężenia hemoglobiny < 8 g/dL i ≤ 2 transfuzje; lub mediana Hb < 10 g/dL i 3-6 transfuzji; lub mediana stężenia hemoglobiny < 10 g/dL i zmniejszenie liczby transfuzji o $\geq 50\%$ pomiędzy dniami 14. a 168. w porównaniu z liczbą transfuzji otrzymanych w ciągu 6 miesięcy przed wartością wyjściową;
- brak odpowiedzi – mediana stężenia hemoglobiny < 10 g/dL i > 6 transfuzji [7].

Tabela 16. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – pacjenci, którzy uzyskali poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie wyjściowo i w 24 tygodniu terapii [7].

Punkt końcowy	Wyjściowo, N=40	Po 24 tygodniach terapii iptakopaniem, N=40
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	0 (0%)	25 (62,5%)
Główna odpowiedź na leczenie, n (%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Dobra odpowiedź na leczenie, n (%)	1 (2,5%)	14 (35,0%)
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	24 (60,0%)	0 (0%)
Niewielka odpowiedź na leczenie, n (%)	15 (37,5%)	0 (0%)
Brak odpowiedzi na leczenie, n (%)	0 (0%)	0 (0%)

Po 24 tygodniach terapii iptakopaniem, 62,5% pacjentów z PNH (w porównaniu z 0% wyjściowo), uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a 35,0% - dobrą odpowiedź na leczenie.

5.1.1.2. Wyniki fazy przedłużonej

Wyniki fazy przedłużonej obejmują dane zbierane od pacjentów leczonych iptakopaniem do 336 dnia [20].

Pacjenci z odpowiedzią na leczenie

Pacjenci z odpowiedzią hematologiczną to pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL w porównaniu z wartością wyjściową, niezależnie od transfuzji, oraz pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL niezależnie od transfuzji [20].

Tabela 17. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – odpowiedź na leczenie w fazie przedłużonej (do 336 dnia) [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=39
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, n (%)	39 [^] (97,4%)
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, n (%)	31 [^] (79,5%)

[^]wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

W fazie przedłużonej odsetek pacjentów z PNH leczonych iptakopaniem, ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych wynosił 97,4% a 79,5% uzyskało stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dL, bez konieczności transfuzji krwi.

Brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi

Tabela 18. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi w fazie przedłużonej (od 14 do 336 dnia terapii) [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi od 14 do 336 dnia terapii, marginalny odsetek# [95% CI]	97,5% [92,5; 100,0]

#ang. *marginal proportion*.

W momencie zakończenia fazy przedłużonej, odsetek pacjentów z PNH leczonych iptakopaniem, niewymagających transfuzji krwi wynosił 97,5%.

Zmiana stężenia hemoglobiny

Tabela 19. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana stężenie hemoglobiny względem wartości wyjściowej w fazie przedłużonej (w 336 dniu badania) [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=39
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej, średnia (SD) [g/dL]	5,09 (2,010)

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, w populacji pacjentów z PNH leczonych iptakopaniem średni wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych wynosił 5,09 g/dL.

Zmiana nasilenia zmęczenia

Tabela 20. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F w fazie przedłużonej (w 336 dniu badania) [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=39
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych, średnia (SD) (punkty)	10,4 (10,14)

FACIT-F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue.

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, u pacjentów z PNH leczonych iptakopanem odnotowano poprawę nasilenia zmęczenia o 10,4 punktu w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości wyjściowych.

Przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe

Tabela 21. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe w fazie przedłużonej (do 336 dnia badania) [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Skorygowany roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych [95% CI]*	0,05 [0,01; 0,17]
Skorygowany roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych [95% CI]*	0,00 [0,00; 0,09]

*wartości podane w referencji.

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, u pacjentów z PNH leczonych iptakopanem roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych wynosił 0,05, natomiast roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych wynosił 0 (nie odnotowano żadnych przypadków poważnych zdarzeń naczyniowych).

Zmiana liczby retikulocytów

Tabela 22. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów w fazie przedłużonej (do dnia 336 badania) [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=39
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, średnia (SD) ($\times 10^9$ l)	-76,55 (50,149)

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, u pacjentów z PNH leczonych iptakopaniem, odnotowano obniżenie liczby retikulocytów o $-76,55 \times 10^{-9}/l$ względem wartości wyjściowej.

Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Tabela 23. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w fazie przedłużonej (do 336 dnia badania) [19], [20].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [U/l]	-1393,3 (652,15)

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, w populacji pacjentów z PNH leczonych iptakopaniem odnotowano obniżenie poziomu dehydrogenazy mleczanowej o $-1393,3$ U/l względem wartości wyjściowych.

5.1.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNĄ, WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH INHIBITOREM C5

5.1.2.1. Wyniki fazy podstawowej

Ogólny profil bezpieczeństwa

W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów, jak również żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych [1], [14], [15], [16].

Tabela 24. Ogólny profil bezpieczeństwa iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 [1].

Punkt końcowy, n (%)	Iptakopan, N=40
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	37 (92%)
Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	26 (65%)
Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	10 (25%)
Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu	1 (2%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (10%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0
Zgony	0

W czasie 24 tygodni terapii iptakopanem u 92% chorych z PNH odnotowano jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (w większości o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu), a u 10% ciężkie zdarzenia niepożądane.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa iptakopanem w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 - poszczególne zdarzenia niepożądane notowane najczęściej (u 5% pacjentów) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane [1], [14], [15], [16].

Punkt końcowy, n (%)	Iptakopan, N=40
Ból głowy	11 (28%)
Biegunka	3 (8%)
Nudności	2 (5%)
COVID-19	6 (15%)
Ból brzucha	2 (5%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	5 (12%)
Gorączka	2 (5%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	5 (13%)
Wymioty	2 (5%)
Zatkanie nosa	2 (5%)
Niedobór żelaza	2 (5%)
Katarakta	2 (5%)
Zaparcia	2 (5%)
Alergiczne zapalenie skóry	2 (5%)
Krwawienie z nosa	2 (5%)
Hiperlipidemia	2 (5%)
Wzrost poziomu glukozy we krwi	2 (5%)
Zapalenie okołostawowe	2 (5%)
Zaburzenia czynności nerek	2 (5%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	
COVID-19	1 (3%)
Katarakta	1 (3%)
Bakteryjne zapalenie płuc	1 (3%)
Cukrzyca typu II	1 (3%)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ≥ 4 pacjentów) notowanymi podczas terapii iptakopanem w populacji pacjentów z PNH były ból głowy (u 28%), COVID-19 (u 15%) i infekcja górnych dróg oddechowych (u 13%). Żaden z bólów głowy nie był ciężki i wszystkie ustąpiły w ciągu tygodnia od wystąpienia [1].

Wystąpiło jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci bakteryjnego zapalenia płuc, dla którego nie zidentyfikowano żadnego organizmu sprawczego, ale w ocenie badacza prawdopodobnie nie miało ono związku z iptakopanem. Kontynuowano leczenie iptakopanem; pacjent był leczony nefopamem, tramadolem, amoksyliną, spiramycyną, chlorkiem sodu, chlorkiem potasu, racekadotrylem,

lewofloksacyną i ceftriaksonem. W 39. dniu pacjent wyzdrowiał po bakteryjnym zapaleniu płuc i został wypisany do domu [1].

5.1.2.2. Wyniki fazy przedłużonej

Zdarzenia niepożądane raportowano od momentu przyjęcia pierwszej dawki iptakopanu do końca badania oraz przez okres do 30 dni po ostatniej dawce leku, maksymalnie do 48 tygodni [19], [20].

Ogólny profil bezpieczeństwa

Żaden pacjent nie zmarł w trakcie całego badania i żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [19], [20].

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 - poszczególne zdarzenia niepożądane notowane najczęściej (u $\geq 5\%$ pacjentów) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w fazie przedłużonej, do 48 tygodnia terapii [19], [20].

Punkt końcowy, n (%)	Iptakopan, N=40
Nieciężkie zdarzenia niepożądane	
Ogółem	24 (60,0%)
Ból brzucha	3 (7,5%)
Zaparcia	3 (7,5%)
Biegunka	6 (15,0%)
Wymioty	3 (7,5%)
Gorączka	3 (7,5%)
COVID-19	7 (17,5%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	7 (17,5%)
Niedobór żelaza	3 (7,5%)
Ból głowy	12 (30,0%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	
Ogółem	8 (40%)
Przełom hemolityczny	1 (2,5%)
Katarakta	1 (2,5%)
COVID-19	2 (5,0%)
Zapalenie płuc	1 (2,5%)
Bakteryjne zapalenie płuc	1 (2,5%)
Cukrzyca typu II	1 (2,5%)
Czerniak	1 (2,5%)

W czasie fazy przedłużonej badania do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania iptakopanu należały: ból głowy (30%), infekcja COVID-19 (17,5%), infekcja górnych dróg

oddechowych (17,5%), biegunka (15%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 20% pacjentów leczonych cały czas iptakopanem. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów z każdej z grup, za wyjątkiem infekcji COVID-19 u 2 (5%) pacjentów.

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNĄ, POMIMO LECZENIA INHIBITOREM C5

Badanie o akronimie APPLY-PNH [1]-[13] to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, którego celem było porównanie efektywności klinicznej iptakopanu w monoterapii względem kontynuacji terapii inhibitorem C5, w populacji dorosłych pacjentów z PNH. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji w badaniu uczestniczyli dorośli z PNH (rozmiar klonu w populacji erytrocytów $\geq 10\%$) i niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dL) pozostałą pomimo wcześniejszego leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) stosowanym w stałym schemacie dawkowania przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją [1].

W badaniu przeprowadzono randomizację, przydzielając 97 pacjentów w stosunku 8:5 do następujących grup [1]:

- grupy badanej, w której stosowano iptakopan, doustnie, w dawce 200 mg, 2x dobę (N=62);
- grupy kontrolnej, w której pacjenci kontynuowali terapię inhibitorem C5 – ekulizumabem (co 2 tygodnie) lub rawulizumabem (co 8 tygodni).

Badanie składało się z 8 tygodniowej fazy przesiewowej, 24-tygodniowej fazy randomizowanej a następnie z 24-tygodniowej fazy przedłużonej, w której wszyscy pacjenci stosowali iptakopan (200 mg, 2x dobę). W otwartej fazie przedłużonej wzięło udział 61 pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy leczonej iptakopanem i 33 z grupy kontrolnej, leczonej ekulizumabem lub rawulizumabem [1].

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis metodyki badania APPLY-PNH [1]-[13], natomiast szczegółowy opis wraz z charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 15.4).

Tabela 27. Opis metodyki badania APPLY-PNH [1]-[13].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Badanie III fazy, randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, wieloośrodkowe, otwarte. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat z diagnozą nocnej napadowej hemoglobinurii, potwierdzonej w wysocy czulej cytometrii przepływowej, z rozmiarem klonu w populacji erytrocytów i granulocytów/monocytów $\geq 10\%$;

Opis metodyki badania	
	<ul style="list-style-type: none"> - zdolność do komunikowania się z badaczem, rozumienia i stosowania się do wymogów badania; - stabilny schemat (zarówno pod względem dawki jak i odstępów czasu) leczenia przeciwciałem anti-C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją; <ul style="list-style-type: none"> - średni poziom hemoglobiny <10 g na decylitr: a) udokumentowany co najmniej dwoma pomiarami w ciągu co najmniej 4 miesięcy przed badaniem przesiewowym b) oraz potwierdzony oceną centralnego laboratorium podczas badań przesiewowych i przed randomizacją; -- przez dwa pomiary hemoglobiny w odstępie do 8 tygodni w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali transfuzji krwinek czerwonych podczas badania przesiewowego; -- przez jeden pomiar hemoglobiny podczas pierwszej wizyty przesiewowej w przypadku pacjentów otrzymujących transfuzję czerwonych krwinek podczas badania przesiewowego.
Grupa badana	Iptakopan, stosowany doustnie, w dawce 200 mg, 2x dobę, N=62. Dawkowanie leków zgodne z ChPL FABHALTA® [42]
Grupa kontrolna	Kontynuacja terapii inhibitorem C5 (N=35) – ekulizumabem (co 2 tygodnie) lub rawulizumabem (co 8 tygodni).
Okres leczenia i obserwacji	24-tygodniowa fazy randomizowana a następnie z 24-tygodniowa faza przedłużona, w której wszyscy pacjenci stosowali iptakopan (200 mg, 2x dobę)
Utrata pacjentów z badania/przerwanie udziału w badaniu	W grupie leczonej iptakopaniem 1 pacjentka przerwała stosowanie leku z powodu ciąży.
Oceniane punkty końcowe	Definicja/ opis
Główny punkt końcowy	<p>Wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL względem wartości wyjściowych i poziom hemoglobiny ≥ 12 g/dL (oba punkty końcowe były średnią z co najmniej trzech lub czterech pomiarów pomiędzy 126 a 168 dniem badania, przy założeniu że dzień 1 to dzień podania pierwszej dawki leku w badaniu - ramy czasowe wybrane w celu umożliwienia zbadania trwałej odpowiedzi hematologicznej i wykazania rzeczywistego efektu leczenia iptakopaniem lub anti-C5), w każdym przypadku bez transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy dniami 14 a 168 lub bez spełnienia określonych w protokole kryteriów transfuzji krwinek czerwonych.</p> <p>Transfuzje koncentratów czerwonych krwinek miały być podawane pacjentom z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziomem hemoglobiny ≤ 9 g na decylitr z klinicznymi objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi o nasileniu wskazującym na konieczność przeprowadzenia transfuzji krwinek czerwonych; - poziomem hemoglobiny ≤ 7 g na decylitr, niezależnie od obecności <u>klinicznych objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych</u>. <p>Jeśli konieczna była transfuzja czerwonych krwinek, badacz określał liczbę jednostek do podania. Zalecono wykonanie transfuzji krwinek czerwonych w ciągu 2–3 dni od oceny poziomu hemoglobiny lub zdarzenia, które spowodowało konieczność.</p>
Drugorzędowe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - unikanie transfuzji (definiowane jako nieprzyjmowanie transfuzji krwinek czerwonych i niespełnianie określonych w protokole kryteriów transfuzji w okresie od 14. do 168. dnia); - zmiany w stężeniu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowych; - wyniki <u>zebrane w ramach badania z wykorzystaniem</u> Kwestionariusza Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Przewlekłych – Zmęczenia (FACIT-Fatigue); <ul style="list-style-type: none"> - bezwzględna liczba retikulocytów; - procentowa zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w stosunku do wartości wyjściowych (przy każdym punkcie końcowym zmiany w stosunku do wartości wyjściowych oceniano przy użyciu skorygowanej modelem średniej z czterech wizyt [w dniach 126, 140, 154 i 168]); - wystąpienie klinicznego przełomu hemolitycznego (określanego na podstawie spełnienia jednego z dwóch kryteriów klinicznych [spadek poziomu hemoglobiny ≥ 2 g na decylitr lub objawy PNH obejmujące dużą hemoglobinurię, przełom hemolityczny, dysfagię lub jakikolwiek inny klinicznie istotny przedmiot lub objaw związany z PNH] oprócz podwyższonego poziomu LDH [$>1,5$-krotności górnej granicy normy])
Eksploracyjne punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - parametry hematologiczne (w tym czerwone krwinki i haptoglobina), poziomy bilirubiny, liczba i jednostki transfuzji koncentratu krwinek czerwonych oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe PNH zebrane między 1. a 168. dniem; - zmiana wyniku zgłaszanego przez pacjentów w kwestionariuszu Patient Global Impression of Severity, Kwestionariuszu Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka

Opis metodyki badania	
	(EORTC-C30) i EuroQol – 5 wymiarowego – 5 poziomowego kwestionariusza (EQ-5D-5L), zebrane pomiędzy dniem 1 a 168; - odsetek krwinek czerwonych C3d-dodatnich pomiędzy dniem 1 a 168 (w celu wykrycia czerwonych krwinek C3-dodatnich próbki krwi pełnej analizowano metodą cytometrii przepływowej, a przeciwciała anti-C3d białka [Quidel, klon C3D] zastosowano do oceny odkładania się C3 na krwinkach czerwonych PNH); - liczba czerwonych krwinek typu I, II i III oraz wielkość populacji PNH (w czerwonych i białych krwinkach) pobrana pomiędzy dniem 1 a 168; - parametry farmakokinetyczne iptakopanu; - odpowiedzi pacjentów na częściowo ustrukturyzowany wywiad skupiający się na doświadczeniach pacjenta z objawami, zwłaszcza zmęczeniem.
Profil bezpieczeństwa	Profil bezpieczeństwa, w tym zdarzenia naczyniowe (pomiędzy 1 a 168 dniem badania)
Metodyka oceny punktów końcowych i metody statystyczne	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów	
<p>Wyższość (ang. superiority) interwencji wnioskowanej nad grupą kontrolną określono za pomocą procedury testu sekwencyjnego odrzucania w celu dostosowania do wielokrotności w głównych i dodatkowych punktach końcowych. Nieskorygowane jednostronne wartości P obliczono dla punktów końcowych, w których wykazano wyższość. Pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano poprzez obliczenie ilorazów szans, oszacowanych (lub krańcowych) proporcji i różnic w oszacowanych proporcjach przy użyciu modelu regresji logistycznej z korektą Firtha skorygowaną o warstwę leczenia i randomizacji oraz z wyjściowymi współzmiennymi (tj., płeć, wiek ≥ 45 lat i poziom hemoglobiny ≥ 9 g na decylitr na początku badania).</p>	

ITT – populacja zgodna z intencją leczenia.

Średni wyjściowy poziom hemoglobiny wynosił 8,9 g na decylitr. Łącznie 58% pacjentów otrzymało transfuzję w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją. Populacje pacjentów w grupie badanej i kontrolnej były ogólnie porównywalne pod względem cech demograficznych i związanych z przebiegiem choroby, niemniej jednak pacjenci z grupy kontrolnej mieli liczbowo wyższą średnią liczbę transfuzji w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy, niż osoby z grupy badanej [1].

U 64,9% pacjentów na początku badania występował co najmniej jeden objaw przedmiotowy lub podmiotowy związany z PNH. Najczęściej zgłaszanymi objawami na początku badania były uczucie osłabienia lub zmęczenia (odpowiednio 51,6% i 65,7% w ramionach iptakopanu i inhibitorów C5) oraz duszność/duszność (29,0% i 34,3% w ramionach iptakopanu i inhibitorów C5); większość tych objawów przedmiotowych i podmiotowych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane [1].

Przestrzeganie przez pacjentów schematu stosowania iptakopanu, oceniane na podstawie średniej względnej intensywności dawki, wyniosło 99,6% [1].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNĄ, POMIMO LECZENIA INHIBITOREM C5 – porównanie z ekulizumabem i rawulizumabem

Szacunkowe odsetki pacjentów w analizie głównych punktów końcowych obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej z korektą o wyjściowe współzmiennne. W analizach zastosowano poprawkę Firtha,

kłóra uwzględniała możliwość, że żaden pacjent w grupie kontrolnej nie spełniał kryteriów pierwszorzędowego punktu końcowego; w związku z tym skuteczność leczenia iptakopanu jest niedoceniana, a skuteczność terapii inhibitorem C5 przeceniana. U 2 z 62 pacjentów nie można było jednoznacznie ustalić odpowiedzi hematologicznej ze względu na częściowy brak danych z laboratorium centralnego dotyczących stężenia hemoglobiny pomiędzy 126 a 168 dniem, w związku z czym tych pacjentów nie można było ocenić w analizie zaobserwowanych danych. Jednakże brakujące dane modelowano przy użyciu schematu wielokrotnej imputacji; dlatego też szacunkowe (marginalne) odpowiedzi opierają się na całości danych od 62 pacjentów. Dane z 24 tygodni pochodzą z ostatecznych danych dostępnych po zakończeniu badania. Po 24-tygodniowej tymczasowej blokadzie bazy danych w badaniu APPLY-PNH (baza danych była wtedy nadal aktualna) potwierdzono, że w grupie iptakopanu przeprowadzono dodatkową transfuzję krwinek czerwonych w okresie 24 tygodni; dlatego też istnieją niewielkie różnice liczbowe pomiędzy przedstawionymi ostatecznymi danymi dotyczącymi skuteczności w ciągu 24 tygodni a wcześniej zgłoszonymi danymi dotyczącymi skuteczności w ciągu 24 tygodni [1].

5.2.1.1. Wyniki fazy randomizowanej

Wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych o ≥ 2 g/dL – główny punkt końcowy

W sumie u 51 z 60 ocenianych pacjentów, którzy otrzymali iptakopan (nie można było jednoznacznie ustalić odpowiedzi u 2 z 62 pacjentów przypisanych do grupy iptakopanu ze względu na częściowy brak danych pomiędzy 126. a 168. dniem terapii) stwierdzono wzrost poziomu hemoglobiny o co najmniej co najmniej 2 g/dL w stosunku do wartości wyjściowych bez transfuzji krwinek czerwonych, w porównaniu z żadnym z 35 pacjentów, którzy otrzymali terapię inhibitorem C5 [1].

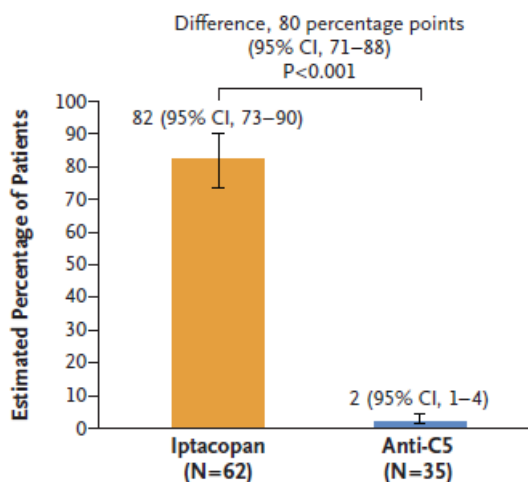
Tabela 28. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL, względem wartości wyjściowych [1], [5], [6], [8], [12], [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Eculizumab lub rawulizumab, N=35	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95%CI]^
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, % [95% CI]	82% [73; 90]	2% [1; 4]	Różnica: 80 pp [71; 88]*	<0,001*	-
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, n/N (%)#	51/60 (85%)	0/35 (0%)	Peto OR=29,45 [12,82; 67,64]^	<0,05^	NNT=2 [2; 2]

pp – punkty procentowe; *wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # z uwzględnieniem pacjentów, dla których było możliwe przeprowadzenie oceny pomiędzy 126 a 168 dniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie

statystycznie ($p < 0,05$) wyższą szansą uzyskania wzrostu stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL w ciągu 24 tygodni terapii.



Rysunek 6. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopaniem względem chorych stosujących inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab), u których wystąpił wzrost poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL w porównaniu z wartością wyjściową między 126 a 168 dniem, przy braku transfuzji krwinek czerwonych między 14 a 168 dniem badania [1].

Uzyskanie stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dL – główny punkt końcowy

W sumie u 42 z 60 ocenianych pacjentów, którzy otrzymali iptakopan, odnotowano poziom hemoglobiny wynoszący co najmniej 12 g/dL bez transfuzji krwinek czerwonych, w porównaniu z żadnym z 35 pacjentów leczonych inhibitorem C5 [1].

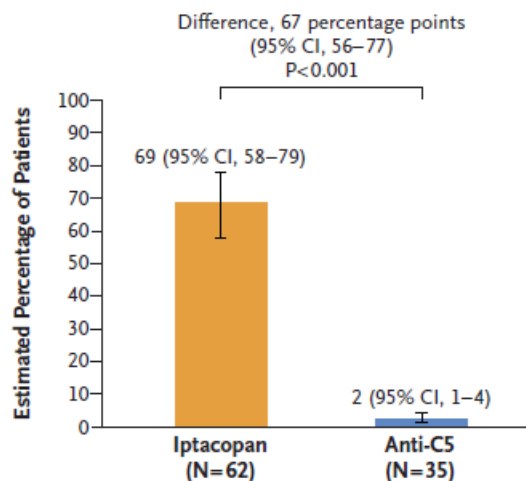
Tabela 29. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – pacjenci, którzy uzyskali stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dL [1], [5], [6], [8], [12], [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95%CI]^
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, % [95% CI]	69% [58; 79]	2% [1; 4]	Różnica: 67 pp [56; 77]*	<0,001*	-
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, n/N (%)#	42/60 (70%)	0/35 (0%)	Peto OR=16,58 [7,19; 38,21]^	<0,05^	NNT=2 [2; 2]

pp – punkty procentowe; *wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # z uwzględnieniem pacjentów, dla których było możliwe przeprowadzenie oceny pomiędzy 126 a 168 dniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie

statystycznie ($p < 0,05$) wyższą szansą uzyskania stężenia hemoglobiny o ≥ 12 g/dL w ciągu 24 tygodni terapii.



Rysunek 7. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopanem względem chorych stosujących inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab), u których poziom hemoglobiny wynosił co najmniej 12 g/dL między 126. a 168. dniem, przy braku transfuzji krwinek czerwonych między 14. a 168. dniem badania [1].

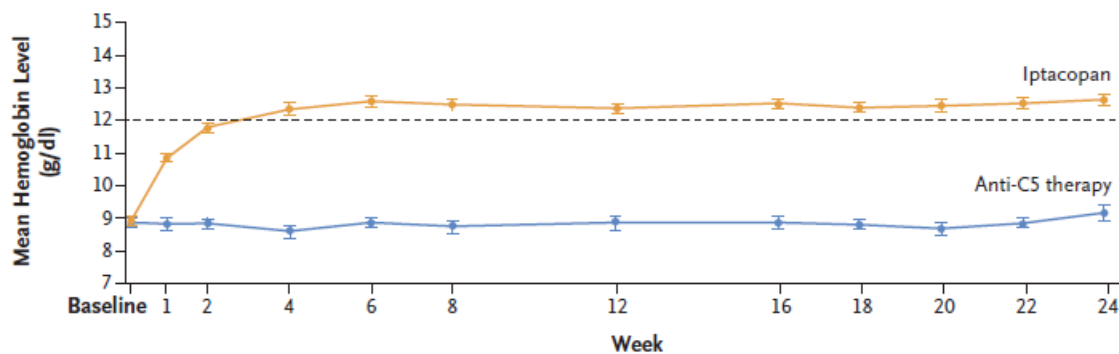
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych

Tabela 30. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych [1], [5], [6], [8], [12], [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana stężenia hemoglobiny po 24 tygodniach względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (g/dL)	3,6 [3,3; 3,9]	-0,06 [-0,5; 0,3]	3,7 [3,2; 4,1]*	<0,001*
Średnie stężenie hemoglobiny w ciągu 24 tygodni, niezależnie od transfuzji (SE, SD) (g/dL)	12,6 (0,2, SD=1,4)	9,2 (0,2, SD=1,4)	3,4 [2,82; 3,98]^	<0,05^

MD – średnia różnica; *wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym stężeniem hemoglobiny w ciągu 24 tygodni terapii.



Patients with Available Data

Iptacopan	62	61	59	60	59	59	60	59	59	59	57	61
Anti-C5 therapy	35	29	27	32	32	31	33	28	34	32	32	34

Rysunek 8. Średni poziom hemoglobiny u pacjentów leczonych iptakopaniem względem chorych stosujących inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab), niezależnie od transfuzji krwinek czerwonych, od wartości początkowej do 24. tygodnia w obu grupach. Uwzględniono dane od pacjentów po przetoczeniu krwinek czerwonych. Linia przerywana wskazuje poziom hemoglobiny wynoszący 12 g/dL, co stanowiło próg spełnienia jednego z dwóch głównych punktów końcowych (bez transfuzji krwinek czerwonych między dniami 14 a 168). Średni poziom hemoglobiny u pacjentów przyjmujących iptakopan wzrósł do ponad 12 g na decydlitr w 4. tygodniu i utrzymywał się na tym poziomie przez cały okres badania [1].

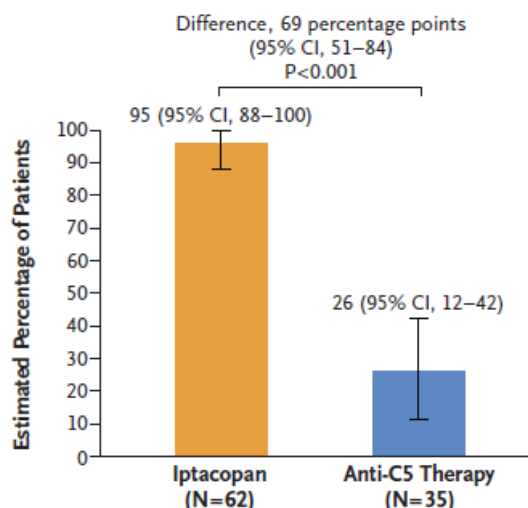
Brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi

Tabela 31. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi [1], [8], [12], [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95%CI]^
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi pomiędzy 14 a 168 dniem terapii, % [95% CI]	95% [88; 100] (w referencji [8]: 96,4%)	26% [12; 42]	Różnica: 69 pp [51; 84] W referencji [8]: 70,3% [52,6; 84,9]	<0,001*	-
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi pomiędzy 14 a 168 dniem terapii, n (%)	59 (95,2%) (w referencji [8]: 60)	14 (40%)	RB=2,38 [1,67; 3,74]^	<0,05^	NNT=2 [2; 2]

pp – punkty procentowe; *wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem braku konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi ciągu 24 tygodni terapii.



Rysunek 9. Szacunkowy odsetek pacjentów kt orzy nie otrzymali transfuzji krwinek czerwonych lub nie spełniali kryteriów transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy 14. a 168 dniem badania w grupie leczonej iptakopaniem względem chorych stosujących inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab). Trzech z 62 pacjentów w grupie iptakopanu i 21 z 35 pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało transfuzję lub spełniło kryteria transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy 14. a 168. dniem badania. Szacunkowe proporcje obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej z korektą dla wyjściowych współzmiennych [1].

Dane za 24 tygodnie pochodzą z ostatecznych zestawów danych po zakończeniu badania; dane 24-tygodniowe, które poprzednio podano w abstraktach z kongresu, pochodziły z tymczasowych zbiorów danych wygenerowanych w trakcie trwania badań. Po 24-tygodniowej tymczasowej blokadzie bazy danych badania APPLY-PNH (w tym momencie baza danych była nadal aktualna) potwierdzono że w grupie iptakopanu w ciągu 24 tygodni przeprowadzono kolejną transfuzję krwinek czerwonych; w związku z tym istnieją niewielkie różnice liczbowe pomiędzy przedstawionymi tutaj ostatecznymi danymi dotyczącymi skuteczności po 24 tygodniach a wcześniej zgłoszonymi danymi dotyczącymi skuteczności po 24 tygodniach.

Analiza wrażliwości

W pierwotnej analizie unikania transfuzji przyjęto, że u pacjenta z przypisanymi wartościami hemoglobiny > 7 i ≤ 9 g/dL i brakującymi informacjami na temat objawów PNH założono, że występują objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe PNH (a zatem jest to pacjent spełniający kryteria transfuzji, nawet jeśli nie wykonano transfuzji). W analizie wrażliwości *post-hoc* przyjęto odwrotne założenie, że pacjenci z przypisanym poziomem hemoglobiny od > 7 do ≤ 9 g/dL nie mieli objawów PNH, a zatem nie spełniali kryteriów transfuzji (stąd uznano, że tylko pacjenci z przypisaną hemoglobina ≤ 7 g na decylitr spełniają kryteria transfuzji). W analizie wrażliwości oszacowano, że 95,0% [95% CI: 88,6; 100,0] pacjentów z grupy badanej i 39,3% [23,2; 56,2] z grupy kontrolnej nie miało transfuzji (różnica pomiędzy grupami: 55,7%, 95% CI: 37,6; 72,6), zatem wyniki były spójne z rezultatami analizy podstawowej i wskazywały na istotną statystycznie przewagę wnioskowanej interwencji nad komparatorami [1].

Zmiana nasilenia zmęczenia i jakości życia związanej ze zdrowiem

Ocenę nasilenia zmęczenia przeprowadzano z zastosowaniem skali do Funkcjonalnej Oceny Terapii

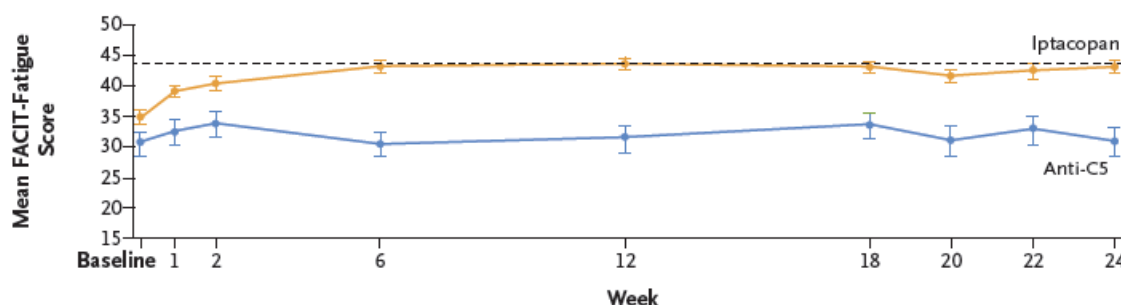
Chorób Przewlekłych – Zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*; FACIT-F). Wynik w skali mieści się w granicach od 0 do 52 punktów; a wyższy wynik oznacza mniejsze zmęczenie.

Tabela 32. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F [1], [5], [8], [12], [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (punkty)	8,6 [6,7; 10,5]	0,3 [-2,2; 2,8]	8,3 [5,3; 11,3]*	<0,001*

FACIT-F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; MD – średnia różnica; *wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym nasileniem zmęczenia w skali FACIT-F, w ciągu 24 tygodni terapii.



Patients with Available Data

Iptacopan	62	60	57	61	57	58	59	56	60
Anti-C5	33	27	28	32	29	29	28	28	30

Rysunek 10. Średni wynik w skali Oceny Funkcjonalnej Terapii Chorób Przewlekłych – zmęczenia (FACIT-F) od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w grupie leczonej iptakoplanem i grupie kontrolnej stosującej inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab). Średni wynik FACIT-Fatigue wzrósł po leczeniu iptakoplanem w 1. tygodniu, osiągnął plateau w 6. tygodniu i osiągnął średni wynik odnotowywany w zdrowej ogólnej populacji USA (wynoszący 43,6, i oznaczony linią przerywaną) [1].

W badaniu oceniano także jakość życia, w kwestionariuszu jakości życia związanej ze stanem zdrowia (EORTC QLQ-C30) oraz globalne wrażenie ciężkości zmęczenia pacjenta (PGIS). Analizowano zmianę w porównaniu z wartością wyjściową pomiędzy 1. a 168 dniem terapii. Nacisk położono na porównanie leczenia na podstawie średnich szacunków opartych na modelu dla wizyt pomiędzy dniem 126 a dniem 168. Podczas gdy 5 punktów w teście FACIT-F zostało wcześniej określone w protokole jako zmiana istotna dla pacjenta, zakotwiczone (ang. *anchor-based*) analizy istotnych zmian u pacjenta, w których

wykorzystano PGIS jako kotwicę, pozwoliły oszacować zakres wielkości znaczącej zmiany dla FACIT-F na 7,5 do 9,5 punktu (na podstawie badania APPLY-PNH). Jako wartość progową zastosowaną w tej analizie przyjęto 9 punktów w górnej granicy przedziału. Analizy kwestionariusza EORTC QLQ C-30 skupiały się na podskalach fizycznych i funkcjonowaniu w zakresie pełnionych ról oraz na podskalach objawów oceniających zmęczenie i duszność. Progi analizy respondentów określono dla wszystkich 4 podskal przy użyciu kombinacji kotwiczących (ang. *anchor*), w tym PGIS, w celu określenia znaczących wartości progowych dla zmian (ang. *meaningful change thresholds*) dla każdej podskali. Zakresy wartości progowych dla poszczególnych podskal oparto na ocenie empirycznej funkcji rozkładu skumulowanego (ang. *empirical cumulative distribution function*; eCDF) wyników według poziomów wartości kotwiczących i wykorzystano wartości mediany wizyt jako reprezentatywne poziomy w celu określenia zakresu na jakim oparto obliczenia uzyskanych wartości progowych [9].

Tabela 33. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – uzyskanie klinicznej istotnie poprawy jakości życia i zmęczenia [9].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	Wskaźnik [95% CI]*	Wartość p
Odpowiedź na leczenie w FACIT-F (zmiana o 9 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	51% (43-59)	11% (5-19)	4,47 [2,75; 10,07]	<0,05 [^]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie komponenty fizycznej (zmiana o 18 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	40% (32-48)	9% (5-13)	4,61 [3,19; 7,22]	<0,05 [^]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie pełnienia ról (zmiana o 18 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	39% (31-47)	15% (10-20)	2,63 [2,12; 3,40]	<0,05 [^]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie zmęczenia (zmiana o -20 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	46% (34-59)	14% (9-19)	3,57 [2,81; 4,71]	<0,05 [^]
Odpowiedź na leczenie w EORTC-QLQ C30 w zakresie duszności (zmiana o -21 punktów względem wartości wyjściowych), średni % (zakres)#	46% (38-54)	20% (14-27)	2,26 [1,89; 2,82]	<0,05 [^]

*wartości podane w referencji; [^] wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # średnie odsetki z dni 126, 140, 154 i 168.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem:

- uzyskania odpowiedzi na leczenie w zakresie nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F;
 - uzyskania odpowiedzi na leczenie w kwestionariuszu EORTC-QLQ C30 w zakresie komponenty fizycznej;
 - uzyskania odpowiedzi na leczenie w kwestionariuszu EORTC-QLQ C30 w zakresie pełnienia ról;
 - uzyskania odpowiedzi na leczenie w kwestionariuszu EORTC-QLQ C30 w zakresie zmęczenia;
 - uzyskania odpowiedzi na leczenie w kwestionariuszu EORTC-QLQ C30 w zakresie duszności;
- w ciągu 24 tygodni terapii.

Siłę tych wyników potwierdziła nieparametryczna ocena funkcji rozkładu skumulowanego oraz Manna-Whitneya z wartością $p \leq 0,0088$ [9].

Zmiana liczby retikulocytów

Tabela 34. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana liczby retikulocytów [1], [5], [8], [12], [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, skorygowana procentowa średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] ($\times 10^9$ l)	-115,8 [-126,4; -105,2]	0,3 [-13,0; 13,7]	-116,2 [-132,0; -100,3]*	<0,001*

MD – średnia różnica; *wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją liczby retikulocytów, w ciągu 24 tygodni terapii.

Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Tabela 35. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [1], [8], [12], [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych, skorygowana średnia procentowa zmiana [95% CI]	-3,5% [-10,0; 3,4]	-2,4% [-10,8; 6,7]	-1,2%	>0,05*
Zmiana poziomu LDH (pomiędzy 126 a 168 dniem) względem wartości wyjściowych stransformowana logarymicznie, średnia geometryczna zmiana [95% CI] (Ln(ratio))	0,96 [0,90; 1,03]	0,98 [0,89; 1,07]	Wskaźnik średnich geometrycznych: 0,99 [0,89; 1,10]*	0,8361*

MD – średnia różnica; *wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie zmiany poziomu dehydrogenazy mleczanowej.

Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej

W 24. tygodniu badania średnie (\pm SE) stężenie bilirubiny całkowitej w przypadku grupy leczonej iptakopaniem wynosiło $12,5 \pm 1,3$ μ mol/l ($0,73 \pm 0,08$ mg/dL) w porównaniu z $31,4 \pm 5,3$ μ mol/l ($1,84 \pm 0,31$ mg/l) w grupie kontrolnej, leczonej inhibitorami C5 [1].

Tabela 36. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana poziomu bilirubiny całkowitej [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	WMD [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych, średnia zmiana [SE, SD] (μ mol/l)	-18,9 (SE=3,0, SD=23,62^)	-0,5 (SE=3,9, SD=23,07^)	-18,4 [-28,11; -8,69]	<0,05
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych, średnia zmiana [SE, SD] (mg/dL)	-1,11 (SE=0,18, SD=1,42^)	-0,03 (SE=0,23, SD=1,36^)	-1,08 [-1,66; -0,50]	<0,05

WMD – średnia ważona różnica; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją poziomu bilirubiny całkowitej, w ciągu 24 tygodni terapii.

Zmiana wielkości klonu PNH

Średnia całkowita wielkość klonu PNH w populacji czerwonych krwinek (typ II + typ III) w 24. tygodniu wyniosła 93,2 (SE=1,4%) dla iptakopanu w porównaniu z 59,7 (SE=4,6%), w grupie kontrolnej, leczonej inhibitorami C5. Średnio 0,3 ± 0,2% i 13,5 ± 1,7% czerwonych krwinek PNH miało C3d+ odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej [1], [5].

Tabela 37. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana wielkości klonu PNH [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	WMD [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana wielkości klonu PNH w populacji krwinek czerwonych (II+III typu) względem wartości wyjściowych, średnia procentowa zmiana [SE, SD]	28,6% (SE=3,1, SD=24,41^)	4,3% (SE=3,8, SD=22,48^)	24,3 [14,45; 34,14]	<0,05
Zmiana wielkości klonu PNH w populacji krwinek czerwonych C3d+ względem wartości wyjściowych, średnia procentowa zmiana [SE, SD]	-19,3% (SE=2,3, SD=18,11^)	-4,5% (SE=2,0, SD=11,83^)	-14,8 [-21,49; -8,11]	<0,05

WMD – średnia ważona różnica; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- większym wzrostem wielkości klonu PNH w populacji krwinek czerwonych (typu II+III);
- większą redukcją wielkości klonu PNH w populacji krwinek czerwonych C3d+;

w ciągu 24 tygodni terapii.

Przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe

Wstępnie określone w protokole kryteria klinicznego przełomu hemolitycznego obejmowały $LDH > 1,5 \times$ górna granica normy (GGN) i wzrost w porównaniu z dwiema ostatnimi ocenami oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL (w porównaniu z ostatnią oceną lub w ciągu 15 dni) lub istotne objawy przedmiotowe/podmiotowe PNH.

U 2 spośród 62 pacjentów, którzy otrzymali iptakopan wystąpiły kliniczne przełomy hemolityczne, w porównaniu z 6 z 35 pacjentów, którzy otrzymali inhibitor C5 (RR=0,19 [0,05; 0,77], $p < 0,05$; NNT=8).

W grupie leczonej iptakopaniem odnotowano jedno poważne zdarzenie naczyniowe – przejściowy atak niedokrwienny.

Tabela 38. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe [1], [5], [8], [12], [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	RR [95% CI]	Wartość p
Skorygowany roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych [95% CI]	0,1 [0,0; 0,3]	0,7 [0,3; 1,7]	0,1 [0,0; 0,6]*	0,006*
Skorygowany roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych [95% CI]	0,03 [0,0; 0,3]	0	0,03 [-0,03; 0,10]*	0,32*

RR – (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; *wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym skorygowanym rocznym wskaźnikiem przełomów hemolitycznych, natomiast brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie skorygowanego rocznego wskaźnika poważnych zdarzeń naczyniowych.

Kliniczny przełom hemolityczny zgłaszano jako zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas leczenia. U dwóch pacjentów otrzymujących iptakopan wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z przełomem hemolitycznym (1 zdarzenie łagodne i 1 umiarkowane; podejrzewano, że zdarzenie o umiarkowanym nasileniu można było częściowo przypisać współistniejącej hemolizie o podłożu immunologicznym, ale nie zostało to potwierdzone) w porównaniu z sześcioma pacjentami z grupy kontrolnej (11 zdarzeń: 2 łagodne, 8 umiarkowanych i 1 ciężkie). U dodatkowych dwóch pacjentów, którzy otrzymali leczenie inhibitorem C5, wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z hemolizą zewnątrznaczyniową. W grupie kontrolnej przypadek przełomu hemolitycznego i 1 przypadek hemolizy zewnątrznaczyniowej spełniały wcześniej określone kryteria ciężkich zdarzeń [1].

Odpowiedź na leczenie

W analizie *post-hoc* w referencji [7] kategorii odpowiedzi na leczenie w 24. tygodniu zdefiniowano w następujący sposób:

- odpowiedź całkowita – mediana stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dL, brak transfuzji oraz mediana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN) i mediana bezwzględnej liczby retikulocytów $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$ pomiędzy dniami 1. a 168.;
- odpowiedź główna – mediana stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dL, brak transfuzji i albo LDH $> 1,5 \times$ GGN, albo bezwzględna liczba retikulocytów $> 150\ 000/\mu\text{l}$ pomiędzy dniem 1 a 168;
- dobra odpowiedź – mediana stężenia hemoglobiny ≥ 10 i < 12 g/dL oraz brak transfuzji;
- odpowiedź częściowa – mediana stężenia hemoglobiny ≥ 8 i < 10 g/dL oraz ≤ 2 transfuzje;
- odpowiedź niewielka – mediana stężenia hemoglobiny < 8 g/dL i ≤ 2 transfuzje; lub mediana Hb < 10

g/dL i 3-6 transfuzji; lub mediana stężenia hemoglobiny <10 g/dL i zmniejszenie liczby transfuzji o $\geq 50\%$ pomiędzy dniami 14. a 168. w porównaniu z liczbą transfuzji otrzymanych w ciągu 6 miesięcy przed wartością wyjściową;

- brak odpowiedzi – mediana stężenia hemoglobiny <10 g/dL i >6 transfuzji [7].

Tabela 39. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – pacjenci, którzy uzyskali poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii [7].

Punkt końcowy	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Ekulizumab lub rawulizumab, N=35	RB/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	44 (71,0%)	0 (0%)	Peto OR=17,01 [7,43; 38,94]	<0,05	NNT=2 [2; 2]
Główna odpowiedź na leczenie, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Dobra odpowiedź na leczenie, n (%)	16^ (25,8%)	1^ (2,9%)	RB=9,03 [1,68; 52,62]	<0,05	NNT=5 [3; 12]
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	0 (0%)	19 (54,3%)	Peto OR=0,03 [0,01; 0,09]	<0,05	NNH=1 [1; 2]
Niewielka odpowiedź na leczenie, n (%)	2^ (3,2%)	11^ (31,4%)	RB=3,10 [0,85; 12,16]	>0,05	-
Brak odpowiedzi na leczenie, n (%)	0 (0%)	4* (11,4%)	Peto OR=0,06 [0,01; 0,45]	<0,05	NNT=9 [4; 23]

^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (NNT=2);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie (NNT=5);
- niższym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (NNH=1);
- niższym prawdopodobieństwem braku odpowiedzi na leczenie (NNT=9);

w ciągu 24 tygodni terapii.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania niewielkiej odpowiedzi na leczenie.

5.2.1.2. Wyniki fazy przedłużonej

Pacjenci w grupie badanej otrzymywali iptakopan od dnia 1 do dnia 336 (48 tygodni), podczas gdy pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali iptakopan od dnia 169 do dnia 336 (tylko w fazie przedłużonej badania, trwającej 24 tygodnie). Analizy obejmowały wszystkich pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej iptakopaniem oraz wszystkich pacjentów przydzielonych losowo do grupy kontrolnej, którzy zmienili leczenie na iptakopan w okresie przedłużenia leczenia [13].

Z uwagi na nierandomizowany charakter przedłużonej fazy badania nie przeprowadzono własnych

obliczeń parametrów RR/OR/WMD pomiędzy grupami; ograniczono się do podania różnic pomiędzy grupami jedynie tam, gdzie były one raportowane w referencjach.

Pacjenci z odpowiedzią na leczenie

Pacjenci z odpowiedzią hematologiczną to pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL w porównaniu z wartością wyjściową, niezależnie od transfuzji, oraz pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL niezależnie od transfuzji [13].

Tabela 40. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – odpowiedź na leczenie w fazie przedłużonej (do 48 tygodni) [12], [13].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=62	Ekulizumab lub rawulizumab a następnie iptakopan, N=34
Pacjenci ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych, n (%)	54 [^] (86,4%)	25 [^] (72,4%)
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, n (%)	42 [^] (67,8%)	20 [^] (58,6%)

[^]wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W fazie przedłużonej odsetek pacjentów z PNH, ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL względem wartości wyjściowych leczonych cały czas w badaniu iptakopaniem wynosił 86,4% w porównaniu z 72,4% pacjentów, którzy w fazie RCT stosowali inhibitor C5, a następnie zostali przestawieni na iptakopan. Podobnie, 67,8% pacjentów leczonych cały czas w badaniu iptakopaniem uzyskało stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dL, w porównaniu z 58,6% pacjentów przestawionych na iptakopan, po uprzednim stosowaniu inhibitora C5 w fazie RCT.

Brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi

Tabela 41. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi w fazie przedłużonej [3], [12], [13].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=62	Ekulizumab lub rawulizumab a następnie iptakopan, N=34
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi od 1 dnia terapii, n (%)	51 (82,3%)	31 (91,2%)
Pacjenci niewymagający przeprowadzenia transfuzji krwi od 14 dnia terapii iptakopaniem, n (%)	57 (91,9%) [93,5% w referencji [3]]	32 (94,1%)

W momencie zakończenia fazy przedłużonej, odsetek pacjentów z PNH niewymagających transfuzji krwi w subpopulacji leczonej cały czas iptakopaniem był porównywalny z odsetkiem pacjentów leczonych

iptakopaniem, po uprzednim stosowaniu w fazie RCT inhibitora C5.

Zmiana stężenia hemoglobiny

Średnie stężenia hemoglobiny w 48. tygodniu wynosiły 12,2 (SD=1,6) i 12,1 (SD=1,4) g/dl odpowiednio w grupie leczonej cały czas iptakopaniem i grupie leczonej najpierw inhibitorami C5 a następnie iptakopaniem [3].

Tabela 42. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana stężenie hemoglobiny względem wartości wyjściowej w fazie przedłużonej (w 336 dniu) [3], [12], [13].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=59	Ekulizumab lub rawulizumab a następnie iptakopan, N=30	Skorygowana MD [95% CI]*	Wartość p [^]
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej, średnia [95% CI] (d/dL)	3,35 [3,04; 3,67]	3,36 [2,94; 3,79]	-0,01 [-0,53; 0,51]	>0,05

*wartość podana w referencji; ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, poprawa stężenia hemoglobiny była porównywalna pomiędzy subpopulacją pacjentów z PNH leczonych przez całe badania iptakopaniem, w porównaniu z pacjentami przestawionymi na iptakopan, po uprzednim stosowaniu inhibitora C5 w fazie RCT.

Zmiana nasilenia zmęczenia

Tabela 43. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F w fazie przedłużonej (w 336 dniu badania) [3], [12], [13].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=55	Ekulizumab lub rawulizumab a następnie iptakopan, N=26	Skorygowana MD [95% CI]*	Wartość p [^]
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] (punkty)	9,80 [8,04; 11,56]	10,96 [8,58; 13,34]	-1,17 [-4,01; 1,68]	>0,05

FACIT-F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; *wartość podana w referencji; ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, poprawa nasilenia zmęczenia w kwestionariuszu FACIT-F była porównywalna pomiędzy subpopulacją pacjentów z PNH leczonych przez całe badanie iptakopaniem, w porównaniu z pacjentami przestawionymi na iptakopan, po uprzednim stosowaniu inhibitora C5 w fazie RCT.

Przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe

U jednego pacjenta w grupie otrzymującej najpierw inhibitor C5 a potem iptakopan, po zmianie terapii na iptakopan stwierdzono kliniczny przełom hemolityczny, który ustąpił bez zmiany dawkowania iptakopanu [3]. Ogółem spośród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali iptakopan na którymkolwiek etapie badania u 7/96 odnotowano kliniczny przełom hemolityczny (łącznie 8 zdarzeń) [4].

Wszystkie poważne zdarzenia naczyniowe uznano za niezwiązane z iptakopaniem; ustąpiły one bez zmiany dawkowania iptakopanu [3].

Tabela 44. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe w fazie przedłużonej (do 336 dnia) [4], [12], [13].

Punkt końcowy	Iptakopan –wszyscy pacjenci, N=96*
Skorygowany roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych [95% CI]	0,11 [0,05; 0,23]
Skorygowany roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych [95% CI]	0,04 [0,01; 0,13]

*wartości podane w referencji.

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, przy uwzględnieniu danych dla wszystkich pacjentów leczonych iptakopaniem w dowolnym momencie badania, roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych wynosił 0,11, natomiast roczny wskaźnik poważnych zdarzeń naczyniowych był bardzo niski i wynosił 0,4.

Zmiana liczby retikulocytów

Tabela 45. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana liczby retikulocytów w fazie przedłużonej (do dnia 336) [3], [12], [13].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=55	Ekulizumab lub rawulizumab a następnie iptakopan, N=30	MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] ($\times 10^9/l$)	-106,26 [-117,57; -94,96]	-107,95 [-123,18; -92,73]	1,69 [-16,86; 20,23]*	>0,05^

MD – średnia różnica; *wartości podane w referencji; ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, redukcja bezwzględnej liczby retikulocytów była porównywalna pomiędzy subpopulacją pacjentów z PNH leczonych przez całe badanie iptakopaniem, w porównaniu z pacjentami przestawionymi na iptakopan, po uprzednim stosowaniu inhibitora C5 w fazie RCT.

Zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Tabela 46. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w fazie przedłużonej (do 336 dnia) [12], [13].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=61	Ekulizumab lub rawulizumab a następnie iptakopan, N=33	MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych stransformowana logarymicznie, średnia geometryczna zmiana [95% CI] (Ln(ratio))	1,11 [1,02; 1,22]	0,99 [0,88; 1,11]	Wskaźnik średnich geometrycznych: 1,12 [0,97; 1,30]*	>0,05^

MD – średnia różnica; *wartości podane w referencji; ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W momencie zakończenia przedłużonej fazy badania, wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej był porównywalny pomiędzy subpopulacją pacjentów z PNH leczonych przez całe badanie iptakopaniem, w porównaniu z pacjentami przestawionymi na iptakopan, po uprzednim stosowaniu inhibitora C5 w fazie RCT.

5.2.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA IPTAKOPANU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNĄ, POMIMO LECZENIA INHIBITOREM C5 – porównanie z ekulizumabem i rawulizumabem

5.2.2.1. Wyniki fazy randomizowanej

Ogólny profil bezpieczeństwa

W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów, jak również żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych [1], [6], [8], [12], [13].

Tabela 47. Ogólny profil bezpieczeństwa iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 [1], [12], [13].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Eculizumab lub rawulizumab, N=35	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	51 (82%)	28 (80%)	1,03 [0,85; 1,31]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	20 (32%)	13 (37%)	0,87 [0,50; 1,55]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	28 (45%)	12 (34%)	1,32 [0,80; 2,30]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu	3 (5%)	3 (9%)	0,56 [0,14; 2,36]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (10%)	5 (14%)	0,68 [0,24; 1,98]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0	0	-	-	-
Zgony	0	0	-	-	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym, umiarkowanym bądź poważnym;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;

w ciągu 24 tygodni terapii.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Tabela 48. Profil bezpieczeństwa iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 - poszczególne zdarzenia niepożądane notowane najczęściej (u $5 \geq$ % pacjentów w którejkolwiek z grup) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane [1], [8], [12], [13].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Eculizumab lub rawulizumab, N=35	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95%CI]^
Ból głowy	10 (16%)	1 (3%)	5,65 [1,01; 33,71]	<0,05	NNH=7 [3; 1151]
Biegunka	9 (15%)	2 (6%)	2,54 [0,67; 10,15]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	7 (11%)	2 (6%)	1,98 [0,50; 8,15]	>0,05	-
Nudności	6 (10%)	1 (3%)	3,39 [0,57; 21,11]	>0,05	-
Ból stawów	5 (8%)	1 (3%)	2,82 [0,47; 17,96]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Iptakopan, N=62	Grupa kontrolna Eculizumab lub rawulizumab, N=35	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95%CI]^
COVID-19	5 (8%)	9 (26%)	0,31 [0,12; 0,83]	<0,05	NNT=6 [3; 35]
Infekcja dróg moczowych	5 (8%)	1 (3%)	2,82 [0,47; 17,96]	>0,05	-
Ból brzucha	4 (6%)	1 (3%)	2,26 [0,36; 14,80]	>0,05	-
Wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej	4 (6%)	3 (9%)	0,75 [1,20; 2,90]	>0,05	-
Zawroty głowy	4 (6%)	0 (0%)	Peto OR=5,03 [0,63; 39,97]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (3%)	3 (9%)	0,38 [0,08; 1,82]	>0,05	-
Przełom hemolityczny	2 (3%)	6 (17%)	0,19 [0,05; 0,77]	<0,05	NNT=8 [4; 41]
Ból pleców	3 (5%)	2 (6%)	0,85 [0,18; 4,13]	>0,05	-
Gorączka	2 (3%)	3 (9%)	0,38 [0,08; 1,82]	>0,05	-
Zapalenie zatok	2 (3%)	3 (9%)	0,38 [0,08; 1,82]	>0,05	-
Hemoliza zewnątrzkrwiniowa	0 (0%)	2 (6%)	Peto OR=0,06 [0,003; 1,11]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
COVID-19#	1 (2%)	2 (6%)	0,28 [0,04; 2,10]	>0,05	-
Rak podstawnokomórkowy	1 (2%)	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,08; 238,08]	>0,05	-
Wzrost poziomu fosfokinazy kreatynowej we krwi	1 (2%)	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,08; 238,08]	>0,05	-
Zespół mielodysplastyczny	1 (2%)	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,08; 238,08]	>0,05	-
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (2%)‡	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,08; 238,08]	>0,05	-
Dysfunkcja węzła zatokowego	1 (2%)§	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,08; 238,08]	>0,05	-
Przejściowy atak niedokrwienny	1 (2%)§	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,08; 238,08]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	1 (2%)‡	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,08; 238,08]	>0,05	-
Ostra niewydolność nerek	0 (0%)	1 (3%)§	Peto OR=0,06 [0,001; 3,71]	>0,05	-
Bakteryjne zapalenie stawów	0 (0%)	1 (3%)§	Peto OR=0,06 [0,001; 3,71]	>0,05	-
Bilirubinuria	0 (0%)	1 (3%)§	Peto OR=0,06 [0,001; 3,71]	>0,05	-
Przełom hemolityczny	0 (0%)	1 (3%)	Peto OR=0,06 [0,001; 3,71]	>0,05	-
Hemoliza zewnątrzkrwiniowa	0 (0%)	1 (3%)	Peto OR=0,06 [0,001; 3,71]	>0,05	-
Zapalenie dysku międzykręgowego	0 (0%)	1 (3%)§	Peto OR=0,06 [0,001; 3,71]	>0,05	-
Żółtaczką	0 (0%)	1 (3%)§	Peto OR=0,06 [0,001; 3,71]	>0,05	-
Pozytywny wynik testu na wirusa grypy typu A	0 (0%)	1 (3%)	Peto OR=0,06 [0,001; 3,71]	>0,05	-
Posocznica	0 (0%)	1 (3%)§	Peto OR=0,06 [0,001; 3,71]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. #U tego samego pacjenta wystąpiło jedno zdarzenie związane z COVID-19 i hemolizą zewnątrznaczyniową; \$Ostre uszkodzenie nerek, bakteryjne zapalenie stawów, bilirubinuria, zapalenie dysku międzykręgowego, żółtaczkę i posocznica wystąpiło u tego samego pacjenta; †Odmiedniczkowe zapalenie nerek i zakażenie dróg moczowych wystąpiły u tego samego pacjenta. §Dysfunkcja węzła zatokowego (zespół chorej zatoki) i przejściowy atak niedokrwienny wystąpiły u tego samego pacjenta.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) w populacji pacjentów z PNH, wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych: biegunki, zapalenia jamy nosowej i gardła, nudności, bólu stawów, infekcji dróg moczowych, bólu brzucha, wzrostu poziomu dehydrogenazy mleczanowej, zawrotów głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu pleców, gorączki, zapalenia zatok, hemolizy zewnątrznaczyniowej;
 - następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: COVID-19, raka podstawnokomórkowego, wzrostu poziomu fosfokinazy kreatynowej we krwi, zespołu mielodysplastycznego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, dysfunkcji węzła zatokowego, przejściowego ataku niedokrwiennego, infekcji dróg moczowych, ostrej niewydolności nerek, bilirubinurii, przełomu hemolitycznego, hemolizy zewnątrznaczyniowej, zapalenia dysku międzykręgowego, żółtaczkę, pozytywnego wyniku testu na wirusa grypy typu A, posocznicy;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (NNH=7);
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia:
 - przełomu hemolitycznego (NNT=8);
 - COVID-19 (NNT=6);

w ciągu 24 tygodni terapii.

Ból głowy, biegunka i nudności występujące podczas stosowania iptakopanu nie były ciężkie; w większości przypadków badacze nie podejrzewali, że mają one związek ze stosowaniem wnioskowanej interwencji i ustąpiły one w ciągu 1 tygodnia od wystąpienia objawów [1].

Nie zgłoszono żadnych zakażeń meningokokowych ani pneumokokowych. Dwóch pacjentów miało ciężkie zakażenia wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, bakterię otoczkową: jeden pacjent w grupie otrzymującej iptakopan miał infekcję dróg moczowych, a jeden pacjent w grupie kontrolnej miał bakteryjne zapalenie stawów prowadzące do posocznicy [1].

U dwóch pacjentów wystąpił przełom hemolityczny w trakcie terapii iptakopaniem: w jednym przypadku o łagodnym (niewymagającym leczenia) a w drugim – o umiarkowanym nasileniu (wymagającym transfuzji krwinek czerwonych). Żaden z pacjentów nie opuścił dawki iptakopanu i obaj nadal otrzymywali iptakopan [1]. Większość z 11 przypadków przełomu hemolitycznego odnotowanych u 6 pacjentów w grupie kontrolnej miało umiarkowane nasilenie (7 wymagało przetoczenia krwinek

czzerwonych) [1], [4]. Zidentyfikowano potencjalne warunki amplifikacji dopełniacza (CAC) w przypadku 8 klinicznych zdarzeń przełomu hemolitycznego podczas leczenia iptakopanem; ciężkie zdarzenie było związane z COVID-19 i tymczasowym pojawieniem się zimnych aglutynin w osoczu krwi [4].

Przejściowy atak niedokrwienny wystąpił u pacjenta z ciężką dysfunkcją węzła zatokowego (zespół chorej zatoki). Pacjent ten miał w wywiadzie nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię i migotanie przedsionków, które leczono amlodypiną, metoprololem, rywaroksabanem i rozuwastatyną. Badacz ocenił przemijający napad niedokrwienny jako ciężki i nie podejrzewał, że ma on związek ze stosowaniem iptakopanu. Pacjent kontynuował leczenie iptakopanem, a 9 dni po przemijającym napadzie niedokrwiennym wszczepiono mu rozrusznik serca, otrzymał leczenie amiodaronem i powrócił do zdrowia po terapii zespołu chorej zatoki [1].

5.2.2.2. Wyniki fazy przedłużonej badania klinicznego

Zdarzenia niepożądane w grupie leczonej iptakopanem zgłaszano od pierwszej dawki badanego leku do końca leczenia objętego badaniem plus 30 dni, aż do maksymalnego czasu trwania leczenia wynoszącego 48 tygodni [13].

Ogólny profil bezpieczeństwa

Żaden pacjent nie zmarł w trakcie badania [12], [13], nie odnotowano ciężkich infekcji wywołanych przez *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* lub *Haemophilus influenzae* i żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [3].

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Tabela 49. Profil bezpieczeństwa iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 - poszczególne zdarzenia niepożądane notowane najczęściej (u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane – wyniki z całego badania (w tym fazy przedłużonej) [12], [13].

Punkt końcowy, n (%)	Iptakopan (cały czas w fazie RCT+fazie przedłużonej), N=62	Iptakopan w dowolnej fazie badania (randomizowanej i/lub przedłużonej), N=96
Nieciężkie zdarzenia niepożądane		
Ogółem	43 (69,4%)	62 (64,6%)
Przełom hemolityczny	6 (9,7%)	7 (7,3%)
Trombocytopenia	3 (4,8%)	5 (5,2%)
Ból brzucha	5 (8,1%)	5 (5,2%)
Biegunka	10 (16,1%)	12 (12,5%)
Wymioty	2 (3,2%)	5 (5,2%)
Nudności	8 (12,9%)	11 (11,5%)
Gorączka	4 (6,5%)	5 (5,2%)
COVID-19	17 (27,4%)	25 (26,0%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	9 (14,5%)	12 (12,5%)
Infekcja dróg moczowych	7 (11,3%)	7 (7,3%)
Wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej	6 (9,7%)	6 (6,3%)
Ból stawów	7 (11,3%)	7 (7,3%)
Zawroty głowy	4 (6,5%)	4 (4,2%)
Ból głowy	12 (19,4%)	14 (14,6%)
Bezsenność	4 (6,5%)	4 (4,2%)
Nadciśnienie tętnicze	4 (6,5%)	6 (6,3%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Ogółem	6 (14,5%)	13 (13,5%)
Dysfunkcja węzła zatokowego	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Kamica trzustkowa	0 (0%)	1 (1,0%)
Zakrzepica żyły wrotnej	0 (0%)	1 (1,0%)
COVID-19	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Zapalenie tkanki łącznej	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Posocznica	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Zakażenie ogólnoustrojowe	0 (0%)	1 (1,0%)
Infekcja dróg moczowych wywołana <i>Pseudomonas</i>	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Obniżenie liczby płytek krwi	0 (0%)	1 (1,0%)
Rabdomioliza	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Rak podstawnokomórkowy	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Zespół mielodysplastyczny	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Przejściowy atak niedokrwieny	1 (1,6%)	1 (1,0%)
Cysta jajnika	1 (1,6%)	1 (1,0%)

W czasie fazy przedłużonej badania, profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy w fazie randomizowanej stosowali inhibitory C5 a następnie iptakopan, był spójny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów leczonych cały czas iptakopanem.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w obu grupach należały: infekcja COVID-19, ból głowy, biegunka, zapalenie jamy nosowej i gardła, nudności. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 14,5% pacjentów leczonych cały czas iptakopanem i u 13,5% pacjentów leczonych najpierw inhibitorami C5 a następnie iptakopanem; poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów z każdej z grup.

5.3. ANALIZA DOŚWIADCZEŃ PACJENTÓW PODCZAS STOSOWANIA IPTAKOPANU U PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNĄ

W ramach przedłużonego badania III fazy De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23] (w którym uczestniczyli pacjenci, którzy ukończyli badania APPLY-PNH i APPOINT-PNH oraz badania II fazy) przeprowadzono wywiady z pacjentami z 5 krajów, aby zrozumieć i udokumentować doświadczenia pacjentów z PNH leczonych iptakopanem oraz poznać preferencje i zadowolenie pacjentów z zastosowanych metod leczenia [21].

Pacjenci byli rekrutowani przez ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Francji, Włoszech oraz Niemczech, i zostali włączeni do przedłużonego badania dotyczącego zastosowania iptakopanu w leczeniu PNH. Pacjenci byli uprawnieni do wyrażenia zgody na wzięcie udziału w opcjonalnym 30-minutowym wywiadzie jakościowym. Wywiady były prowadzone przez niezależnych, przeszkolonych ankieterów, w lokalnym języku pacjenta. Zastosowano częściowo ustrukturyzowany przewodnik dotyczący wywiadu, w celu zadawania pacjentom pytań otwartych w celu uzyskania spontanicznego opisu ich choroby i doświadczeń związanych z leczeniem, w tym satysfakcji i preferencji. Wywiady nagrywano, tłumaczono na język angielski (jeśli była taka potrzeba), anonimizowano, kodowano, a następnie analizowano przy użyciu jakościowych metod analizy danych [21].

Przeprowadzono wywiady z 22 pacjentami, u których zdiagnozowano PNH. Po leczeniu iptakopanem pacjenci zgłaszali poprawę w zakresie przedmiotowych, podmiotowych objawów i skutków związanych z PNH, których doświadczali przed leczeniem. Najczęstszymi objawami, w zakresie których pacjenci zgłaszali poprawę, były zmęczenie [ang. fatigue] (n=13/13, 100,0%), zmęczenie [ang. tiredness] (n=11/12, 91,7%) i niski poziom energii (n=10/10, 100,0%). Pacjenci najczęściej zgłaszali poprawę zdolności do pracy (n=5/8, 62,5%), chodzenia (n=4/8, 50,0%) i zmniejszenie poczucia nieszczęścia (n=7/8, 87,5%). Pacjenci komentowali, że poprawa w zakresie objawów związanych z PNH była dla nich znacząca [21].

Tabela 50. Podsumowanie preferencji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią dotyczących leczenia [21].

Kategoria preferencji leczenia	n (%)*	Opis
Preferencje odnośnie leczenia		
Preferowanie iptakopanu względem wcześniejszych terapii	18/18 (100%)	Pacjenci opisywali, że preferują terapię iptakopanem względem wcześniej stosowanych terapii z uwagi na doustną drogę podania, lepszą skuteczność, brak konieczności odbywania podróży do szpitala w celu podania leku, wzrost niezależności, mniej czasochłonną drogę podania, mniej obciążającą i ograniczającą codzienne aktywności
Preferencje odnośnie drogi podania		

Kategoria preferencji leczenia	n (%)*	Opis
Preferowane drogi podania iptakopanu	20/20 (100%)	Pacjenci preferowali doustną drogę podania iptakopanu względem terapii podawanych dożylnie z uwagi na łatwe do poknięcia tabletki, możliwość przyjmowania leku w domu, mniej bolesną terapię, zapewniającą większą swobodę, mniejszą czasochłonność i mniejsze ograniczenie leczeniem
Preferencje odnośnie schematu leczenia		
Preferowanie schematu stosowania iptakopanu	16/20 (80,0%)	Pacjenci preferowali doustną drogę podania iptakopanu względem wcześniej stosowanych terapii z uwagi na ogólnie większą wygodę leczenia i fakt, że była podobna do stosowania innych leków przyjmowanych codziennie (przyjmowanych doustnie)

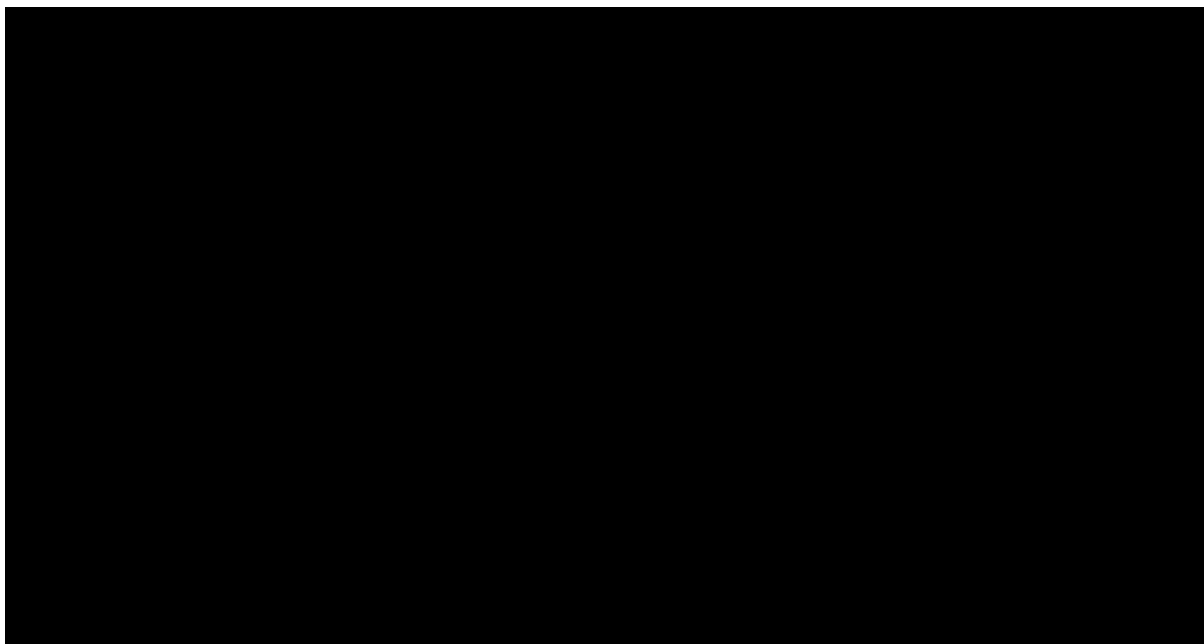
*względem liczby pacjentów, którzy podali takie dane.

Tabela 51. Podsumowanie satysfakcji z leczenia iptakopaniem u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [21].

Poziom satysfakcji	n (%)*	Opis
Bardzo usatysfakcjonowani	14 (63,6%)	Pacjenci opisywali, że byli bardzo usatysfakcjonowani z ogólnej poprawy jakości życia, sposobu podania, redukcji objawów PNH, braku konieczności stosowania transfuzji i braku działań niepożądanych
Usatysfakcjonowanie	8 (36,4%)	Pacjenci deklarowali, że byli usatysfakcjonowani z ogólnej poprawy jakości życia, drogi podania, braku konieczności udawania się do placówki medycznej w celu przyjęcia leczenia, wzrostu niezależności i swobody; jakkolwiek pacjenci raportowali ogólną satysfakcję z leczenia, to niektóre osoby zgłaszały brak zadowolenia z powodu konieczności przechowywania leku w lodówce i odczuwania nadal pewnych skutków choroby pomimo leczenia
Brak satysfakcji	0 (0%)	-

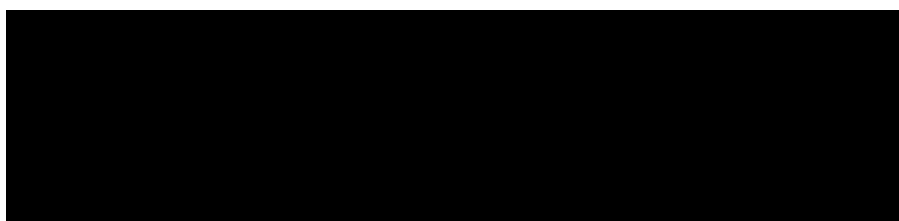
Omawiając swoje doświadczenia związane z leczeniem iptakopaniem, pacjenci zgłaszali, że podobała im się wygoda leczenia doustnego (n=18, 81,8%), skuteczność leczenia (n=13, 59,1%) oraz rzadsze wizyty u lekarza (n=8, 36,4%). Dodatkowo pacjenci opisywali podawanie doustne jako wygodne (n=18, 81,8%), a schemat leczenia łatwy do przestrzegania (n=17, 77,3%). Niektórym pacjentom nie podobał się schemat leczenia, zakładający zbyt częste podawanie leku (n=7, 31,8%). Spośród 18 zapytanych pacjentów wszyscy (n=18/18, 100,0%) zgłosili, że woleli zastosowanie iptakopanu w porównaniu z wcześniejszymi metodami leczenia PNH, w tym farmakoterapii ekulizumabem i rawulizumabem.

W porównaniu z wcześniejszymi terapiami PNH tj. inhibitorami C5, większość pacjentów preferowała leczenie iptakopaniem (n=20/20, 100,0%) i schemat leczenia iptakopaniem (n=16/20, 80,0%). Pacjenci deklarowali, że są bardzo zadowoleni (n=14, 63,6%) lub zadowoleni (n=8, 36,3%) z leczenia iptakopaniem [21].







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text lines]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE IPTAKOPANU Z PEGCETAKOPLANEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ, Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ HEMOLITYCZNĄ, WCZEŚNIEJ LECZONYCH INHIBITOREM C5

Celem przeglądu systematycznego z MAIC Eversana 2024a [32], otrzymanym od Zamawiającego, było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iptakopanu w porównaniu z pegcetakoplanem w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje niedokrwistość resztkowa pomimo wcześniejszego leczenia inhibitorami C5.

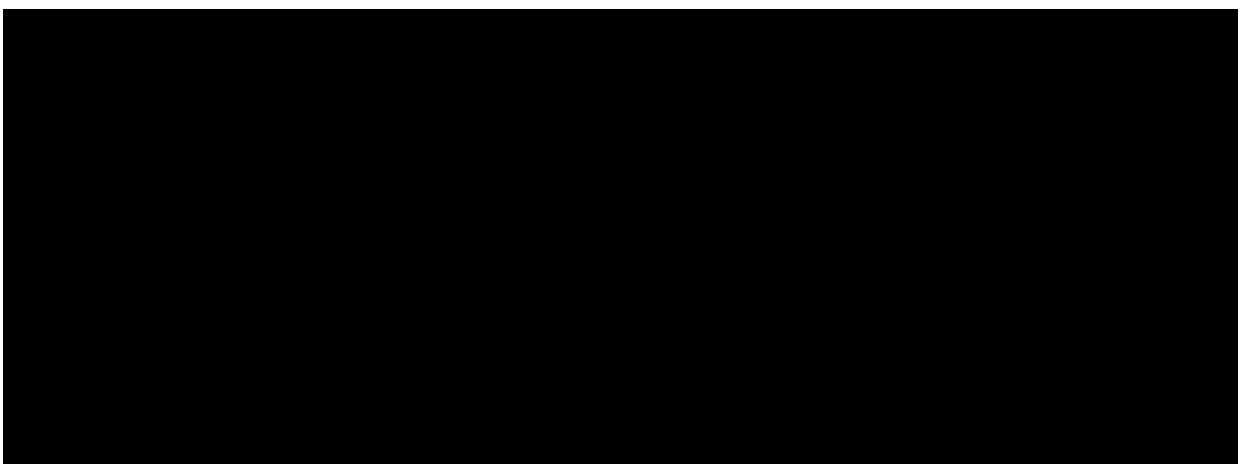
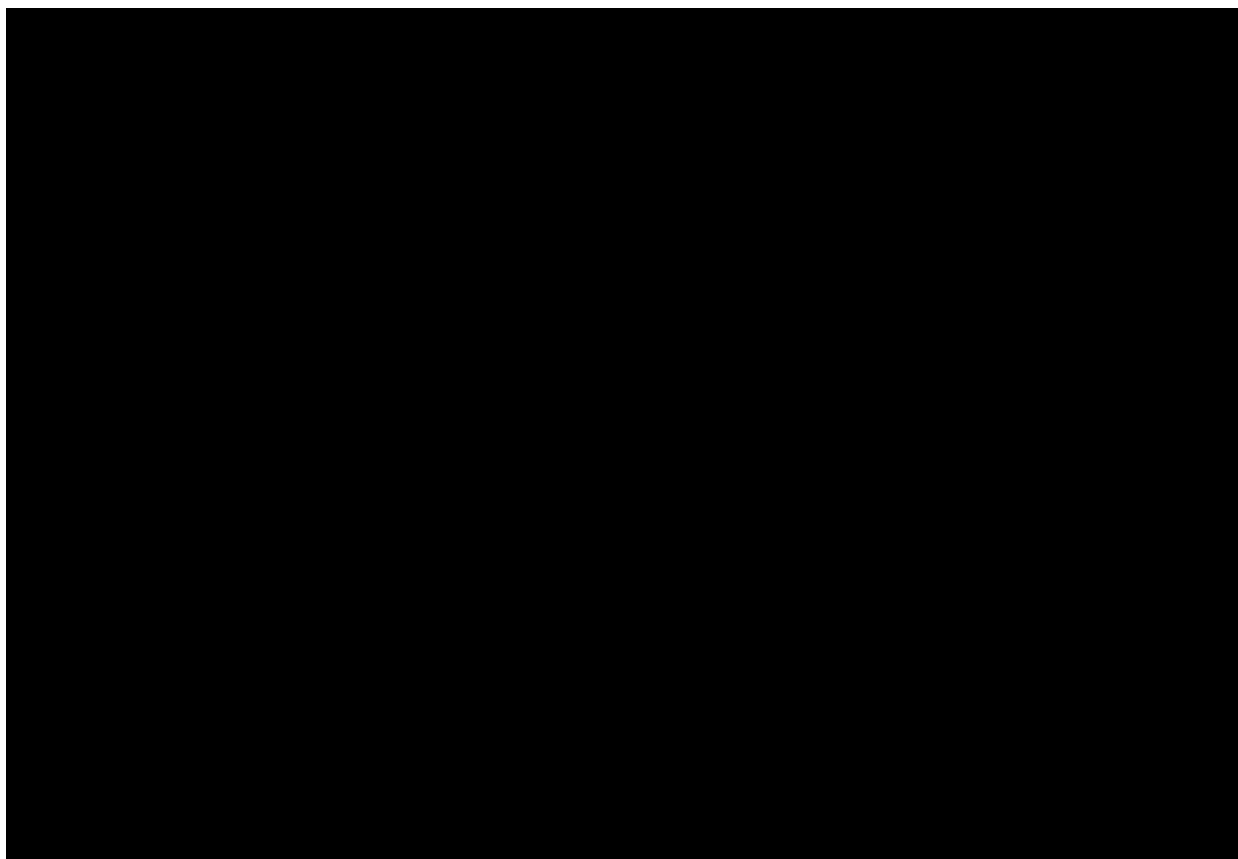
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

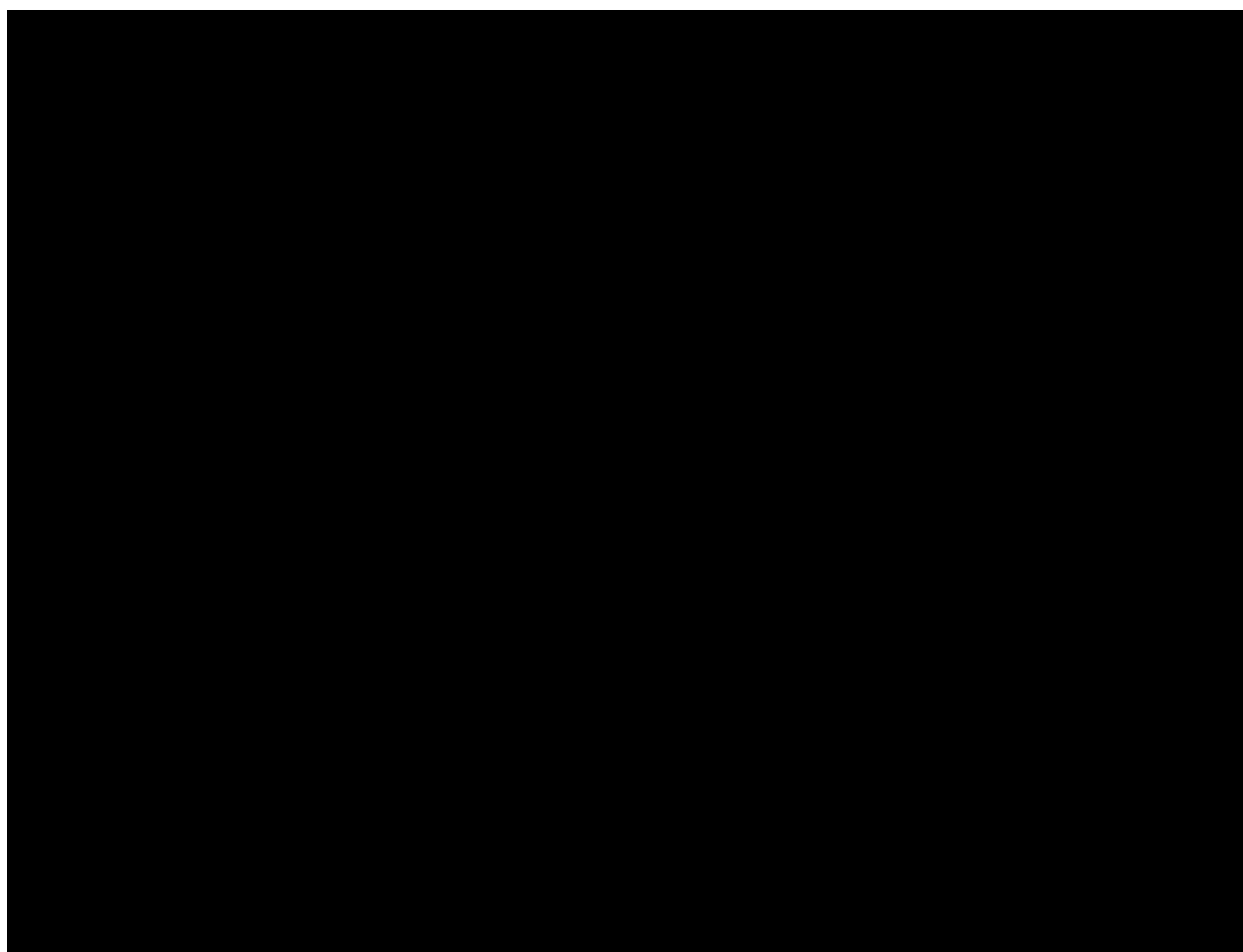
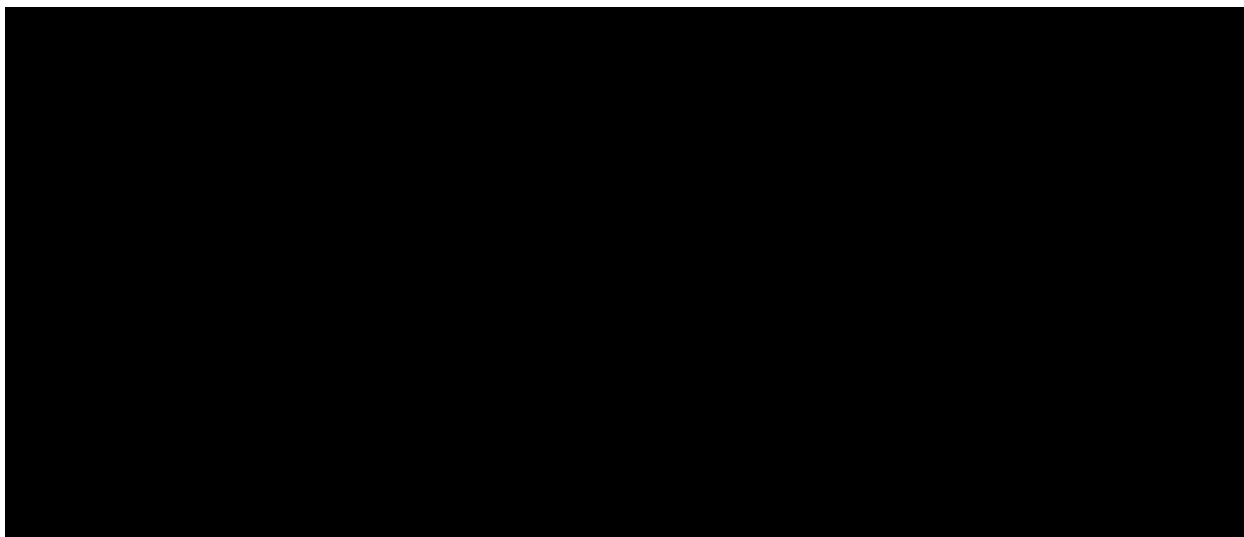
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

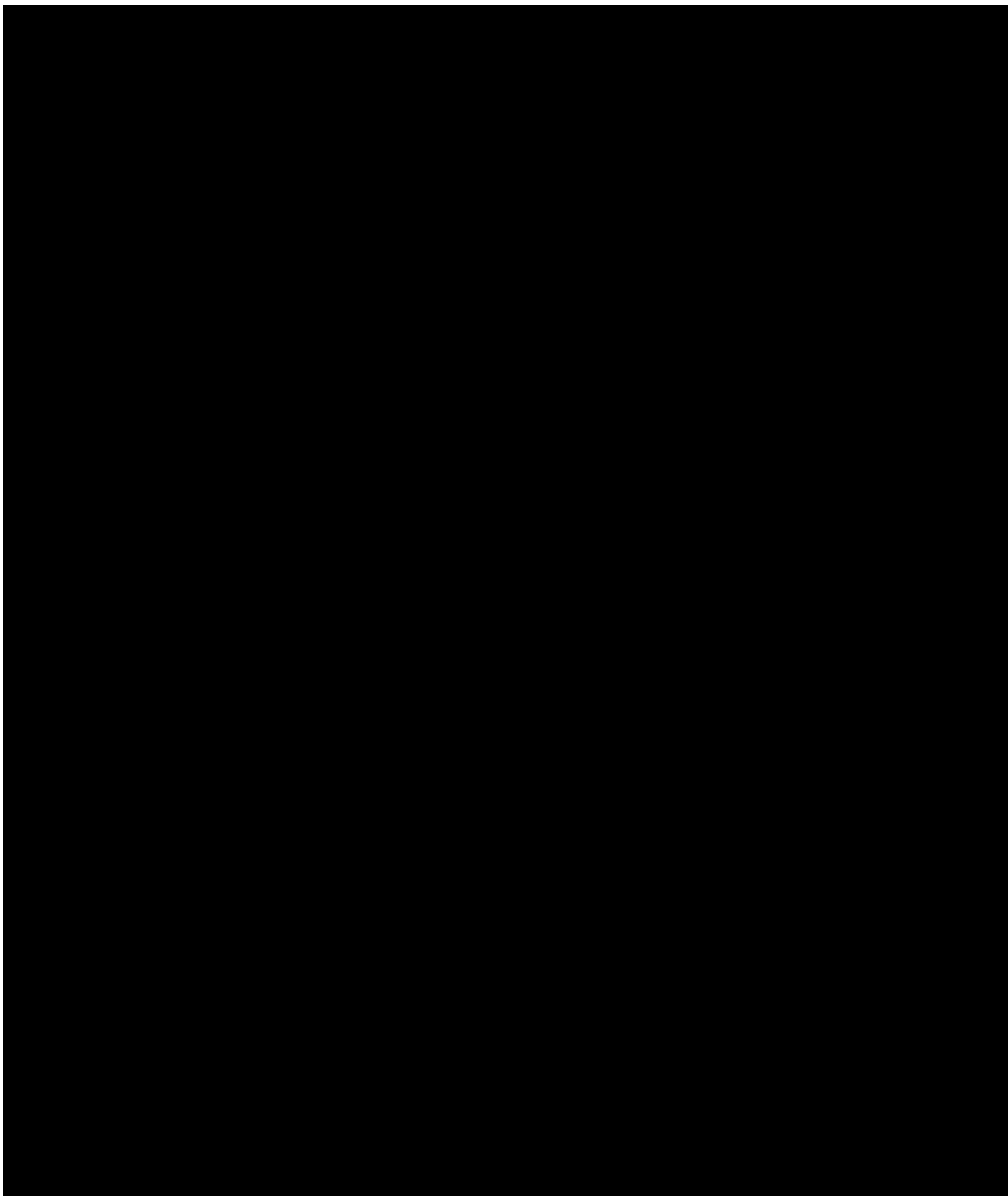
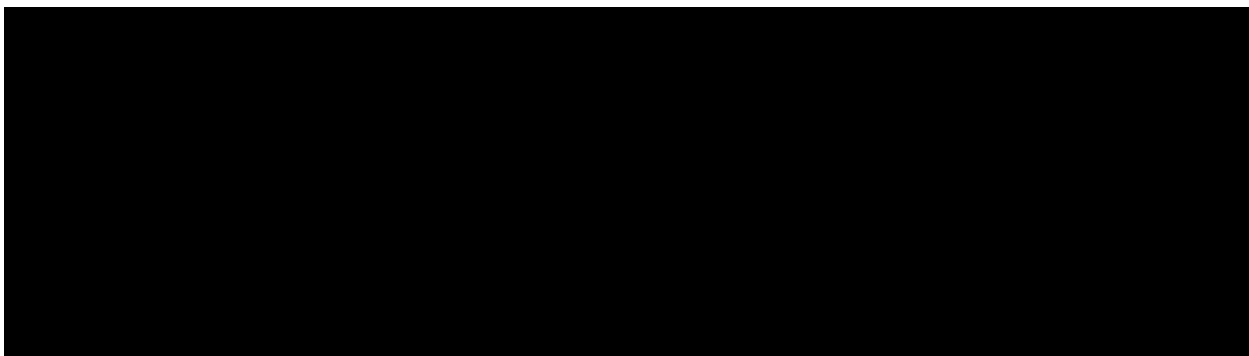
[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

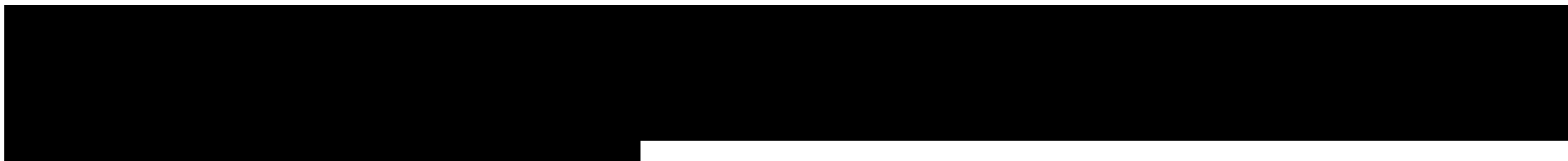
[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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



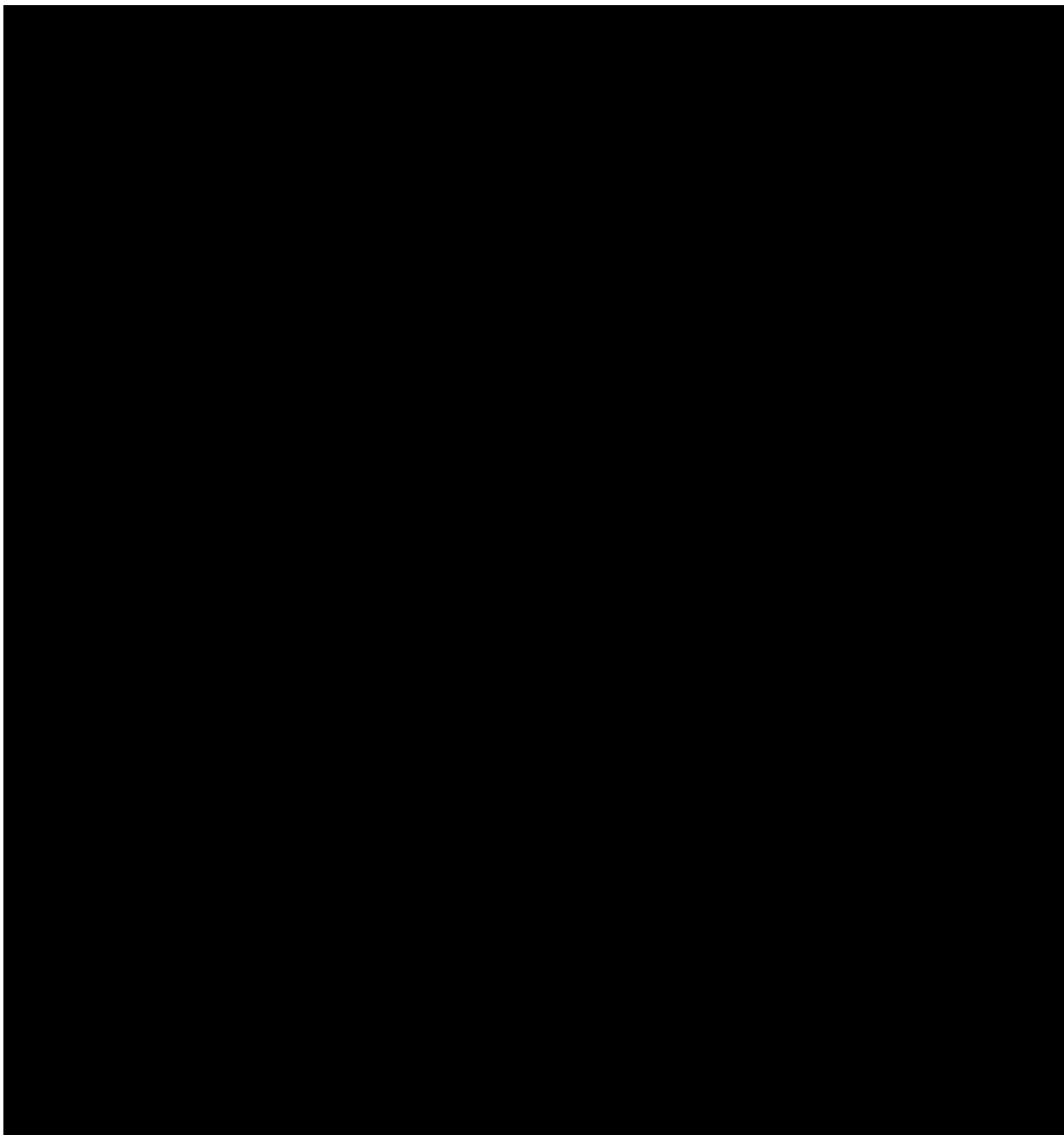
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block consisting of three horizontal black bars]

7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA IPTAKOPANU STOSOWANEGO W LECZENIU PACJENTÓW Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

Poza badaniami III fazy, opisanymi w rozdziale 5, zidentyfikowano:

- badanie II fazy NCT03896152 [24]-[27], dotyczące porównania dwóch schematów dawkowania iptakopanu, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Z uwagi na fakt, że w badaniu wnioskowaną interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem, badanie to zostało omówione dodatkowo, w aneksie i odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń istotności statystycznych, pomiędzy grupą badaną i kontrolną;
- opis pojedynczego przypadku Han i wsp. 2022 [28] oraz Füreder i wsp. 2024 [31];
- badanie kohortowe Zhang i wsp. 2023 [29];
- badanie kohortowe Ye i wsp. 2023 [30].

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z ww. badań przedstawiono w aneksie, w rozdziale 15.5, natomiast poniżej zamieszczono podsumowanie kluczowych informacji.

Tabela 69. Zestawienie kluczowych informacji o metodyce dodatkowych badań dotyczących zastosowania iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

Badanie	Projekt i cel	Populacja	Schemat leczenia i czas trwania badania
NCT03896152 [24]-[27]	Badanie II fazy, randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, wieloośrodkowe, otwarte. Podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i> Cel: określenie optymalnego dawkowania iptakopanu.	Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, nieleczeni inhibitorem dopełniacza przez co najmniej 3 wcześniejsze miesiące; N=13.	<u>Grupa badana I (N=7):</u> iptakopan, stosowany doustnie, w dawce 25 mg, 2x dobę przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 100 mg 2x dobę do 2 lat [^] <u>Grupa badana II (N=6):</u> iptakopan, stosowany doustnie, w dawce 50 mg, 2x dobę przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 200 mg 2x dobę do 2 lat. [^]
Han i wsp. 2022 [28]	Opis pojedynczego przypadku Cel: omówienie sposobu leczenia pacjentki.	Pacjentka z nocną napadową hemoglobinurią, leczona wcześniej ekulizumabem	Iptakopan 200 mg, 2x dobę.
Füreder i wsp. 2024 [31]	Opis pojedynczego przypadku Cel: omówienie sposobu leczenia pacjentki.	Pacjentka z nocną napadową hemoglobinurią, leczona wcześniej rawulizumabem	Iptakopan 200 mg, 2x dobę.
Zhang i wsp. 2023 [29]	Badanie kohortowe*, obserwacyjne, otwarte, jednoośrodkowe.	Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią; N=23.	<u>Grupa badana I (N=10):</u> iptakopan, brak danych na temat dawkowania (podano tylko informację że stosowano pełne dawki). <u>Grupa badana II (N=13):</u> inhibitor C5 (ekulizumab n=4 lub krowalimab n=9); brak danych na temat dawkowania (podano tylko informację że stosowano pełne dawki). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 12 miesięcy
Ye i wsp. 2023 [30]	Badanie kohortowe*, obserwacyjne, otwarte, jednoośrodkowe	Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią; N=9.	<u>Grupa badana I (N=5):</u> iptakopan, brak danych na temat dawkowania.

Badanie	Projekt i cel	Populacja	Schemat leczenia i czas trwania badania
			<u>Grupa badana II (N=4):</u> krowalimab; brak danych na temat dawkowania. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 6 miesięcy.

*brak typowego bezpośredniego porównania ocenianych leków; rodzaj zestawienia wyników dla surogatowych punktów końcowych. Część wyników przedstawiono łącznie dla wszystkich opcji. ^wyniki z zakresu skuteczności dostępne jedynie z analiz tymczasowych (do 12 miesięcy leczenia).

Wyniki dodatkowych badań dla iptakopanu wskazują, że jego zastosowanie w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią wiąże się z:

- brakiem konieczności przeprowadzenia transfuzji u większości pacjentów [24]-[27], [30];
- poprawą (wzrostem) stężenia hemoglobiny [24]-[27], [28], [29], [30], [31];
- wysoką redukcją poziomu LDH [24]-[27], [30], [31];
- redukcją liczby retikulocytów [24]-[27], [28], [29], [31];
- obniżeniem poziomu bilirubiny całkowitej [24]-[27], [28], [31];
- obniżeniem poziomu haptoglobiny [24]-[27];
- wzrostem wielkości klonu PNH [24]-[27], [28];
- wydłużeniem czasu przeżycia erytrocytów [30].

Profil bezpieczeństwa iptakopanu dokładniej oceniano jedynie w badaniu NCT03896152 [24]-[27] - lek był ogólnie dobrze tolerowany i bezpieczny. Spośród 13 pacjentów, do momentu zakończenia zbierania danych u 9 (69,2%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, przy czym większość miała łagodne nasilenie. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani poważnych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych w ciągu 2 lat leczenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, gorączka i objawy infekcji górnych dróg oddechowych [24].

Ogółem u 4 pacjentów (30,8%) wystąpiły działania niepożądane, które badacz podejrzewał o związek z zastosowaniem iptakopanu, z których większość była przemijająca i miała łagodne nasilenie [24]. Do zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii iptakopaniem u pacjentki opisanej w referencji [31] należały: dreszcze bez gorączki, łagodny ból mięśni oraz łagodne objawy zaczerwienienia twarzy z rumieniem, które ustąpiły w trakcie obserwacji.

Podsumowując, iptakopan stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IPTAKOPANU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa iptakopanu (FABHALTA®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią i hemolizą, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/ zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania iptakopanu w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z referencji zawierających dane o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA).

Szczegółowe omówienie wyników i informacji z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.7).

8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IPTAKOPANU

W opracowaniach włączonych do niniejszej analizy w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania iptakopanu tj. Charakterystyki produktu leczniczego FABHALTA® [42], Streszczeniu Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego FABHALTA® [43], Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla Produktu Leczniczego FABHALTA® [44] wydanych przez EMA oraz ulotki informacyjnej dla pacjentów dla FABHALTA® wydanej przez FDA [45], uwzględniono wyniki badań dotyczących wykorzystania analizowanej interwencji w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Dane te są oparte głównie o wyniki badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH, stanowiących podstawę Analizy klinicznej.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie stosowania iptakopanu należały: zakażenie górnych dróg oddechowych (18,9%), ból głowy (18,3%) i biegunka (11,0%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądaniem było zakażenie układu moczowego (1,2%) [42], [43].

Ponadto u pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję może występować [42], [45], [43], [44]:

- zmniejszenie liczby płytek krwi (u 7% pacjentów), głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, zazwyczaj na początku leczenia i o przemijającym charakterze;
- zwiększone ryzyko poważnych/ciężkich infekcji bakteryjnych;
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi i zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (należy okresowo

monitorować parametry lipidowe surowicy i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć leczenie obniżające poziom cholesterolu);

- zmniejszenie częstości akcji serca.

Stosowanie inhibitorów układu dopełniacza, takich jak iptakopan, może predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe. W celu zmniejszenia takiego ryzyka, pacjentów na co najmniej 2 tygodnie przed leczeniem należy zaszczepić przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*, a ponadto zaleca się zaszczepienie pacjentów przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B. Należy zaznaczyć, że szczepienie zmniejsza, ale nie eliminuje ryzyka ciężkiego zakażenia, zatem pacjentów należy poinstruować o ryzyku i monitorować od kątem wystąpienia tego typu zdarzeń. Iptakopan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów bez aktualnego szczepienia przeciwko ww. drobnoustrojom a także u osób z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe [42], [45], [44].

Z uwagi na charakter schorzenia, pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia przełomów hemolitycznych (zarówno w trakcie jak i po leczeniu iptakopanem) [42], [45], [44].

Podsumowując, przy przestrzeganiu zaleceń odnośnie szczepień terapia iptakopanem w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowana. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z zakażeniami czy hemolizą, które są typowe dla terapii z zastosowaniem inhibitorów dopełniacza i/lub rozpatrywanej jednostki chorobowej.

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

Poza opisanym w rozdziale 6 przeglądem systematycznym z porównaniami MAIC, zidentyfikowano następujące przeglądy systematyczne juwzględniające zastosowanie iptakopanu, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią: Makam i wsp. 2024 [40] oraz Xu i wsp. 2024 [41].

Odnaleziono także analizy zbiorcze:

- wyników kilku badań dla iptakopanu - Risitano i wsp. 2023 [37] oraz Risitano i wsp. 2022 [38], opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych, których celem była ocena zależności ekspozycji-odpowiedzi (ang. *exposure-response*) między zastosowaniem iptakopanu a poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i hemoglobiny u pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią;
- dotyczące zestawienia wyników dla kluczowych badań III fazy dla iptakopanu i pegcetakoplanu – Padmaja i wsp. 2023 [39], w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonych inhibitorem C5.

Przeglądy systematyczne

Tabela 70. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowanie iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne z meta-analizą			
Makam i wsp. 2024 [40] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności klinicznej monoterapii iptakopanem i danikopanem w skojarzeniu z inhibitorem C5 w leczeniu pacjentów z PNH.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Dorośli pacjenci z PNH.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials przeszukane w styczniu 2024 roku z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji i populacji; - przeszukano również strony konferencji naukowych oraz ręcznie przeanalizowano bibliografie włączonych badań.</p> <p>Kryteria włączenia badań: - populacja: pacjenci z PNH (w tym wcześniej leczeni jak i nieleczeni); - interwencje: iptakopan, danikopan stosowany w skojarzeniu z inhibitorem C5; - komparatory: rawulizumab, ekulizumab, pegcetakoplan; - punkty końcowe: poprawa poziomu hemoglobiny, stabilizacja poziomu hemoglobiny, poziom hemoglobiny, konieczność przeprowadzania transfuzji, zdarzenia zakrzepowe, ocena</p>	<p>Zidentyfikowano 4 badania: 2 RCT, 1 badanie jednoramienne i 1 badanie nierandomizowane; w tym 2 badania dla iptakopanu: APPOINT-PNH oraz APPLY-PNH, stanowiące również podstawę niniejszej analizy klinicznej.</p> <p>Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono kluczowe wyniki i wnioski z przeglądu, odnoszące się do zastosowania iptakopanu w leczeniu PNH</p> <p>Iptakopan oceniano w dwóch małych 24-tygodniowych badaniach. W jednoramiennym badaniu APPOINT-PNH z udziałem 40 pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni, wykazano, że większość osiągnęła znaczną odpowiedź hematologiczną (poprawę hemoglobiny, unikanie transfuzji i redukcję zmęczenia). W otwartym badaniu RCT APPLY-PNH, z udziałem 97 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni i mieli klinicznie istotną hemolizę zewnątrzkrwiniowej, podobnie wykazano poprawę odpowiedzi hematologicznej w porównaniu z kontynuacją terapii inhibitorem C5. Iptakopan osiągnął oba punkty końcowe: zwiększenie poziomu hemoglobiny ≥ 2 g/dl względem wartości początkowej (75% w porównaniu z 0% w grupie kontrolnej) i poziom hemoglobiny ≥ 12 g/dl (85% w porównaniu z 0%) bez transfuzji. Jedynie u 3,2% odnotowano przełom hemolityczny, a 1,6% miało zakrzepicę (w porównaniu z 0% z</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>nasilenia zmęczenia, ocena jakości życia związanego ze zdrowiem, poziom dehydrogenazy mleczanowej, liczba retikulocytów, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zgony, zdarzenia niepożądane, w tym przełomy hemolityczne, infekcja <i>Nosseria</i> sp, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, oceny parametrów laboratoryjnych oraz zdarzenia niepożądane;</p> <p>- badania w języku angielskim, przeprowadzone na ludziach.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - wytyczne, listy, edytoriale, przeglądy narracyjne, opisy przypadków.</p> <p>Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).</p> <p>Oceniane interwencje: Iptakopan w monoterapii, danikopan w skojarzeniu z inhibitorem C5.</p>	<p>zakrzepicą w ramieniu z inhibitorem C5).</p> <p>W przypadku iptakopanu dwa niewielkie badania o krótkim czasie trwania nie rozwiązywały obaw ekspertów dotyczących ryzyka przełomowej wewnątrznaczyniowej hemolizy i zakrzepicy. W przypadku pacjentów z PNH, którzy nie byli wcześniej leczeni, dowody dotyczące stosowania iptakopanu jako niewystarczające („I”) ze względu na brak danych o skuteczności porównawczej w porównaniu z inhibitorem C5, będącym standardem leczenia. W przypadku pacjentów z PNH, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem C5 z klinicznie istotną hemolizą zewnątrznaczyniową, dowody na skuteczność iptakopanu w porównaniu z kontynuowaniem leczenia inhibitorem C5 oceniono jako obiecujące pod względem umiarkowanych do znacznych korzyści netto, ale niejednoznaczne („P/I”) z powodu niepewności co do długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa, w szczególności w odniesieniu do przełomów hemolitycznych i bardziej znaczącego, ale mniej powszechnego powikłania tj. zakrzepicy. Ponadto, uznając, że jest to wygodniejsza doustna formuła, biorąc pod uwagę brak danych o skuteczności porównawczej z pegcetakoplanem, oceniono dowody dla iptakopanu w porównaniu z pegcetakoplanem jako niewystarczające („I”).</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące iptakopanu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>
<p>Xu i wsp. 2024 [41]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przedstawienie badań przedklinicznych oraz bezpieczeństwa klinicznego i tolerancji iptakopanu w leczeniu PNH, aby zapewnić pomoc odpowiednim pracownikom służby zdrowia i pacjentom.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z PNH.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Web of Science oraz publikacje i abstrakty konferencyjne publikowane na stronach wydawców Springer, Elsevier oraz Wiley do stycznia 2024 roku z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji i populacji; - przeszukano również strony producenta leku (iptakopanu) oraz stronę rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.</p> <p>Kryteria włączenia badań: - badania kliniczne dotyczące zastosowania iptakopanu w leczeniu PNH.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - badania opublikowane w języku innym niż angielski.</p> <p>Oceniane interwencje: Iptakopan.</p>	<p>Nie podano liczby badań finalnie uwzględnionych w opracowaniu, niemniej jednak uwzględniono 2 badania APPOINT-PNH oraz APPLY-PNH, stanowiące również podstawę niniejszej analizy klinicznej.</p> <p>W opracowaniu omówiono: właściwości farmakologiczne iptakopanu (opis leku, farmakokinetykę, mechanizm działania, farmakodynamikę, interakcje z innymi lekami), dawkowanie, oraz skuteczność kliniczną, tolerancję i bezpieczeństwo stosowania, doświadczenia pacjentów ze stosowaniem leku, ostrzeżenia oraz koszty w porównaniu do stosowania inhibitorów C5.</p> <p>Sformułowanie następujące, praktyczne wnioski: - iptakopan (dawniej znany jako LNP023) jest wysoce skutecznym, odwracalnym i selektywnym małocząsteczkowym inhibitorem czynnika B; - 5 grudnia 2023 r. FDA zatwierdziła iptakopan jako pierwszą doustną monoterapię w leczeniu dorosłych z PNH; - terapia iptakopanem może obniżyć poziom dehydrogenazy mleczanowej, podobnie jak działanie ekulizumabu lub rawulizumabu; - iptakopan był znacząco lepszy od ekulizumabu lub rawulizumabu w leczeniu PNH, o czym świadczy poprawa poziomu hemoglobiny, uniknięcie transfuzji krwi, wynik nasilenia</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>zmęczenia w kwestionariuszu FACIT-F i bezwzględna liczba retikulocytów.</p> <p>Zaznaczono, że iptakopan odgrywa rolę w alternatywnej drodze proksymalnej dopełniacza, kontrolując hemolizę zewnątrznaczyniową pośredniczoną przez C3b i hemolizę wewnątrznaczyniową pośredniczoną przez końcowy fragment dopełniacza. Zalecana dawka to 200 mg doustnie dwa razy dziennie. 24-tygodniowe wyniki kluczowego badania fazy III, APPLY-PNH, wykazały, że wśród pacjentów z PNH, którzy wcześniej otrzymali terapię anti-C5, u 51/60 (szacowany odsetek 82%) w grupie stosującej iptakopan nastąpił wzrost hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w porównaniu do 0/35 (2%) w grupie leczenia standardowego, a także 69% pacjentów leczonych iptakopaniem osiągnęło poziom hemoglobiny ≥ 12 g/dl, podczas gdy żaden pacjent w grupie leczenia standardowego nie osiągnął tego poziomu (oba $p < 0,001$). Wyniki po 48-tygodniach badania były podobne do tych obserwowanych w 24 tygodniu. Najczęstszymi notowanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy, infekcja i biegunka. Nie było prawie żadnych przypadków przełomów hemolitycznych. Obecnie trwa rekrutacja do badań oceniających długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność iptakopanu.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące iptakopanu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>

Podsumowując, wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych Makam i wsp. 2024 [40] oraz Xu i wsp. 2024 [41] są spójne z wynikami analizy klinicznej.

Analizy zbiorcze Risitano i wsp. 2023 [37] oraz Risitano i wsp. 2022 [38]

Metody przeprowadzenia i wyniki tych analiz przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71. Metody przeprowadzenia oraz wyniki analiz zbiorczych Risitano i wsp. 2022/2023 [37]-[38].

Cel	Metody/uwzględnione badania	Wyniki
Risitano i wsp. 2023 [37]		
W celu wsparcia wyboru dawki iptakopanu, w analizie scharakteryzowano zależności ekspozycji-odpowiedzi pomiędzy iptakopaniem a miarami skuteczności (poziomem LDH i hemoglobiny) u pacjentów z PNH. Oceniono także wpływ	Uwzględniono dane z 4 badań klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci chorzy na PNH: - NCT03439839 [58]-[61]*; - NCT03896152 [24]-[27]; - z badań III fazy APPLY-PNH [1]-[13] i APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20]. Do LDH i Hb zastosowano podejście polegające na modelowaniu podłużnym z efektami mieszanymi. Aby uwzględnić opóźnienie między ekspozycją a odpowiedzią, opracowano modele	W modelu uwzględniono 161 pacjentów z PNH; 94 (58%) stanowiły kobiety, a mediana (zakres) wieku wynosiła 45 (18–84) lat. Do modelowania poziomów LDH i Hb wykorzystano odpowiednio 2812 i 2587 próbek oraz 1577 próbek z analiz farmakokinetycznych. Ogółem 53 (33%) pacjentów nie stosowało wcześniej leczenia inhibitorem dopełniacza. Spośród pozostałych 108 pacjentów 16 (15%) otrzymało iptakopan jako terapię dodaną do inhibitora C5, a 92 (85%)

Cel	Metody/uwzględnione badania	Wyniki
<p>wcześniejszego leczenia inhibitorami C5 na wyniki leczenia iptakopanem</p>	<p>odpowiedzi pośredniej dla LDH i Hb. Modele wykorzystano do przewidywania długoterminowej (6 miesięcy) odpowiedzi w zakresie poziomu LDH i Hb na różne poziomy dawek iptakopanu stosowanego dwa razy na dobę oraz do oszacowania (za pomocą symulacji) odsetka pacjentów, którzy osiągnęli LDH $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN) i Hb ≥ 12 g/dl.</p> <p>We włączonych badaniach iptakopan stosowano w dawkach od 25 do 200 mg dwa razy na dobę [w większości 200 mg/ 2x dobę).</p>	<p>otrzymywało wcześniej inhibitor C5 (pacjenci z APPLY-PNH).</p> <p>Modele odpowiedzi pośredniej uznano za biologicznie wiarygodne i odpowiednio opisano dane przy użyciu wspólnej wartości EC50 zarówno dla pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora dopełniacza, jak i pacjentów, którzy obecnie otrzymują lub otrzymali wcześniej inhibitor C5.</p> <p>Oszacowane stężenie iptakopanu wymagane do osiągnięcia 90% maksymalnej odpowiedzi (EC 90) w zakresie LDH wyniosło 268 ng/ml (90% CI: 238, 302), niezależnie od wcześniejszego statusu leczenia inhibitorem C5. Oszacowana typowa wartość LDH po leczeniu iptakopanem przy ekspozycji $>EC 90$ wyniosła 237 U/l (90% CI: 224, 250) przy prawidłowym zakresie LDH (<250 U/l). Przy zastosowaniu iptakopanu w dawce 200 mg dwa razy na dobę największy odsetek pacjentów (86%) osiągnął LDH $\leq 1,5 \times$ GGN. Choć wyściowe poziomy LDH różniły się u pacjentów nieleczonych wcześniej lub leczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza, podobny odsetek tych pacjentów osiągnął LDH $\leq 1,5 \times$ GGN (odpowiednio 84% i 88%). Oszacowane EC 90 dla Hb ≥ 12 g/dL wyniosło 1968 ng/ml (90% CI 1661, 2333). Oczekiwano, że 89% wszystkich pacjentów osiągnie ekspozycję EC 90 podczas stosowania iptakopanu w dawce 200 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Oszacowana wartość Hb po leczeniu iptakopanem przy ekspozycji $>EC 90$ wyniosła 12,7 g/dL (90% CI 12,4; 13,0). Oczekiwano, że 70% pacjentów osiągnie normalizację Hb (≥ 12 g/dL) podczas stosowania iptakopanu w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Podobny odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej i pacjentów, którzy obecnie otrzymywali lub otrzymywali inhibitor C5, osiągnął Hb ≥ 12 g/dL (odpowiednio 71% i 68%).</p>
Risitano i wsp. 2022 [38]		
<p>Zależność dawka-ekspozycja-odpowiedź w zakresie biomarkerów i miary skuteczności iptakopanu, u pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią z lub bez jednoczesnego stosowania inhibitora C5</p>	<p>Uwzględniono dwa badania II fazy: NCT03439839 [58]-[61]* oraz NCT03896152 [24]-[27].</p> <p>Aby określić ilościowo związek ekspozycja-odpowiedź, minimalne stężenia iptakopanu (C_{trough}) skorelowano z poziomem LDH, Hb, fragmentami czynnika B, danymi z testu aktywności alternatywnego szlaku dopełniacza Wieslab®, odkładaniem się fragmentów C3 na czerwonych krwinkach i wielkością klonu PNH w populacji krwinek czerwonych przy użyciu modeli sigmoidalnego efektu maksymalnego (E_{max}). Analizy przeprowadzono po stosowaniu przez pacjentów iptakopanu w tej samej dawce przez 4 tygodnie.</p>	<p>Do analizy włączono ogółem 29 pacjentów z PNH z obu badań. Parametry farmakokinetyczne iptakopanu były zgodne z wcześniejszymi raportami z tych dwóch badań i były podobne w obu badanych populacjach. W zakresie dawek 25–200 mg dwa razy na dobę zwiększanie dawki powodowało mniej niż proporcjonalny wzrost ekspozycji, prawdopodobnie z powodu docelowego wiązania z występującym w osoczu czynnikiem B. Wiek i płeć nie wpływały znacząco na ekspozycję; wpływu pochodzenia etnicznego nie oceniono, ponieważ został on zaburzony przez populację objętą badaniem (15 z 16 pacjentów w badaniu NCT03439839 było rasy kaukaskiej; wszyscy pacjenci w badaniu NCT03896152 pochodzili z Azji). Oceniając poziom LDH, Hb, fragmenty czynnika B i dane z testu Wieslab®, 95% maksymalnej odpowiedzi osiągnięto przy C_{trough} >700 ng/ml, >650 ng/ml, >500 ng/ml i >750 ng/ml (EC₉₅), odpowiednio. Odkładanie C3 miało charakter jedynie informacyjny w NCT03439839; w badaniu NCT03896152 odkładanie się C3 było nieistotne na początku badania i przez całe badanie, ponieważ pacjenci nie otrzymywali wcześniej przeciwciał anti-C5. Całkowite zniesienie odkładania się C3 osiągnięto przy wszystkich poziomach dawek w NCT03439839 (C_{min} >600 ng/ml). W obu badaniach wielkość klonu PNH w populacji czerwonych krwinek wzrosła, ale nie</p>

Cel	Metody/uwzględnione badania	Wyniki
		zaobserwowano wyraźnej zależności od dawki. Uwzględniając zmienność między pacjentami w ekspozycji, iptakopan w dawce 200 mg dwa razy na dobę uznano za optymalny schemat umożliwiający osiągnięcie C _{min} >750 ng/ml u większości pacjentów.

C_{min} – stężenie minimalne; Hb- hemoglobina; GGN – górna granica normy; LDH – dehydrogenaza mleczanowa. * w badaniu iptakopan stosowano wraz z ekulizumabem, stąd zostało wykluczone z analizy klinicznej.

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych analiz zbiorczych wskazują że 200 mg dwa razy na dobę to dawka doustnego iptakopanu, która pozwala uzyskać normalizację LDH $\leq 1,5 \times$ GGN i stężenie hemoglobiny a ponadto zapewnia maksymalną kontrolę choroby poprzez hamowanie alternatywnego szlaku dopełniacza u największego odsetka pacjentów, niezależnie od wcześniejszego statusu leczenia inhibitorem C5. Zatem zasadne jest stosowanie takiego dawkowania iptakopanu zarówno u pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych inhibitorem C5.

Analiza Padmaja i wsp. 2023 [39]

Celem analizy było porównanie danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa pegcetakoplanu i iptakopanu, na podstawie randomizowanej części badań PEGASUS i APPLY-PNH. Badanie PEGASUS to randomizowane, otwarte badanie III fazy, kontrolowane aktywnym komparatorem, w którym oceniano efektywność pegcetakoplanu w porównaniu z ekulizumabem u pacjentów z PNH z Hb <10,5 g/dL pomimo leczenia ekulizumabem.

Do badania PEGASUS włączono 80 pacjentów, w tym 41 pacjentów w grupie leczonej pegcetakoplanem i 39 w grupie stosującej ekulizumab. Do badania APPLY-PNH włączono 97 pacjentów, z czego 62 w grupie leczonej iptakoplanem w porównaniu do 35 w standardowej terapii anty-C5. Większość cech wyjściowych pacjentów była podobna w obu badaniach. Średni wiek pacjentów w obu badaniach wynosił około 50 lat, a blisko 2/3 pacjentów w każdym badaniu stanowiły kobiety. W obu badaniach średni czas trwania wcześniejszej terapii inhibitorem C5 wynosił 3–4 lata. Ponad połowa pacjentów w obu badaniach wymagała transfuzji koncentratu czerwonych krwinek w poprzednich miesiącach poprzedzających włączenie. Wyjściowe średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 8–9 g/dL, dehydrogenazy mleczanowej 250–300 U/l, a średnia bezwzględna liczba retikulocytów 190–200 $\times 10^9/l$.

Tabela 72. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów uczestniczących w badaniach APPLY-PNH oraz PEGASUS jak również kluczowych wyników tych badań [39].

	Badanie APPLY-PNH			Badanie PEGASUS		
	Iptakopan	Inhibitor C5	Ogólnie	Pegcetakoplan	Ekulizumab	Ogólnie
Liczba pacjentów	62	35	97	41	39	80
Wiek, średnia [lata]	51,7	49,8	51	50,2	47,3	-
% kobiet	69,4	68,6	67	66	56	-

	Badanie APPLY-PNH			Badanie PEGASUS		
	Iptakopan	Inhibitor C5	Ogólnie	Pegcetakoplan	Ekulizumab	Ogólnie
Czas od diagnozy [lata]	11,9	13,6	12,5	6	9,7	-
Mediana czasu trwania wcześniejszej terapii inhibitorem C5	3,8	4,2	4	4,4	3,4	-
% pacjentów z transfuzjami	56,5	60	57,7	51	59	-
Wyjściowy poziom hemoglobiny [g/dL]	8,9	8,9	8,9	8,69	8,68	-
Wyjściowy poziom LDH [U/l]	269,1	272,7	270,4	257,5	308,6	-
Średnia bezwzględna liczba retikulocytów [$\times 10^9/l$]	193,2	190,6	192,3	217,5	216,2	-
Zmiana poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych	3,59	-0,04	<i>Superiority</i> +3,63	2,66	-0,03	<i>Superiority</i> +2,69
Brak transfuzji (%)	96,40%	26,10%	<i>Superiority</i> 57,8%	85%	15%	<i>Non-inferiority</i> 63 %
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów	-115,89	0,37	<i>Superiority</i> 116,26	-136	28	<i>Non-inferiority</i> -164%
Zmiana poziomu LDH względem wartości wyjściowych	0,96	0,98	Brak istotnych różnic 1,15%	-15	-10	Brak istotnych różnic -5,0
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowych	8,59	0,31	<i>Superiority</i> +8,29	9,2	-2,7	Nie testowano istotności 11,9
Przełomy hemolityczne (%)	3,20%	17,10%	Skorygowany roczny wskaźnik 0,10, lepszy	10%	23%	-

LDH – dehydrogenaza mleczanowa.

W obydwu badaniach wykazano przewagę w zmianie poziomu hemoglobiny w porównaniu z wartością wyjściową, wynoszącą +2,69 g/dL w badaniu PEGASUS przy wszystkich dostępnych danych niezależnie od zdarzeń związanych z transfuzją oraz +3,63 w badaniu APPLY-PNH. Obydwa badania wykazały równowagę lub przewagę iptakopan i pegcetakoplanu w zakresie braku transfuzji i zmian w liczbie retikulocytów. Co ciekawe, w obu badaniach zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej nie była istotna. W porównaniu z wartością wyjściową nasilenie zmęczenia w skali FACIT-F było niższe w badaniu APPLY-PNH w wyniku zastosowania iptakopan, ale nie było testowane w badaniu PEGASUS. W żadnym z badań nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń naczyniowych ani ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe. Przełom hemolityczny zgłoszono u 4 z 40 pacjentów w badaniu PEGASUS, co doprowadziło do przerwania leczenia u 3 pacjentów i 2 z 62 pacjentów w badaniu APPLY-PNH, jednak żaden z nich nie wymagał przerwania leczenia.

Podsumowując, w badaniach PEGASUS i APPLY-PNH wykazano, że u pacjentów z uporczywą niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorem C5, hamowanie dopełniacza pegcetakoplanem (inhibitorem C3) lub iptakopanem (inhibitorem czynnika B) w monoterapii powodowało znaczną poprawę stężenia hemoglobiny przy wyższym wskaźniku niezależności od transfuzji z kontrolą hemolizy zewnątrznaczyniowej, przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej bez poważnych infekcji. Badania te stanowią kolejny istotny postęp w leczeniu pacjentów z PNH. Konieczne są długoterminowe obserwacje dotyczące bezpieczeństwa i określenia lepszych sposobów leczenia przełomów hemolitycznych u pacjentów przyjmujących inhibitory proksymalnej części dopełniacza.

10. DYSKUSJA

Nocna napadowa hemoglobinuria stanowi rodzaj rzadkiej niedokrwistości hemolitycznej, która klinicznie manifestuje się hemolizą wewnątrznaczyniową, różnego stopnia niewydolnością szpiku oraz tendencją do żylną i tętniczą zakrzepicy [102].

Do częstych objawów związanych z chorobą u pacjentów niestosujących wcześniej terapii inhibitorami dopełniacza należą niedokrwistość, zmęczenie, występowanie przełomów hemolitycznych (tj. gwałtownych zaostrzeń niedokrwistości), zależność od transfuzji czerwonych krwinek oraz poważne niekorzystne zdarzenia naczyniowe, takie jak zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zwiększające ryzyko przedwczesnego zgonu [103]. Wielu pacjentów z PNH w dalszym ciągu doświadcza objawów choroby pomimo stosowania terapii inhibitorem C5, w tym nawet do 89,5% z nich utrzymuje się anemia [104]. Podobną tendencję zaobserwowano w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym pacjentów z PNH z USA, gdzie od 50% do 82% tych pacjentów nadal miało anemię [105]. Istotnym czynnikiem przyczyniającym się do utrzymującej się anemii w trakcie terapii inhibitorem C5 jest pojawienie się hemolizy zewnątrznaczyniowej, której doświadcza nawet około 50% pacjentów [106], [107]. W wyniku utrzymującej się niedokrwistości odpowiednio aż 52,2% i 26,3% pacjentów leczonych ekulizumabem i rawulizumabem w dalszym ciągu wymaga transfuzji krwinek czerwonych [104].

Pomimo zwiększenia liczby refundowanych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego B.96 dedykowanemu leczeniu PNH w ostatnich latach, wciąż istnieją niezaspokojone potrzeby pacjentów w tym obszarze, w tym potrzeba wdrażania nowych terapii, które kompleksowo kontrolowałyby hemolizę, umożliwiając normalizację poziomu hemoglobiny i uniezależnienie od transfuzji, przy jednocześnie dogodnej formie podania. Aktualnie refundowane inhibitory C5 – ekulizumab i rawulizumab, podawane są we wlewach dożylnych odpowiednio co 2 [99] lub 8 tygodni [100], a każda wizyta terapeutyczna trwa około 240–330 minut, co stanowi znaczne obciążenie dla pacjentów. Z kolei pegcetakoplan, podawany podskórną, dwa razy w tygodniu [101], jest refundowany jedynie w populacji pacjentów, u których wystąpiła obecność niedokrwistości, w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [97].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) iptakopanu (produkt leczniczy FABHALTA®, 200 mg kapsułki twarde) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje niedokrwistość hemolityczna. Wnioskowana populacja obejmuje zarówno chorych nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza jak również pacjentów, u których utrzymuje się hemoliza pomimo stosowania inhibitora C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu).

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie wnioskowanej interwencji w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.96 [94].

Omówienie jakości metodologicznej włączonych badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla wnioskowanej interwencji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, zidentyfikowano dwa badania rejestracyjne III fazy, stanowiące podstawę analizy klinicznej: randomizowane badanie o akronimie APPLY-PNH [1]-[13] oraz jednoramienne badanie o akronimie APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20]. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu APPLY-PNH [1]-[13] oceniono jako wysokie, przede wszystkim z uwagi na otwarty charakter badania, co było konieczne ze względu na różne drogi podawania i schematy leczenia porównywanych opcji terapeutycznych. Jednakże obiektywne punkty końcowe oparte na badaniach laboratoryjnych (poziom hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej) i kryteriach transfuzji określonych w protokole ograniczały potencjalne błędy systematyczne. Z kolei jakość metodologiczna badania APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20] została oceniona na 6/8 punktów w skali NICE, z uwagi na brak przedstawienia wyników w podgrupach oraz brak jednoznacznego stwierdzenia, że pacjenci byli kolejno włączani do badania.

W przypadku pozostałych zidentyfikowanych, dodatkowych, uzupełniających badań pierwotnych dla iptakopanu, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu randomizowanym II fazy NCT03896152 [24]-[27] oceniono jako wysokie, z uwagi na brak zaślepienia. W przypadku badań z grupą kontrolną Zhang i wsp. 2023 [29] oraz Ye i wsp. 2023 [30] na jakość metodologiczną oceniono jako średnią w skali NOS, a jednoramiennego badania De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23] na 6 punktów w skali NICE. Z kolei wiarygodność opisu pojedynczego przypadku Han i wsp. 2022 [28] oraz Füreder i wsp. 2024 [31] oceniono jako niską.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z kolei jakość przeglądów systematycznych bez meta-analizy Makam i wsp. 2024 [40] oraz Xu i wsp. 2024 [41] oceniono jako krytycznie niską.

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że zarówno w badaniach pierwotnych jak i opracowaniach wtórnych oceniano kluczowe punkty końcowe związane z analizowaną jednostką chorobową, takie jak: zmiana stężenia hemoglobiny, konieczność przeprowadzania transfuzji krwi, ryzyko występowania przełomów hemolitycznych i poważnych zdarzeń naczyniowych, zmianę poziomu dehydrogenazy mleczanowej, liczby retikulocytów czy poziomu bilirubiny. Dokonano ponadto oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, w szczególności w zakresie typowego dla rozpatrywanej jednostki chorobowej zmęczenia w skali FACIT-F. Analizowano ponadto profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, zarówno ogólny, tj. ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów, przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych jak i poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka ciężkich infekcji.

Omówienie zgodności populacji i interwencji z badań uwzględnionych w analizie z wnioskowanymi

W badaniu APPLY-PNH [1]-[13] uczestniczyli dorośli z PNH (rozmiar klonu w populacji erytrocytów $\geq 10\%$) i niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dL) pozostałą pomimo wcześniejszego leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) stosowanym w stałym schemacie dawkowania przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją [1]. Ponadto pacjenci nie mogli mieć poważnych chorób współistniejących, co w pełni odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem C5.

Do badania APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20] kwalifikowano dorosłych pacjentów z PNH (rozmiar klonu w populacji erytrocytów $\geq 10\%$) i niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dL), bez niewydolności szpiku kostnego, nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza, z poziomem dehydrogenazy mleczanowej powyżej 1,5x górnej granicy normy [1]. Wymagane było ponadto szczepienie przeciwko *Neisseria meningitidis* przed rozpoczęciem leczenia a także szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. U 12% pacjentów występowało poważne zdarzenia naczyniowe w przeszłości a średnie nasilenie zmęczenia wynosiło 32,8 punktu w skali FACIT-F co odpowiada umiarkowanemu nasileniu zmęczenia; podczas gdy wynik < 30 punktów oznacza poważne nasilenie zmęczenia. U wszystkich pacjentów, z wyjątkiem jednego, na początku badania występował co najmniej jeden objaw przedmiotowy lub podmiotowy związany z PNH. Najczęściej zgłaszanymi przedmiotowymi i podmiotowymi objawami na początku badania były hemoglobinuria (74,4%) oraz uczucie osłabienia lub zmęczenia (71,8%). Większość pacjentów miała łagodne lub umiarkowane objawy przedmiotowe i podmiotowe; jedyne zgłoszone poważne objawy przedmiotowe i podmiotowe u $\geq 10\%$ pacjentów to hemoglobinuria (15,0%) i zaburzenia erekcji (10,0%). Założenie te w wysokim stopniu odpowiadają wnioskowanemu wskazaniu [94]. W badaniach APPLY-PNH [1]-[13] oraz APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20] wymagana wielkość klonu PNH wynosiła $> 10\%$, a zatem mieści się w zakresie $> 1\%$, określonym w programie lekowym dla wszystkich refundowanych leków w

PNH. Należy zauważyć, że zarejestrowane wskazanie dla iptakopanu [42] nie precyzuje wymaganej wielkości klonu PNH.

Do badania II fazy NCT03896152 [24]-[27] kwalifikowano dorosłych pacjentów z aktywną PNH, z rozmiarem klonu $\geq 10\%$ w populacji erytrocytów i/lub granulocytów i poziomem dehydrogenazy mleczanowej $\geq 1,5x$ górnej granicy normy oraz stężeniem hemoglobiny < 105 g/l, nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza, co w wysokim stopniu odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego [94].

Z kolei w badaniu De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23] uczestniczyli głównie pacjenci, którzy ukończyli badania APPLY-PNH i APPOINT-PNH oraz badania II fazy. W referencji Füreder i wsp. 2024 [31] opisano pacjentkę z PNH, z niedokrwistością hemolityczną (wyjściowe stężenie hemoglobiny wynosiło 9,1 g/dL) pomimo stosowania rawulizumabu, natomiast w badaniach Zhang i wsp. 2023 [29] oraz Ye i wsp. 2023 [30] nie podano informacji na temat wcześniejszych terapii, poziomu hemoglobiny czy występowania objawów choroby u pacjentów z PNH.

Zatem na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uwzględniona w badaniach APPLY-PNH [1]-[13], APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20], De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23] oraz Füreder i wsp. 2024 [31] w bardzo wysokim stopniu odpowiada wnioskowanej populacji pacjentów, zdefiniowanej w ramach proponowanego programu lekowego [94], w badaniu NCT03896152 [24]-[27] w wysokim stopniu, natomiast stopień zgodności populacji z badań Zhang i wsp. 2023 [29] oraz Ye i wsp. 2023 [30] z populacją wnioskowaną był niejasny.

Zalecana dawka iptakopanu, zgodnie z ChPL FABHALTA® [42] i proponowanym programem lekowym wynosi 200 mg doustnie dwa razy na dobę [94]. Analogiczne dawkowanie wnioskowanej interwencji stosowano w badaniach APPLY-PNH [1]-[13], APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20], De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23], Füreder i wsp. 2024 [31] oraz Han i wsp. 2022 [28]. Z kolei w badaniu NCT03896152 [24]-[27] jedynie w grupie badanej II dawkowanie iptakopanu od 4 tygodnia terapii było zgodne z zarejestrowanym, natomiast w badaniach Zhang i wsp. 2023 [29] oraz Ye i wsp. 2023 [30] nie sprecyzowano dawkowania iptakopanu.

W związku z powyższym stwierdzono pełną zgodność interwencji w badaniach APPLY-PNH [1]-[13], APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20], De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23], Füreder i wsp. 2024 [31] oraz Han i wsp. 2022 [28] z założeniami proponowanego programu lekowego [94] i charakterystyką produktu leczniczego FABHALTA® [42]. W przypadku badań Zhang i wsp. 2023 [29] oraz Ye i wsp. 2023 [30] zgodność interwencji badanej z wnioskowaną oceniono jako niejasną.

W badaniu APPLY-PNH [1]-[13] zdecydowana większość pacjentów z grupie kontrolnej stosowała ekulizumab i rawulizumab w dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym (odpowiednio 900 mg i 3000-3600 mg) [99], [100].

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest bardzo wysokie, ze względu na bardzo wysoką reprezentatywność populacji jak i wysoką reprezentatywność interwencji (a także komparatorów).

Omówienie kluczowych wyników i wniosków z analizy klinicznej

W badaniach przedklinicznych wykazano, że iptakopan zapewnia bezpośrednie, odwracalne, o wysokim powinowactwie, selektywne hamowanie czynnika B i aktywacji dopełniacza zależnej od szlaku alternatywnego, prowadząc do zmniejszenia hemolizy erytrocytów klonu PNH. Działając na czynnik B, iptakopan hamuje tworzenie konwertazy C3 szlaku alternatywnego. Blokuje także amplifikację aktywacji C5 klasycznej i zależnej od szlaku lektynowego, chociaż nie wpływa na niezależną od amplifikacji aktywację dopełniacza za pośrednictwem tych szlaków, co może potencjalnie prowadzić do mniejszego ryzyka infekcji u przeszczepionych pacjentów w porównaniu z innymi inhibitorami proksymalnego dopełniacza [24].

W badaniach klinicznych III fazy wykazano, że doustna monoterapia iptakopanem skutkowałą klinicznie znaczącą poprawą poziomu hemoglobiny u pacjentów z PNH z utrzymującą się niedokrwistością pomimo stosowania inhibitorów C5 w badaniach APPLY-PNH [1]-[13] oraz u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia inhibitorem dopełniacza w badaniu APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20]. Około dwie trzecie pacjentów w obu badaniach osiągnęło prawidłowy lub zbliżony do prawidłowego poziom hemoglobiny, co pokazuje, że ustąpienie niedokrwistości w PNH jest możliwe przy hamowaniu proksymalnego dopełniacza. Tej odpowiedzi hematologicznej towarzyszyła prawie całkowita redukcja konieczności transfuzji krwi (koncentratu krwinek czerwonych) i klinicznie znaczące zmniejszenie zmęczenia zgłaszanego przez pacjentów. Co istotne, w wyniku terapii wnioskowaną interwencją, średnie 24-tygodniowe wyniki w skali FACIT-F w obu badaniach był podobne do tych odnotowanych w zdrowej populacji ogólnej w Stanach Zjednoczonych [1].

Ponadto niskie poziomy LDH w obu badaniach wskazywały, że leczenie iptakopanem pozwalało na uzyskanie redukcji końcowej hemolizy wewnątrznaczyniowej za pośrednictwem dopełniacza, z jedynie niewielkimi wahaniami obserwowanymi u pacjentów bezobjawowych. Iptakopan znosił także hemolizę zewnątrznaczyniową zależną od C3 u pacjentów leczonych inhibitorami C5 i nie powodował hemolizy zewnątrznaczyniowej u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora dopełniacza (odkrycie to jest poparte nieistotnymi wynikami w zakresie wielkości klonu PNH w populacji czerwonych krwinek

C3d+) powodując ponadto normalizację bezwzględnej liczby retikulocytów i poziomu bilirubiny u pacjentów w obu badaniach. Stopień przestrzegania zaleceń związanych ze stosowaniem iptakopanu był bardzo wysoki w obu badaniach.

Co istotne, w badaniu APPLY-PNH [1]-[13] wykazano, że zastosowanie iptakopanu jest skuteczniejsze w porównaniu z kontynuacją terapii ekulizumabem lub rawulizumabem, u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną pomimo leczenia inhibitorem C5. Wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej interwencji nad ekulizumabem lub rawulizumabem w zakresie wzrostu stężenia hemoglobiny, konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi, nasilenia zmęczenia, redukcji liczby retikulocytów i poziomu bilirubiny a także skorygowanego rocznego wskaźnika przełomów hemolitycznych. Ponadto klinicznie znaczące korzyści ze stosowania iptakopanu wykazane w 24-tygodniowym randomizowanym okresie leczenia utrzymywały się w 24-tygodniowej fazie przedłużonej (do 48 tygodnia). Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej inhibitory C5 (ekulizumab lub rawulizumab), którzy zmienili leczenie na iptakopan w 24-tygodniowej fazie przedłużonej, uzyskali podobne korzyści kliniczne.

Chociaż okres obserwacji w badaniach APPLY-PNH [1]-[13], APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20] był stosunkowo krótki (tj. do 48 tygodni wraz z fazami przedłużonymi), leczenie iptakopaniem było bezpieczne i żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie stosowania iptakopanu był łagodny do umiarkowanego ból głowy – należy zaznaczyć, że bóle głowy często występują na początku leczenia innymi inhibitorami dopełniacza [35], [36]. Podczas hamowania dopełniacza występuje zwiększone ryzyko infekcji wywołanych przez bakterie otoczkowe, co również jest typowe dla inhibitorów dopełniacza [99], [100], [101]. Kilka poważnych zdarzeń zakaźnych odnotowanych w obu badaniach miało związek ze stosowaniem iptakopanu i ustąpiło bez przerwania leczenia. W celu przeciwdziałania ryzyku ciężkich infekcji podczas stosowania inhibitorów dopełniacza, w tym iptakopanu niezbędne jest wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*; w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, - profilaktyka antybiotykowa do momentu zakończenia schematu szczepienia podstawowego. Co istotne, w celu zmaksymalizowania bezpieczeństwa terapii wykonanie ww. szczepień jest jednym z kryteriów kwalifikacji do terapii wszystkimi inhibitorami dopełniacza w ramach programu lekowego B.96 w Polsce [97], w tym zgodnie z założeniami zmodyfikowanego programu lekowego – również iptakopaniem [94].

Leczenie inhibitorem dopełniacza ma na celu zapobieganie zniszczeniu czerwonych krwinek PNH z niedoborem CD55 i CD59, ale powoduje intrygujący paradoks: odsetek czerwonych krwinek PNH raczej wzrasta niż maleje. Skuteczność iptakopanu wykazano u pacjentów, u których średnia całkowita wielkość klonu PNH w populacji czerwonych krwinek wynosiła około 90%. Ten wzrost liczby czerwonych krwinek PNH może narazić pacjentów na większe ryzyko istotnego klinicznie przełomu hemolitycznego,

co zaobserwowano w przypadku pegcetakoplanu. Jednakże tylko u dwóch pacjentów leczonych iptakopaniem w badaniu APPLY-PNH i u żadnego z pacjentów w badaniu APPOINT-PNH nie wystąpił kliniczny przełom hemolityczny i żaden pacjent nie przerwał leczenia iptakopaniem. Wydaje się, że częstość przełomów hemolitycznych w przypadku iptakopanu jest niska i niższa niż w przypadku pegcetakoplanu, co może sugerować, że iptakopan ma korzystniejszy profil farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny niż pegcetakoplan [1].

Co istotne, w badaniu APPLY-PNH [1]-[13] profil bezpieczeństwa iptakopanu jest ogólnie porównywalny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów C5 (ekulizumabu i rawulizumabu).

Wyniki pozostałych badań, w tym badania II fazy NCT03896152 [24]-[27], Zhang i wsp. 2023 [29], Ye i wsp. 2023 [30], Füreder i wsp. 2024 [31] oraz Han i wsp. 2022 [28] są spójne z wynikami badań III fazy, i potwierdzają wysoką skuteczność terapii iptakopaniem w populacji pacjentów z PNH. Wyniki analiz zbiorczych Risitano i wsp. 2023 [37] oraz Risitano i wsp. 2022 [38] potwierdzają ponadto, że 200 mg dwa razy na dobę to dawka doustnego iptakopanu, która pozwala uzyskać normalizację LDH $\leq 1,5 \times$ GGN i poprawić poziom hemoglobiny a ponadto zapewnia maksymalną kontrolę choroby poprzez hamowanie alternatywnego szlaku dopełniacza u największego odsetka pacjentów, niezależnie od wcześniejszego statusu leczenia inhibitorem C5. Wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych Makam i wsp. 2024 [40] oraz Xu i wsp. 2024 [41] są również spójne z wnioskami z niniejszej analizy klinicznej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie iptakopanu względem ekulizumabu i rawulizumabu, w populacji pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych inhibitorami C5, a także względem pegcetakoplanu w populacji pacjentów z PNH wcześniej leczonych inhibitorami C5 (ekulizumabem i/lub rawulizumabem), co stanowi ograniczenie analizy klinicznej. W związku z powyższym porównanie efektów stosowania wnioskowanej interwencji z ww. komparatorami omówiono na podstawie porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*; MAIC), dostarczonych przez Zamawiającego: Eversana 2024a [32] oraz Eversana 2024b [33].

Należy mieć na uwadze, że wyniki każdego porównania pośredniego są zawsze obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników. Jeżeli pomiędzy badaniami występuje heterogeniczność pod względem wyjściowej charakterystyki pacjenta i wiadomo, że cechy te modyfikują efekt leczenia w danym badaniu (modyfikatory efektu leczenia [TEM]), wówczas konwencjonalne porównanie pośrednie, metodą Buchera lub meta-analizy sieciowe, które nie uwzględniają różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy badaniami, mogą zafałszować uzyskane wyniki. W takich sytuacjach porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC), jest rekomendowane przez Jednostkę Wsparcia Decyzji (ang. *Decision Support Unit*; DSU) brytyjskiej agencji NICE w dokumencie wsparcia technicznego (ang.

Technical Support Document, TSD [32], [33], [108]. **Dlatego pomimo ograniczeń (omówionych szczegółowo w rozdziale 11) wyniki porównania MAIC stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące porównania wnioskowanej interwencji z terapiami alternatywnymi, stosowanymi w Polsce.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie drogi podania oraz satysfakcji z leczenia iptakopanem względem komparatorów

W przypadku dostępu do kilku opcji terapeutycznych, istotną rolę oprócz efektywności z punktu widzenia chorego odgrywa także droga podawania leku i czas między kolejnymi dawkami, a także możliwość podawania leku przez samego chorego [109]. Zarówno ekulizumab jak i rawulizumab podawane są drogą dożylną, w postaci wlewu wykonywanego w placówce medycznej odpowiednio co 2 lub 8 tygodni [99], [100]. Z kolei pegcetakoplan podawany jest w infuzji podskórnej, dwa razy na tydzień za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej. Leczenie pegcetakoplanem powinno rozpoczynać się pod nadzorem lekarza, a jedynie u pacjentów, którzy dobrze tolerowali leczenie podawane w doświadczonych ośrodkach medycznych, można rozważyć samodzielne podawanie i wykonywanie infuzji w warunkach domowych [101]. Z uwagi na fakt, że w Polsce jedynie kilkanaście ośrodków prowadzi taką terapię, dojazd na podanie leku jest czasochłonny, i wymaga angażowania osób trzecich/opiekunów pacjentów. Ponadto oczekiwanie na wyniki badań, na wlew czy samo podanie leku zajmuje nawet jeden dzień i wymaga organizacji czasu przez pacjentów, którzy czują, że terapia

wymagająca regularnego stawiania się w ośrodku ogranicza ich możliwości zawodowe i/lub plany życiowe, generując poczucie „uwiązania” [109].

W przeciwieństwie do komparatorów, iptakopan jest podawany doustnie, w postaci kapsułek twardych podawanych dwa razy na dobę.

Jak podkreślano w Raporcie „Sytuacja chorych na nocną napadową hemoglobinurię w Polsce” nieobciążające formy podania leku, np. w postaci tabletek doustnych, mogą wpłynąć na poprawę jakości życia chorych, umożliwić powrót do normalnej aktywności zawodowej i społecznej, oraz odciążyć ich opiekunów. Redukcja częstości wizyt związanych z podaniem leku przyniesie także korzyści dla płatnika publicznego poprzez obniżenie kosztów związanych z wizytami i podaniem leku, a także korzyści dla personelu medycznego, poprzez zmniejszenie jego obciążenia [109].

Wnioski te znajdują potwierdzenie w badaniu ankietowym De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23] przeprowadzonym wśród pacjentów z PNH leczonych iptakopanem, między innymi w badaniach III fazy. Chorzy zgłaszali, że podobała im się wygoda leczenia doustnego (81,8%), skuteczność leczenia (59,1%) oraz rzadsze wizyty u lekarza (36,4%). Podanie doustne było określane przez respondentów jako wygodne (81,8%), a schemat leczenia łatwy do przestrzegania (77,3%). Niektórym pacjentom nie podobał się częsty schemat leczenia w badaniu (31,8%). **Co znamienne, z grupy 18 zapytanych pacjentów wszyscy (100,0%) preferowali iptakopan w porównaniu z wcześniejszymi metodami leczenia PNH, w tym ekulizumabem i rawulizumabem [21].**

Podsumowując, wyniki badań pierwotnych oraz wyniki porównań pośrednich z komparatorami wskazują, że stosowanie terapii iptakopanem stanowi wysoce efektywną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością utrzymującą się pomimo stosowania inhibitorów C5, jak również w populacji osób wcześniej nieleczonych inhibitorami dopełniacza. Doustny sposób podawania wnioskowanej interwencji jest bardziej komfortowy dla pacjentów, w porównaniu z dożylnymi lub podskórnymi wlewami komparatorów.

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

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

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań pierwotnych uwzględniających porównanie iptakopanu względem komparatorów, w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych;
- brak badań pierwotnych uwzględniających porównanie iptakopanu względem pegcetakoplanu, w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami C5;
- brak dostępnych badań opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (poza jednym opisem przypadku) uwzględniających zastosowanie iptakopanu w analizowanej populacji, co wynika z relatywnie niedawnej rejestracji wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu;
- brak wyników długoterminowych badań (>2 lat) dotyczących zastosowania wnioskowanej interwencji.

Ograniczenia badania APPLY-PNH [1]-[13]:

- badanie otwarte;
- relatywnie niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, co wynika z faktu, że PNH to choroba rzadka;
- relatywnie krótki czas trwania fazy RCT (24 tygodnie), niemniej jednak po zakończeniu fazy RCT pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii iptakopanem przez kolejne 24 tygodnie w ramach otwartej fazy przedłużonej;
- głównym punktem końcowym był surogat (określony wzrost stężenia hemoglobiny), niemniej jednak zmiana poziomu hemoglobiny ma udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi;
- wyniki z otwartej fazy przedłużonej były dostępne jedynie na stronie rejestru badań klinicznych.

Ograniczenia badania APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20]:

- badanie jednoramienne;
- relatywnie niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, co wynika z faktu, że PNH to choroba rzadka;

- relatywnie krótki czas trwania głównej fazy badania, niemniej jednak po jej zakończeniu pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii iptakopanem przez kolejne 24 tygodnie w ramach otwartej fazy przedłużonej;
- głównym punktem końcowym był surogat (określony wzrost stężenia hemoglobiny), niemniej zmiana poziomu hemoglobiny ma udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi;
- wyniki z otwartej fazy przedłużonej były dostępne jedynie na stronie rejestru badań klinicznych.

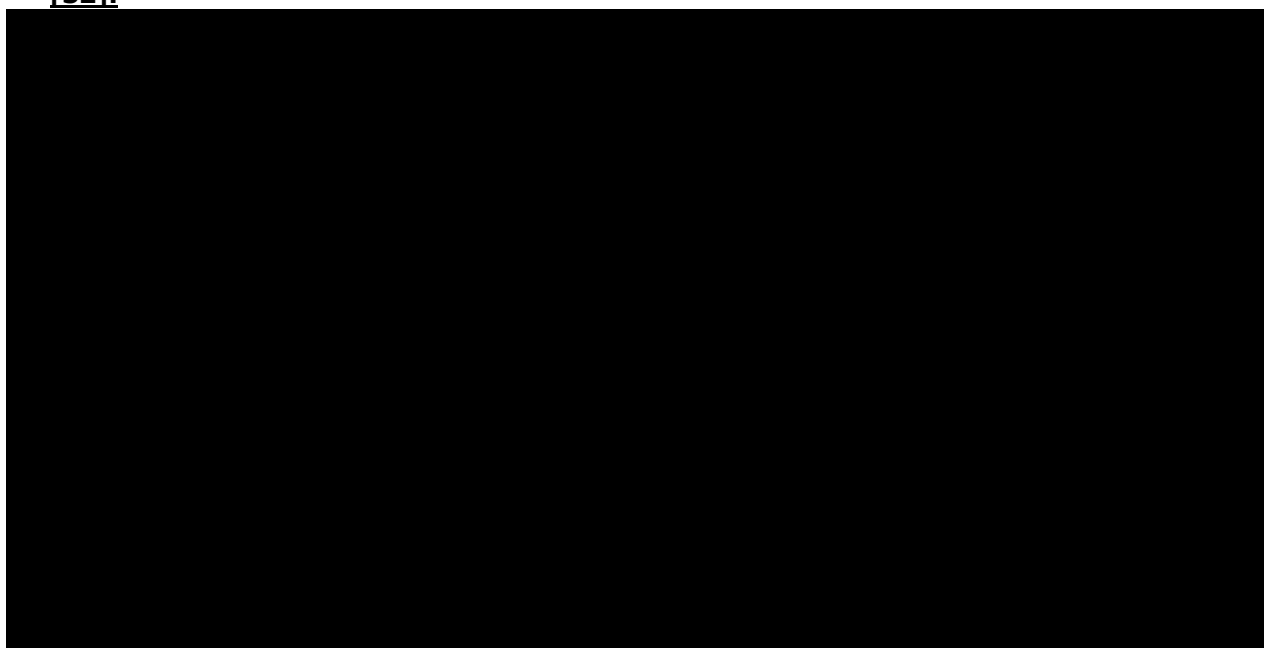
Ograniczenia badania De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23]:

- badanie jednoramienne, otwarte, będące w toku – dostępne jedynie częściowe wyniki dla 20 pacjentów, dotyczące jedynie satysfakcji z leczenia;
- brak charakterystyki wyjściowej pacjentów;
- w kryteriach włączenia/wykluczenia podanych na stronie rejestru badań klinicznych nie napisano wprost, że u pacjentów z PNH musiała wystąpić niedokrwistość hemolityczna, ale biorąc pod uwagę, że do badania rekrutowano osoby, które ukończyły badania II fazy oraz badania III fazy APPLY-PNH i APPOINT-PNH należy założyć, że wszyscy pacjenci mieli takie objawy, w momencie rozpoczęcia terapii iptakopanem.

Ograniczenia badania Füreder i wsp. 2024 [31]:

- opis pojedynczego przypadku pacjentki z PNH, z niedokrwistością pomimo leczenia rawulizumabem.

Ograniczenia porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) Eversana 2024a [32]:



Ograniczenia porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) Eversana 2024b

[33]:

Ograniczenia pozostałych badań dla iptakopanu:

- NCT03896152 [24]-[27]:
 - badanie II fazy, otwarte, którego celem było ustalenie odpowiedniego dawkowania iptakopanu – brak porównania z odpowiednimi komparatorami;
 - niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu;
 - brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji;
 - jedynie w grupie 2 dawkowanie iptakopanu od 4 tygodnia terapii było zgodne z zarejestrowanym;
 - badanie trwało łącznie około 2 lat, przy czym dostępne są wyniki jedynie z dwóch analiz pośrednich;
- Han i wsp. 2022 [28] – opis pojedynczego przypadku pacjentki leczonej iptakopaniem;
- Zhang i wsp. 2023 [29]:
 - badanie opisane jedynie na podstawie abstraktu,
 - brak danych na temat dawkowania zastosowanych leków i charakterystyki wyjściowej pacjentów;
 - ocena surogatowych punktów końcowych,
 - brak danych czy badanie było prospektywne czy retrospektywne;
- Ye i wsp. 2023 [30]:
 - badanie opisane jedynie na podstawie abstraktu;
 - brak danych na temat dawkowania zastosowanych leków i charakterystyki wyjściowej pacjentów;
 - brak danych czy badanie było prospektywne czy retrospektywne;
 - porównanie z nieodpowiednim komparatorem; część wyników przedstawiona łącznie dla obu leków.

Ograniczenia pozostałych opracowań wtórnych:

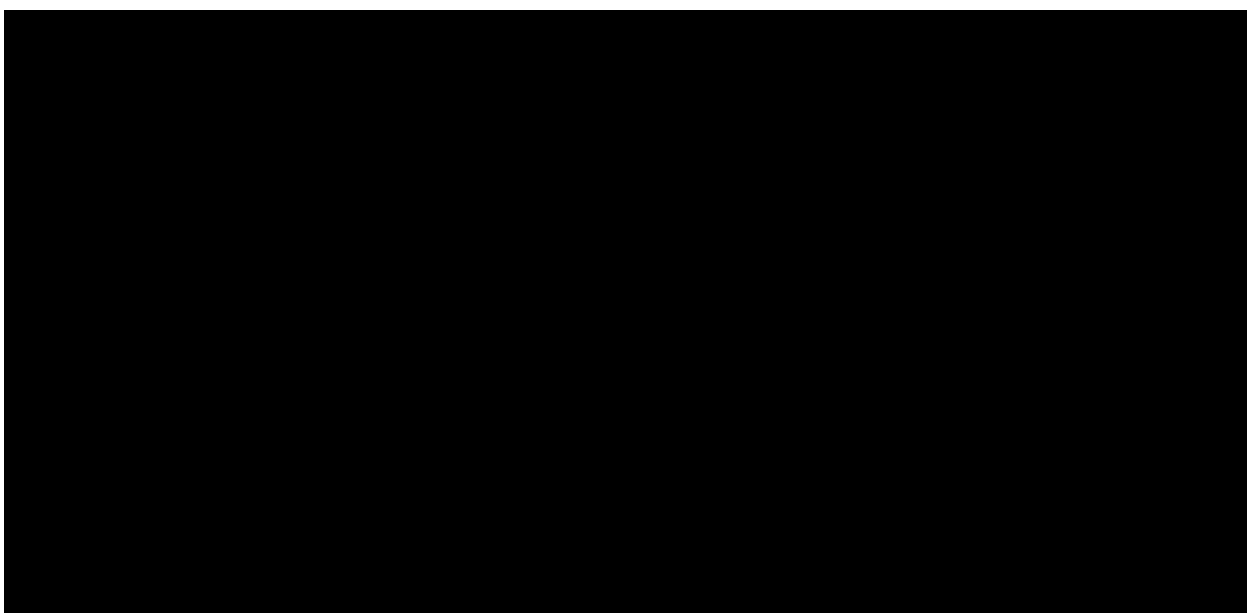
- analizy zbiorcze, nieoparte na przeglądzie systematycznym, opublikowane jedynie w postaci abstraktów: Risitano i wsp. 2023 [37] Risitano i wsp. 2022 [38], Padmaja i wsp. 2023 [39];
- w opracowaniach Risitano i wsp. 2023 [37] Risitano i wsp. 2022 [38] uwzględniono także część pacjentów, którzy stosowali iptakopan wraz z ekulizumabem.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Iptakopan jest pierwszym doustnym inhibitorem proksymalnego etapu aktywacji dopełniacza, którego działanie ukierunkowane jest na czynnik, B w celu selektywnego zahamowania alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza.

- II.** Stosowanie wnioskowanej interwencji w dorosłych populacji pacjentów z PNH, z niedokrwistością hemolityczną, wcześniej nieleczonych lub pomimo stosowania inhibitora C5, wiąże się ze znamieną poprawą wszystkich kluczowych parametrów hematologicznych, związanych z przebiegiem choroby, świadczących o redukcji nasilenia hemolizy wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej, co przekłada się na obniżenie ryzyka występowania przełomów hemolitycznych, możliwość uniezależnienia się od transfuzji krwi oraz poprawę jakości życia, mierzoną poprzez redukcję zmęczenia u pacjentów z PNH.

- III.** Wyniki porównań bezpośrednich wskazują, że zastosowanie iptakopanu jest skuteczniejsze w porównaniu z kontynuacją terapii ekulizumabem lub rawulizumabem, u pacjentów z niedokrwistością pomimo leczenia inhibitorem C5. Wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej interwencji nad ekulizumabem lub rawulizumabem w zakresie wzrostu stężenia hemoglobiny, konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi, nasilenia zmęczenia, redukcji liczby retikulocytów i poziomu bilirubiny, a także skorygowanego rocznego wskaźnika przełomów hemolitycznych. Ponadto klinicznie znaczące korzyści ze stosowania iptakopanu wykazane w 24-tygodniowym randomizowanym okresie leczenia utrzymywały się w 24-tygodniowej fazie przedłużonej (do 48 tygodnia).



- V.** Iptakopan jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie jego stosowania należały: zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy i biegunka. Z uwagi na ryzyko infekcji, przed zastosowaniem iptakopanu, wymagane są szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym, podobnie jak w przypadku innych inhibitorów dopełniacza (komparatorów).
- VI.** Doustna forma podania iptakopanu jest dogodna dla pacjentów i wymaga rzadszych wizyt w placówce służby zdrowia. Z uwagi na wygodę i łatwość stosowania chorzy preferują doustną formę podania iptakopanu w porównaniu z wcześniejszymi metodami leczenia PNH, w tym dożylnie podawanym ekulizumabem i rawulizumabem.

Podsumowując, refundacja analizowanej interwencji umożliwi pacjentom z PNH dostęp do kolejnej opcji terapeutycznej w leczeniu I linii jak i II linii, skuteczniejszej od aktualnie refundowanych inhibitorów dopełniacza, w dogodnej dla pacjenta doustnej formie podania.

13. BIBLIOGRAFIA

Badania pierwotne włączone

- [1] Peffault de Latour RP, Röth A, Kulasekararaj AG i wsp. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024;390(11):994-1008.
- [2] Risitano AM, Kulasekararaj A, Castro CMD i wsp. PH3 Study of efficacy and safety of iptacopan (Inp023), an oral complement factor b inhibitor, in pts with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia despite anti-c5 antibody treatment. *Hemasphere*, 2021, 5(SUPPL 2), 704.
- [3] Risitano AM, Kulasekararaj A, Roeth A i wsp. Factor B Inhibition with Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Sustained Long-Term Efficacy and Safety in Anti-C5-Treated Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia: final 48-Week Results from the Multicenter, Phase III APPLY-PNH Trial. *Blood*, 2023, 142, 571. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/571/502393/Factor-B-Inhibition-with-Oral-Iptacopan>
- [4] Peffault De Latour R, Kulasekararaj A, Scheinberg P i wsp. Clinical Breakthrough Hemolysis (BTH) during Monotherapy with the Oral Factor B Inhibitor Iptacopan Is Generally Not Severe and Managed without Treatment Discontinuation: 48-Week Data from the Phase III Apply-PNH and Appoint-PNH Trials in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood*, 2023, 142, 1338. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/1338/499271/Clinical-Breakthrough-Hemolysis-BTH-during>
- [5] Risitano AM, Roth A, Kulasekararaj A i wsp. Oral Iptacopan Monotherapy Increases Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Red Blood Cell Clone Size Via Control of Intra- and Extravascular Hemolysis in Anti-C5-Treated PNH Patients With Anemia. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 2023, 23, S360. [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(23\)01177-1/abstract](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(23)01177-1/abstract)
- [6] Roth A, Pefault De Latour R i wsp. Efficacy and safety of oral therapy with iptacopan compared to standard intravenous therapy with eculizumab or ravulizumab in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results of the randomized controlled open-label multicenter phase III study APPLY-PNH. *Oncology research and treatment*, 2023, 46, 42-44.
- [7] Risitano AM, Han B, Kulasekararaj A i wsp. Categorization of Hematological Responses to Oral Iptacopan Monotherapy in Anti-C5-Treated Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia in the Phase III APPLY-PNH Trial and Complement Inhibitor-Naïve Patients in the Phase III APPOINT-PNH Trial. *Blood*, 2023, 142, 4084. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/4084/500921/Categorization-of-Hematological-Responses-to-Oral>
- [8] Peffault de Latour R, Roeth A, Kulasekararaj A i wsp. Oral Monotherapy with Iptacopan, a Proximal Complement Inhibitor of Factor B, Has Superior Efficacy to Intravenous Terminal Complement Inhibition with Standard of Care Eculizumab or Ravulizumab and Favorable Safety in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia: results from the Randomized, Active-Comparator-Controlled, Open-Label, Multicenter, Phase III Apply-PNH Study. *Blood*, 2022, 140, 5-9. <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%202/LBA-2/493431/Oral-Monotherapy-with-Iptacopan-a-Proximal>
- [9] Risitano AM, de Castro CM, Han B i wsp. Patient-Reported Improvements in Fatigue and Health-Related Quality of Life in the Phase 3 Studies Apply-PNH and Appoint-PNH Evaluating the Use of Iptacopan in C5 Inhibitor-Treated and Treatment-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2023 142 Supplement 1 (487-). <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/487/504282/Patient-Reported-Improvements-in-Fatigue-and>
- [10] Risitano AM, Kulasekararaj A, De Castro CM i wsp. CT-118: PH3 Study of Efficacy and Safety of Iptacopan (LNP023), an Oral Complement Factor B Inhibitor, in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 2021, 21, S449-S450. [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(21\)01998-4/abstract](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(21)01998-4/abstract)
- [11] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019%E2%80%900004665%E2%80%90040%E2%80%90HU> (APPLY-PNH)
- [12] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004665-40/FR> (APPLY-PNH)

- [13] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558918> (APPLY-PNH)
- [14] Roth A, Risitano AM, Han B i wsp. Oral therapy with the complement factor B inhibitor iptacopan increases hemoglobin concentration and relieves fatigue symptoms in complement inhibitor-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Results of the singlearm, open-label, multicenter phase III APPOINT-PNH study. *Oncology Research and Treatment* 2023 46 Supplement 5 (45-).
- [15] Peffault de Latour R, Han B i wsp. Substantial Increases in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Red Blood Cell Clone Size With Oral Iptacopan Monotherapy Confirms Control of Hemolysis in Complement Inhibitor-Naive PNH Patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2023 23 Supplement 1 (S361-). [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(23\)01178-3/abstract](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(23)01178-3/abstract)
- [16] Peffault de Latour R, Han B i wsp. Substantial Increases in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Red Blood Cell Clone Size With Oral Iptacopan Monotherapy Confirms Control of Hemolysis in Complement Inhibitor-Naive PNH. *Hemasphere*. 2023 Aug; 7(Suppl): e033868c. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10430477/>
- [17] de Latour RP, Han B, Ueda Y i wsp. CT-121: Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Iptacopan (LNP023), an Oral Factor B Inhibitor, in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Naïve to Complement Inhibitor Therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021 21 Supplement 1 (S450-). [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(21\)01999-6/abstract](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(21)01999-6/abstract)
- [18] Latour RPD, Han B, Maciejewski i wsp. Phase 3 study of the efficacy and safety of iptacopan (Inp023), an oral factor b inhibitor, in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (pnh) naive to complement inhibitor therapy. *HemaSphere* 2021 5:SUPPL 2 (707-).
- [19] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003172-41/FR> (APPOINT-PNH)
- [20] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530> (APPOINT-PNH)
- [21] De Castro C, Scheinberg P, Han B i wsp. Patient Experience Interviews with a Novel Treatment Iptacopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*; 2023;142, Supplement 1 (7339-). <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/7339/504439/Patient-Experience-Interviews-with-a-Novel>
- [22] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747613> Roll-over Extension Program (REP)
- [23] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004385-19/LT>
- [24] 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.
- [25] Jang J-H, Wong LL, Ko B-S i wsp. 12-Month Analysis of a Phase 2 Study of Iptacopan (LNP023) Monotherapy for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*, 2021, 138, 2173. <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/2173/478397/12-Month-Analysis-of-a-Phase-2-Study-of-Iptacopan>
- [26] Jang JH, Wong L, Ko B-S i wsp. First-line treatment of PNH patients with Iptacopan leads to rapid and durable hemoglobin increase by controlling both intra- and extravascular hemolysis. *Hemasphere*, 2021, 5(SUPPL 2), 42. https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.eha/temp/eha21_abstract_bodies/201377.html.pdf
- [27] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896152>
- [28] Han B, Ji J, Zhang B i wsp. The first successful expanded compassionate use of Iptacopan in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. 2022;101(11):2537-2539.
- [29] Zhang M, Wang X, Yang C i wsp. The Change of Complement Deposition after Complement Inhibitor Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients. *Blood* 2023 142 Supplement 1 (1350-). <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/1350/503432/The-Change-of-Complement-Deposition-after>
- [30] Ye L, Zhao X, Jing L i wsp. The Role of Red Blood Cell Lifespan Testing in the Evaluation of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*; 2023: 142, Supplement 1 (5652-) <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/5652/506200/The-Role-of-Red-Blood-Cell-Lifespan-Testing-in-the>

- [31] Füreder W, Thalhammer R, Valent P. Resolution of extravascular hemolysis with oral iptacopan monotherapy in a patient with treatment experienced paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Wien Klin Wochenschr. 2024 Jul 1. doi: 10.1007/s00508-024-02390-w. Online ahead of print.

Opracowania wtórne włączone

- [34] Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L i wsp. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2019; 133 (6): 530-539. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367644/>
- [35] Hillmen P, Young NS, Schubert J i wsp. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. New England Journal of Medicine 2006, 355 (12): 1233-1243.
- [36] Hillmen P, Szer J, Weitz i wsp. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2021; 384 (11): 1028-1037.
- [37] Risitano AM, Peffault De Latour R i wsp. Exposure-Response Relationships between the Complement Factor B Inhibitor Iptacopan and Lactate Dehydrogenase (LDH) and Hemoglobin (Hb) in Patients (Pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Blood 2023 142 Supplement 1 (5643-). <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/5643/500737/Exposure-Response-Relationships-between-the>
- [38] Risitano A, Peffault de Latour R, Yap ES i wsp. Dose-Exposure-Response Relationships of Biomarkers and Efficacy Measures with Iptacopan, a Complement Factor B Inhibitor, in Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) with or without Concomitant Anti-C5 Therapy. Blood 2022 140 Supplement 1 (5803-5804). <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/5803/492691/Dose-Exposure-Response-Relationships-of-Biomarkers>
- [39] Padmaja Veeramreddy, Srinivasa Reddy Sanikommu. Efficacy and Safety of Single Agent Proximal Complement Inhibitors in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients with Residual Anemia Despite of Adequate Terminal Complement Inhibitor Use. Blood, 2023, 142, 5650. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/5650/501228/Efficacy-and-Safety-of-Single-Agent-Proximal>
- [40] Makam AN, Suh K, Fahim SM i wsp. Iptacopan and Danicopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, March 13, 2024. https://icer.org/wp-content/uploads/2024/03/PNH_Final-Report_For-Publication_03132024.pdf.
- [41] Xu B, Kang B, Chen J i wsp. Factor B inhibitor iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Rev 2024 Jul;66:101210. doi: 10.1016/j.blre.2024.101210. Epub 2024 May 25.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

- [42] ChPL FABHALTA https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/FABHALTA-epar-product-information_pl.pdf
- [43] EPAR https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/FABHALTA-epar-medicine-overview_pl.pdf
- [44] RMP https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/FABHALTA-epar-risk-management-plan_en.pdf
- [45] FDA ulotka dla pacjentów https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/218276s000lbl.pdf

Badania w toku

- [46] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05630001> (APPULSE)
- [47] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222412> Managed Access Programs (MAPs)
- [48] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06411626>

Badania pierwotne wykluczone

- [49] Wong E, Nester C, Cavero i wsp. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2023;8(12):2754-2764.
- [50] Schmouder R, Junge G, Nidamarthy PK, Kulmatycki K. PHARMACOKINETICS OF SINGLE DOSES OF IPTACOPAN. *American journal of kidney diseases*, 2023, 81(4), S97-S98.
- [51] Schmouder R, Junge G, Milojevic J i wsp. SINGLE DOSES OF IPTACOPAN TREATMENT QUICKLY DECREASES PLASMA COMPLEMENT BB LEVELS. *American journal of kidney diseases*, 2023, 81(4), S98.
- [52] Schmouder R, Kaetterer N, KKulmatycki K, Prasanna Kumar Nidamarthy; A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Single High Doses of Iptacopan. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 2723.
- [53] Schmouder R, Junge G, Nidamarthy P, Kulmatycki K. JAPANESE AND WHITES SHARE SIMILAR IPTACOPAN PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS. *Nephrology dialysis transplantation*, 2023, 38, i400-i401.
- [54] Schmouder R, Junge G, Nidamarthy P, Kulmatycki K, #3278 HUMAN PHARMACOKINETICS OF MULTIPLE, STEADY-STATE DOSING OF IPTACOPAN, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 38, Issue Supplement_1, June 2023
- [55] Baltcheva I, Bartels C, Valentin MA i wsp. Exposure-Response Relationships between the Factor B Inhibitor Iptacopan and Complement Biomarkers in Healthy Volunteers and Patients (Pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), C3 Glomerulopathy (C3G) or IgA Nephropathy (IgAN). *Blood* 2023 142 Supplement 1 (5640-).
- [56] Schmouder R, Lestini G, Bartels C i wsp. EFFECT OF RENAL IMPAIRMENT ON IPTACOPAN PHARMACOKINETICS. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023 38 Supplement 1 (i396-).
- [57] Sessler I, Webb N, Lustenberger P i wsp. Development of a coated mini-tablet formulation for iptacopan and evaluating the acceptability, swallowability and palatability of multiple mini-tablets in young children. *Pediatric Nephrology* 2023 38:7 (2407-2408).
- [58] Risitano AM, Röth A, Soret J i wsp. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol.* 2021; 8: e344-e354.
- [59] Risitano AM, Roth A, Soret J i wsp. LNP023-a new oral complement factor-B inhibitor normalizes hemoglobin in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with poor response to eculizumab, both as add-on and monotherapy. *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (32-33).
- [60] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439839>
- [61] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000888-33/DE>
- [62] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842486> (APPEX) External Control Arm Study for Iptacopan Use in Anti-C5 naïve Patients
- [63] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02534909>
- [64] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005338-74/CZ>
- [65] Marano L, Ricci P, Frieri C i wsp. Complement Biomarkers for Tracking Breakthrough Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients Treated with Last-Generation Complement Inhibitors. *Blood* 2022 140 Supplement 1 (5797-5798). <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/5797/492694/Complement-Biomarkers-for-Tracking-Breakthrough>

Opracowania wtórne wykluczone

- [66] Syed YY. Iptacopan: First Approval. *Drugs.* 2024 Mar 22. doi: 10.1007/s40265-024-02009-4.
- [67] Fattizzo B, Motta I. Rise of the planet of rare anemias: An update on emerging treatment strategies. *Front Med (Lausanne).* 2023;9:1097426.
- [68] Szlendak U, Budziszewska B, Spsychalska J i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(6):16271.
- [69] Mastellos DC, Reis ES, Yancopoulou D i wsp. Expanding Complement Therapeutics for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Semin Hematol.* 2018;55(3):167-175.
- [70] Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN i wsp. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *Journal of Blood Medicine* 2022 13 (327-335).

- [71] Syed S, Khan R, Khurram F i wsp. Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction. *SAGE Open Med.* 2023; 11: 20503121231181267.
- [72] Syed S, Khan R, Khurram F i wsp. Treatment of Eculizumab Refractory Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review about Current Treatment Options and Future Direction. *American Journal of Hematology* 2022 97 Supplement 3 (S36-S37).
- [73] Lee J, Lee H, Kim S, Suh HS. Efficacy of complement inhibitors for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Hematol.* 2023;14:20406207231216080.
- [74] Bodó I, Amine I, Boban A, i wsp. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. *Adv Ther.* 2023;40(6):2752-2772.
- [75] Peixoto VP, Prudêncio C, Vieira M. Exploring treatment strategies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an overview of registered clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2024 May 16:1-11. doi: 10.1080/03007995.2024.2354533. Online ahead of print.

Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [76] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/> (sierpień 2024)
- [77] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [78] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. 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://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analzy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (sierpień 2024)
- [79] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [80] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis.* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [81] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [82] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [83] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [84] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [85] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla iptakopanu (FABHALTA) w leczeniu PNH opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [86] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [87] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>. (sierpień 2024).
- [88] Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH i wsp. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.* 2022 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
- [89] 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.

- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] Sahin F, Akay OM, Ayer M i wsp. Pesp PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines, *Am J Blood Res* 2016, 6 (2): 19-27.
- [93] Piekarska A, Lewandowski K. Nocna napadowa hemoglobinuria — aktualny stan wiedzy, diagnostyka, dostępne terapie i perspektywy na przyszłość. *Hematologia* 2020, 11(1): 30–44.
- [94] Propozycja zmodyfikowanego o zapisy dla iptakopanu programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)”.
- [95] 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
- [96] 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
- [97] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> oraz sprostowanie <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (sierpień 2024)
- [98] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003;
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
- [99] ChPL Soliris https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf
- [100] ChPL Ultomiris https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf
- [101] ChPL Aspaveli https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_pl.pdf
- [102] Boguradzki P, Hoffman A. Nocna napadowa hemoglobinuria – od teorii do praktyki klinicznej. *Onkologia po Dyplomie*, 2017; 05. <https://podyplomie.pl/onkologia/28778,nocna-napadowa-hemoglobinuria-od-teorii-do-praktyki-klinicznej>
- [103] Schrezenmeier H, Röth 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.
- [104] Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M i wsp. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors: clinical outcomes and medical encounters from the patient perspective. *Hematology* 2022; 27 (1): 1140-1151. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2022.2127630>
- [105] Fishman J, Kuranz S, Yeh MM i wsp. Changes in Hematologic Lab Measures Observed in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with C5 Inhibitors, Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US Based EMR Network. *Hematology Reports* 2023;15 (2): 266-282.
- [106] Shammo JM, Mitchell RL, Ogborn K i wsp. Path to Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Results of an Exploratory Study Conducted By the Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome International Foundation and the National Organization for Rare Disorders Utilizing an Internet-Based Survey. *Blood* 2015;126 (23): 3264. <https://ashpublications.org/blood/article/126/23/3264/91196/Path-to-Diagnosis-of-Paroxysmal-Nocturnal>
- [107] 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. *Frontiers in immunology* 2019; 10 1157.

- [108] Phillippo D, Ades T, Dias S i wsp. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). NICE Decision Support 2016. Unit.https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FINAL.pdf
- [109] Modern Healthcare Institute. Raport. Sytuacja chorych na nocną napadową hemoglobinurię w Polsce. Warszawa, 2023.
- [110] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014 Oct;124(18):2804-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215311/>
- [111] Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI i wsp. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. Eur J Haematol. 2018 Jul;101(1):3-11.
- [112] Portal Orphanet [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=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?Ing=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)

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań pierwotnych i opracowań wtórnych do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.....	26
Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla wnioskowanej interwencji, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na sierpień 2024) [97].....	39
Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania iptakopanu (produktu leczniczego FABHALTA®), stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną.....	42
Tabela 4. Opis metodyki badania APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20].....	47
Tabela 5. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL, względem wartości wyjściowych [1], [14], [15], [16], [19], [20]....	49
Tabela 6. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5; pacjenci, którzy uzyskali stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dL [1], [14], [15], [16], [19], [20].....	50
Tabela 7. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych [1], [14], [15], [16], [19], [20].....	51
Tabela 8. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5; brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi [1], [14], [15], [16], [19], [20].....	52
Tabela 9. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F [1], [14], [15], [16], [19], [20].....	53
Tabela 10. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – uzyskanie klinicznej istotnie poprawy jakości życia i zmęczenia [9].....	55
Tabela 11. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów [1], [15], [16], [19], [20].....	55
Tabela 12. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [1], [14], [15], [16], [19], [20].....	56
Tabela 13. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana poziomu bilirubiny całkowitej [1].....	56
Tabela 14. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana wielkości klonu PNH [1], [15], [16].....	57
Tabela 15. Skuteczność iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe [1], [19], [20].....	57
Tabela 16. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – pacjenci, którzy uzyskali poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie wyjściowo i w 24 tygodniu terapii [7].	58
Tabela 17. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – odpowiedź na leczenie w fazie przedłużonej (do 336 dnia) [19], [20].....	59
Tabela 18. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi w fazie przedłużonej (od 14 do 336 dnia terapii) [19], [20].	59
Tabela 19. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana stężenie hemoglobiny względem wartości wyjściowej w fazie przedłużonej (w 336 dniu badania) [19], [20].....	59

Tabela 20. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F w fazie przedłużonej (w 336 dniu badania) [19], [20].	60
Tabela 21. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe w fazie przedłużonej (do 336 dnia badania) [19], [20].	60
Tabela 22. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów w fazie przedłużonej (do dnia 336 badania) [19], [20].	60
Tabela 23. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 – zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w fazie przedłużonej (do 336 dnia badania) [19], [20].	61
Tabela 24. Ogólny profil bezpieczeństwa iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 [1].	61
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 - poszczególne zdarzenia niepożądane notowane najczęściej (u $\geq 5\%$ pacjentów) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane [1], [14], [15], [16].	62
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 - poszczególne zdarzenia niepożądane notowane najczęściej (u $\geq 5\%$ pacjentów) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w fazie przedłużonej, do 48 tygodnia terapii [19], [20].	63
Tabela 27. Opis metodyki badania APPLY-PNH [1]-[13].	64
Tabela 28. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL, względem wartości wyjściowych [1], [5], [6], [8], [12], [13].	67
Tabela 29. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – pacjenci, którzy uzyskali stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dL [1], [5], [6], [8], [12], [13].	68
Tabela 30. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych [1], [5], [6], [8], [12], [13].	69
Tabela 31. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi [1], [8], [12], [13].	70
Tabela 32. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F [1], [5], [8], [12], [13].	72
Tabela 33. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – uzyskanie klinicznej istotnie poprawy jakości życia i zmęczenia [9].	73
Tabela 34. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana liczby retikulocytów [1], [5], [8], [12], [13].	74
Tabela 35. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [1], [8], [12], [13].	75
Tabela 36. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana poziomu bilirubiny całkowitej [1].	75
Tabela 37. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana wielkości klonu PNH [1].	76
Tabela 38. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe [1], [5], [8], [12], [13].	77

Tabela 39. Skuteczność iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – pacjenci, którzy uzyskali poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii [7].	78
Tabela 40. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – odpowiedź na leczenie w fazie przedłużonej (do 48 tygodni) [12], [13].	79
Tabela 41. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – brak konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi w fazie przedłużonej [3], [12], [13].	79
Tabela 42. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana stężenie hemoglobiny względem wartości wyjściowej w fazie przedłużonej (w 336 dniu) [3], [12], [13].	80
Tabela 43. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F w fazie przedłużonej (w 336 dniu badania) [3], [12], [13].	80
Tabela 44. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – przełomy hemolityczne i poważne zdarzenia naczyniowe w fazie przedłużonej (do 336 dnia) [4], [12], [13].	81
Tabela 45. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana liczby retikulocytów w fazie przedłużonej (do dnia 336) [3], [12], [13].	81
Tabela 46. Skuteczność iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 – zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w fazie przedłużonej (do 336 dnia) [12], [13].	82
Tabela 47. Ogólny profil bezpieczeństwa iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 [1], [12], [13].	83
Tabela 48. Profil bezpieczeństwa iptakopanu w porównaniu z inhibitorami C5, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 - poszczególne zdarzenia niepożądane notowane najczęściej (u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane [1], [8], [12], [13].	83
Tabela 49. Profil bezpieczeństwa iptakopanu, w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, wcześniej leczonymi inhibitorami C5 - poszczególne zdarzenia niepożądane notowane najczęściej (u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane – wyniki z całego badania (w tym fazy przedłużonej) [12], [13].	87
Tabela 50. Podsumowanie preferencji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią dotyczących leczenia [21].	89
Tabela 51. Podsumowanie satysfakcji z leczenia iptakopaniem u dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [21].	90
Tabela 52. Metody szerokiego przeglądu systematycznego, na podstawie którego wyselekcjonowano badania do porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) opisanego w referencjach Eversana 2024a [32] oraz Eversana 2024b [33].	91
Tabela 53. Przyczyny włączenia/wykluczenia poszczególnych badań z porównania pośredniego, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych wcześniej inhibitorem C5 [33].	93
Tabela 54. Porównanie charakterystyk badań APPOINT-PNH, Study 301 oraz TRIUMPH [33].	95
Tabela 55. Porównanie kryteriów kwalifikacji do badań APPOINT-PNH i Study 301 [33].	96
Tabela 56. Porównanie kryteriów kwalifikacji do badań APPOINT-PNH i TRIUMPH [33].	97
Tabela 57. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań APPOINT-PNH, Study 301 i TRIUMPH [33].	98
Tabela 58. Zastosowane podejście do oceny efektów leczenia w porównaniu pośrednim z APPOINT-PNH [33].	101
Tabela 59. Porównanie charakterystyki wyjściowej iptakopanu (APPOINT-PNH) z rawulizumabem i ekulizumabem (Study 301), przed i po dopasowaniu [33].	104
Tabela 60. Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) iptakopanu z ekulizumabem i rawulizumabem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych wcześniej inhibitorem C5 - analiza główna z uwzględnieniem badań APPOINT-PNH i Study 301 [33].	105
Tabela 61. Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) iptakopanu z ekulizumabem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych wcześniej inhibitorem C5 – analiza wrażliwości z uwzględnieniem badań APPOINT-PNH i TRIUMPH [33].	106
Tabela 62. Porównanie charakterystyk badań APPLY-PNH i PEGASUS [32].	108

Tabela 63. Porównanie kryteriów kwalifikacji do badań APPLY-PNH i PEGASUS [32].	110
Tabela 64. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z badań APPLY-PNH i PEGASUS [32].	111
Tabela 65. Definicje ocenianych punktów końcowych (po jak najściślejszym dostosowaniu do definicji z badania PEGASUS) stosowanych w porównaniu pośrednim [32].	112
Tabela 66. Zastosowane podejście do oceny efektów leczenia w porównaniu pośrednim z APPLY-PNH [32].	115
Tabela 67. Porównanie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania dla iptakopanu (APPLY-PNH) i pegcetakoplanu (PEGASUS) dla oryginalnych scenariuszy niedopasowanych i nieskorygowanych, dopasowanych i nieskorygowanych [†] oraz dopasowanych i skorygowanych (analiza podstawowa –base case MAIC*) [32].	117
Tabela 68. Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) iptakopanu z pegcetakoplanem, w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z hemolizą pomimo terapii inhibitorem C5 [32].	120
Tabela 69. Zestawienie kluczowych informacji o metodyce dodatkowych badań dotyczących zastosowania iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.	125
Tabela 70. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowanie iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.	129
Tabela 71. Metody przeprowadzenia oraz wyniki analiz zbiorczych Risitano i wsp. 2022/2023 [37]-[38].	131
Tabela 72. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów uczestniczących w badaniach APPLY-PNH oraz PEGASUS jak również kluczowych wyników tych badań [39].	133
Tabela 72. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.	166
Tabela 73. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla iptakopanu stosowanego w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> (8.08.2024 roku).	167
Tabela 74. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania iptakopanu w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 8.08.2024 roku).	168
Tabela 75. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	171
Tabela 76. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania iptakopanu, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną.	173
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania APPLY-PNH [1]-[13] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1]).	188
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1]).	190
Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania NCT03896152 [24]-[27], na podstawie danych z referencji [24].	191
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z referencji Han i wsp. 2022 [28].	192
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentki z referencji Füreder i wsp. 2024 [31].	192
Tabela 81. Analiza wyników i wniosków z badań dodatkowych dla iptakopanu, stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.	194
Tabela 82. Skuteczność kliniczna iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza – dane zbierane do 12 tygodnia terapii [24], [26], [27].	195
Tabela 83. Profil bezpieczeństwa iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza – dane zbierane do kwietnia 2020 roku [24], [27].	197
Tabela 80. Wyniki wyjściowe (baseline) i uzyskane w trakcie terapii iptakopenem u pacjentki z referencji Füreder i wsp. 2024 [31].	201
Tabela 84. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.	203
Tabela 85. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem FABHALTA® (iptakopan) [39].	208

Tabela 85. Ryzyka uznane jako nieistotne podczas stosowania iptakopanu [45].	215
Tabela 85. Ryzyka zidentyfikowane jako istotne podczas stosowania iptakopanu [45].	215
Tabela 85. Ważne potencjalne ryzyka podczas stosowania iptakopanu [45].	216
Tabela 85. Brakujące dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania iptakopanu [45].	216
Tabela 86. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie APPLY-PNH [1]-[13].	217
Tabela 87. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie Study 301 [33].	217
Tabela 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TRIUMPH [34].	218
Tabela 89. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie PEGASUS [35].	218
Tabela 90. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT03896152 [24]-[27].	219
Tabela 91. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	220
Tabela 92. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	221
Tabela 93. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	221
Tabela 94. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	224
Tabela 95. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	225
Tabela 96. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [70].	225
Tabela 97. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[80].	226
Tabela 98. Formularz ekstrakcji danych z badań.	228

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa iptakopanu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. 170

Spis rysunków

Rysunek 1. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopanem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5), u których wystąpił wzrost poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL w porównaniu z wartością wyjściową między 126 a 168 dniem, przy braku transfuzji krwinek czerwonych między 14 a 168 dniem badania [1].	50
Rysunek 2. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopanem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5), u których poziom hemoglobiny wynosił co najmniej 12 g/dL między 126. a 168. dniem badania, przy braku transfuzji krwinek czerwonych między 14. a 168. dniem [1].	51
Rysunek 3. Średni poziom hemoglobiny u pacjentów leczonych iptakopanem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5), niezależnie od transfuzji krwinek czerwonych, od wartości początkowej do 24. tygodnia. Uwzględniono dane od pacjentów po przetoczeniu krwinek czerwonych. Linia przerywana wskazuje poziom hemoglobiny wynoszący 12 g/dL [1]; wartości podane jako średnia (SE).	52
Rysunek 4. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopanem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5), którzy nie otrzymali transfuzji krwinek czerwonych lub nie spełniali kryteriów transfuzji krwinek czerwonych (poziom hemoglobiny ≤ 9 g/dL [≤ 8 g/dL w przypadku pacjentów w Chinach] z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi [lub obydwoma] o na tyle poważnym nasileniu, że uzasadnia to transfuzję krwinek czerwonych lub ≤ 7 g/dL [≤ 6 g/dL dla pacjentów w Chinach] niezależnie od obecności objawów klinicznych [lub obu]) pomiędzy 14. a 168. dniem.	53
Rysunek 5. Średni wynik w skali Oceny Funkcjonalnej Terapii Chorób Przewlekłych – zmęczenia (FACIT-F) od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w grupie leczonej iptakopanem (wcześniej niestosujących inhibitorów C5). Średni wynik FACIT-Fatigue wzrósł po leczeniu iptakopanem w 1. tygodniu, osiągnął plateau w 12. tygodniu i osiągnął średni wynik odnotowywany w zdrowej ogólnej populacji USA (wynoszący 43,6, i oznaczony linią przerywaną) [1].	54

Rysunek 6. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopanem względem chorych stosujących inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab), u których wystąpił wzrost poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL w porównaniu z wartością wyjściową między 126 a 168 dniem, przy braku transfuzji krwinek czerwonych między 14 a 168 dniem badania [1].	68
Rysunek 7. Szacunkowy odsetek pacjentów leczonych iptakopanem względem chorych stosujących inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab), u których poziom hemoglobiny wynosił co najmniej 12 g/dL między 126. a 168. dniem, przy braku transfuzji krwinek czerwonych między 14. a 168. dniem badania [1].	69
Rysunek 8. Średni poziom hemoglobiny u pacjentów leczonych iptakopanem względem chorych stosujących inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab), niezależnie od transfuzji krwinek czerwonych, od wartości początkowej do 24. tygodnia w obu grupach. Uwzględniono dane od pacjentów po przetoczeniu krwinek czerwonych. Linia przerywana wskazuje poziom hemoglobiny wynoszący 12 g/dL, co stanowiło próg spełnienia jednego z dwóch głównych punktów końcowych (bez transfuzji krwinek czerwonych między dniami 14 a 168). Średni poziom hemoglobiny u pacjentów przyjmujących iptakopan wzrósł do ponad 12 g na decylitr w 4. tygodniu i utrzymywał się na tym poziomie przez cały okres badania [1].	70
Rysunek 9. Szacunkowy odsetek pacjentów którzy nie otrzymali transfuzji krwinek czerwonych lub nie spełniali kryteriów transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy 14. a 168 dniem badania w grupie leczonej iptakopanem względem chorych stosujących inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab). Trzech z 62 pacjentów w grupie iptakopanu i 21 z 35 pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało transfuzję lub spełniło kryteria transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy 14. a 168. dniem badania. Szacunkowe proporcje obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej z korektą dla wyjściowych współzmiennych [1].	71
Rysunek 10. Średni wynik w skali Oceny Funkcjonalnej Terapii Chorób Przewlekłych – zmęczenia (FACIT-F) od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w grupie leczonej iptakopanem i grupie kontrolnej stosującej inhibitor C5 (ekulizumab lub rawulizumab). Średni wynik FACIT-Fatigue wzrósł po leczeniu iptakopanem w 1. tygodniu, osiągnął plateau w 6. tygodniu i osiągnął średni wynik odnotowywany w zdrowej ogólnej populacji USA (wynoszący 43,6, i oznaczony linią przerywaną) [1].	72
Rysunek 11. Schemat sieci do porównania pośredniego iptakopanu z ekulizumabem i rawulizumabem w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych wcześniej inhibitorem C5, z uwzględnieniem badań zakwalifikowanych do oceny wykonalności takiego porównania [33]. IPD – indywidualne dane pacjentów. Linia przerywana – porównanie pośrednie, linia ciągła – porównanie bezpośrednie.	94
Rysunek 12. Wykres przedstawiających poszczególne etapy przeprowadzenia porównania pośredniego z zastosowaniem populacji (MAIC) pomiędzy badaniami APPOINT-PNH i Study 301 [33].	101
Rysunek 13. Schemat przedstawiający porównanie pośrednie (ITC) niezakotwiczone i zakotwiczone badań APPLY-PNH i PEGASUS. ECU – ekulizumab, PEG – pegcetakoplan, RAV – rawulizumab [32].	114
Rysunek 14. Wykres przedstawiających poszczególne etapy przeprowadzenia porównania pośredniego z zastosowaniem populacji (MAIC) pomiędzy badaniami APPLY-PNH i PEGASUS [32].	114

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMIT [76] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [78]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równoległe dwie osoby (■■■■■■■■■■), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ■■■■■■■■■■). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 99%. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 8.08.2024 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

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

Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę wyników wyszukiwania, w strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dla populacji i linii leczenia, a badania odpowiadające analizowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Aby umożliwić przeprowadzenie jak najszerszego wyszukiwania i o możliwie największej czułości zdecydowano o niestosowaniu ograniczeń wyszukiwania co do rodzaju komparatora. Podczas wyszukiwania zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem punktów końcowych.

Tabela 73. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę wyników wyszukiwania dla wnioskowanej interwencji w bazach danych, zrezygnowano z zastosowania słów kluczowych dla problemu zdrowotnego</i>
AND	
Interwencja wnioskowana: – iptakopan	<i>Iptacopan OR FABHALTA OR LNP023 OR Inp 023 OR Inp023aab OR nvplnp023 OR nvplnp023aab OR nvplnp023nx</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – ekulizumab, rawulizumab, pegcetaoplan	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka - opracowania (badania) wtórne i badania pierwotne	<i>baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim W przeszukiwanych bazach, z uwagi na niewielką liczbę wyników nie stosowano filtrów odnoszących się do opracowań wtórnych i badań pierwotnych.</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 74. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla iptakopanu stosowanego w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii: PubMed, Embase oraz Cochrane (8.08.2024 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Interwencja wnioskowana – szerokie wyszukiwanie				
#1	<i>Iptacopan OR FABHALTA^{1,3}</i> <i>'iptacopan'/exp OR iptacopan OR FABHALTA²</i>	38	218	61
#2	<i>LNP023 OR Inp 023 OR Inp023aab OR nvplnp023 OR nvplnp023aab OR nvplnp023nx^{1,3}</i> <i>Inp023 OR (Inp AND 023) OR Inp023aab OR nvplnp023 OR nvplnp023aab OR nvplnp023nx²</i>	21	161	47
#3	#1 OR #2	52	281	69
#4	#3*	52	130	69
#5	#4^	51	125	-

baza Cochrane: Word variations have been searched.

*humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

^języki: English, Polish

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano dwa badania III fazy dotyczące zastosowania iptakopanu we wnioskowanym wskazaniu: randomizowane badanie kliniczne APPLY-PNH [1]-[13] oraz jednoramienne badanie APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20], stanowiące podstawę niniejszej analizy klinicznej.

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

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż Medline, Embase i Cochrane) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania iptakopanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: *The European Hematology Association* (EHA) oraz *American Society of Hematology* (ASH), a także rejestry badań klinicznych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 75. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania iptakopanu w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 8.08.2024 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Iptacopan</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>Iptacopan</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Iptacopan</i>	3
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Iptacopan</i>	10
Health Canada (HC)	#1	<i>Iptacopan</i>	2
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Iptacopan</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Iptacopan</i>	3
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Iptacopan</i>	4
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Iptacopan</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Iptacopan</i>	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Iptacopan</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Iptacopan</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	<i>Iptacopan</i>	0
	#2	<i>iptakopan</i>	
	#3	<i>FABHALTA</i>	
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>iptacopan AND hemoglobinuria</i>	11
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>iptacopan AND (hemoglobinuria OR PNH)</i>	10
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>iptacopan AND (hemoglobinuria OR PNH)</i>	4
The European Hematology Association (EHA) https://ehaweb.org/	#1	<i>Iptacopan</i>	1
American Society of Hematology https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting	#1	<i>Iptacopan</i>	7

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono publikacje kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

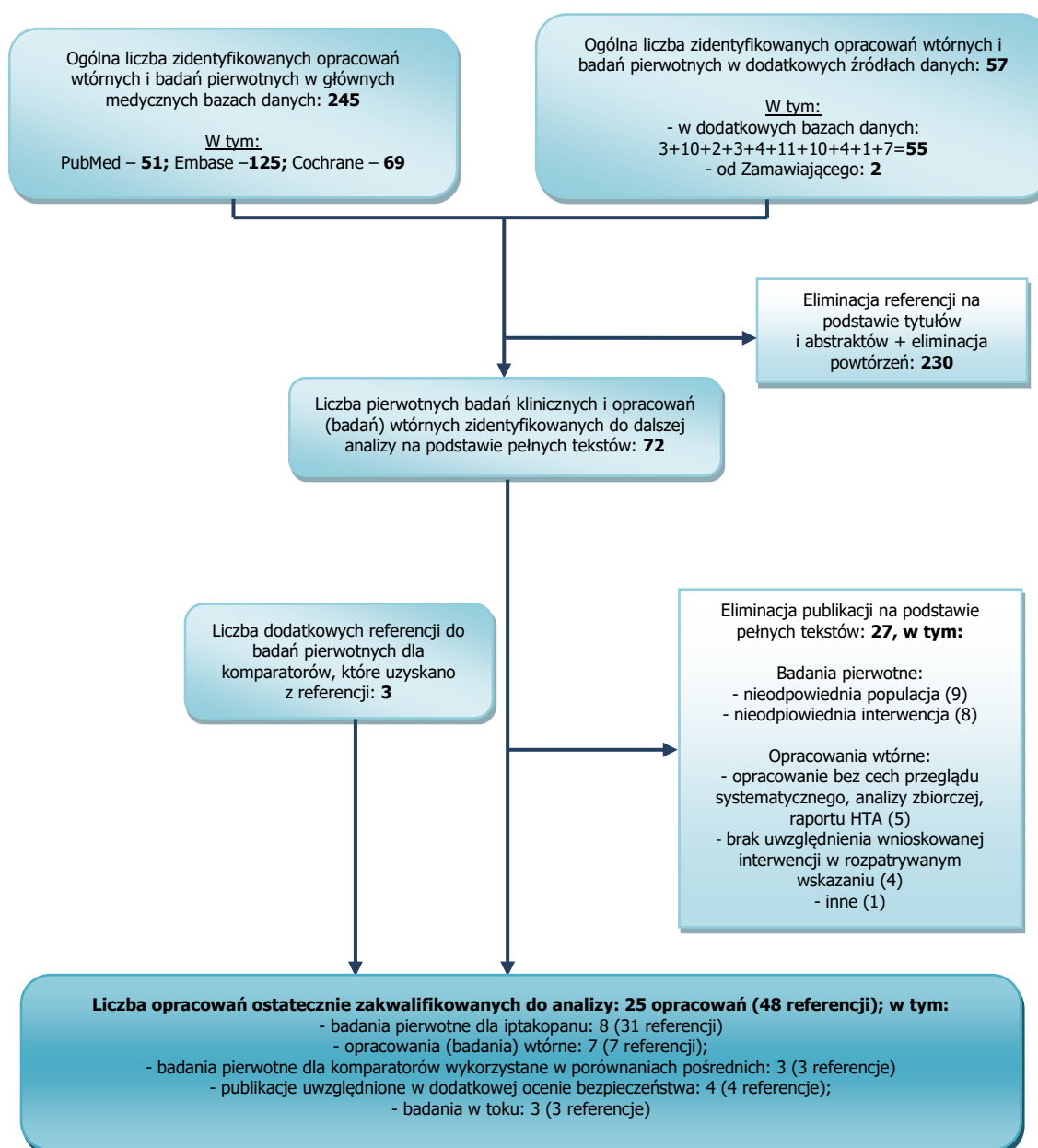
15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej iptakopanu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wstępuje niedokrwistość hemolityczna.

Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*) oraz

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

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – iptakopan



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa iptakopanu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

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

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie APPLY-PNH [1]-[13];
- 1 jednoramienne badanie kliniczne III fazy o akronimie APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20];

- 6 pierwotnych badań dodatkowych: NCT03896152 [24]-[27], De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23], Han i wsp. 2022 [28], Zhang i wsp. 2023 [29] oraz Ye i wsp. 2023 [30], Füreder i wsp. 2024 [31];
- 2 porównania pośrednie z dopasowaniem populacji dla wnioskowanej interwencji z komparatorami Eversana 2024a [32] oraz Eversana 2024b [33], w tym 3 badania randomizowane dla komparatorów uwzględnione w ww. porównaniach pośrednich (PEGASUS [36], Study 301 [34] i TRIUMPH [35]);
- 5 opracowań wtórnych: analizy zbiorcze Risitano i wsp. 2023 [37] oraz Risitano i wsp. 2022 [38] oraz analiza z prostym zestawieniem wyników z kluczowych badań dla interwencji wnioskowanej i komparatora Padmaja i wsp. 2023 [39], przeglądy systematyczne: Makam i wsp. 2024 [40] oraz Xu i wsp. 2024 [41];
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde) [42], EPAR dla produktu leczniczego FABHALTA® [43], RMP dla Produktu Leczniczego FABHALTA® [44] oraz ulotka wydane przez FDA, dołączona do produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) [45];
- 3 badania nieopublikowane: NCT05630001 (badanie o akronimie APPULSE) [46] oraz NCT05222412 (Managed Access Programs - MAP) [47], NCT06411626 [48].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

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

Tabela 76. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej		Referencje
Wykluczone opracowania wtórne		
Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym (bez cech przeglądu systematycznego), niebędące raportem HTA lub analizą zbiorczą		Syed i wsp. 2023 [66], Fattizzo i wsp. 2023 [67], Szendlak i wsp. 2022 [68], Mastellos i wsp. 2018 [69], Fattizzo i wsp. 2022 [70]
Przegląd systematyczny, ale brak uwzględniania badań dla wnioskowanej interwencji (uwzględniono jedynie wykluczone z analizy klinicznej badania dotyczące zastosowania iptakopanu w skojarzeniu z ekulizumabem)		Syed i wsp. 2023 [71], Syed i wsp. 2022 [72]
Przegląd systematyczny bez uwzględnienia badań dla wnioskowanej interwencji		Lee i wsp. 2023 [73], Bodó i wsp. 2023 [74]
Referencja w trakcie publikacji - brak dostępu do pełnego tekstu i możliwości oceny czy publikacja kwalifikuje się do włączenia do AKL		Peixoto i wsp. 2024 [75]
Wykluczone badania pierwotne		
Nieodpowiednia populacja	Pacjenci z glomerulopatią C3	Wong i wsp. 2023 [49]
	Tylko osoby zdrowe	Schmouder i wsp. 2023 [50], Schmouder i wsp. 2023 [51], Schmouder i wsp. 2023 [52], Schmouder i wsp. 2023 [53], Schmouder i wsp. 2023 [54]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej		Referencje
	Różne wskazania, nieodpowiednie punkty końcowe	Baltcheva i wsp. 2023 [55], Schmourer i wsp. 2023 [56]
	Nieodpowiednia populacja (dzieci), i punkty końcowe	Sessler i wsp. 2023 [57]
Nieodpowiednia interwencja	Badanie II fazy – iptakopan jako dodany do ekulizumabu a nie w monoterapii, w fazie przedłużonej fazy badania część pacjentów przeszła na monoterapię, ale tylko jedno zdanie komentarza o wynikach a ponadto oznacza to, że wcześniej stosowali on terapie ekulizumab+iptakopan, co mogło mieć wpływ na późniejsze wyniki samej terapii iptakopaniem	Risitano i wsp. 2021 [58], Risitano i wsp. 2020 [59], NCT03439839 [60], 2017-000888-33 [61]
	Badanie w toku, brak zastosowania iptakopanu – badanie dotyczące stosowania ekulizumabu lub rawulizumabu, będące zewnętrzną kontrolą badań do badań dla iptakopanu	NCT05842486 (APPEX) [62]
	Początkowo stosowano niezarejestrowany inhibitor C5, przez okres 1-3, a potem sam iptakopan, brak wyodrębnionych wyników dla okresu, w którym stosowano sam iptakopan	NCT02534909 [63], 2014-005338-74 [64]
	Większość pacjentów/analizowanych próbek od pacjentów leczonych iptakopaniem stosowała go jednocześnie z ekulizumabem, brak wyników dla iptakopanu w monoterapii	Marano i wsp. 2022 [65]

15.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) FABHALTA® (iptakopan) i komparatorów zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [85].

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

Tabela 77. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania iptakopanu, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie APPLY-PNH [1]-[13]	<p>Badanie III fazy, randomizowane (randomizacja w stosunku 8:5), przeprowadzone w układzie grup równoległych, wieloośrodkowe (39 ośrodków z 12 krajów), otwarte. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>, dla porównania względem inhibitora C5), typu IIA[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych oraz informacji podanych w rejestrach badań klinicznych.</u></p> <p>Czas trwania badania: od stycznia 2021 roku do września 2022 roku (data odciążenia zbierania danych).</p> <p>Sponsor: Novartis.</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p>Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, pomimo leczenia inhibitorem C5; N=97.</p> <p><u>Grupa badana I (N=62):</u> iptakopan, stosowany doustnie, w dawce 200 mg, 2x dobę.</p> <p><u>Grupa kontrolna (N=35):</u> kontynuacja terapii inhibitorem C5 – ekulizumabem (co 2 tygodnie) lub rawulizumabem (co 8 tygodni).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> badanie składało się z 8-tygodniowej fazy przesiewowej, 24-tygodniowej fazy randomizowanej a następnie z 24-tygodniowej fazy przedłużonej, w której wszyscy pacjenci stosowali iptakopan (200 mg, 2x dobę).</p>	<p>W grupie leczonej iptakopaniem 1/62 pacjentka przerwała stosowanie leku z powodu ciąży.</p> <p>Badanie APPLY-PNH przeprowadzono w czasie pandemii Covid-19. Brakujące dane dotyczące hemoglobiny przypisywano w oparciu o modele mieszanych wzorców.</p> <p>W otwartej fazie przedłużonej wzięło udział 61 pacjentów przydzielonych do grupy leczonej iptakopaniem i 33 z grupy kontrolnej, leczonej ekulizumabem lub rawulizumabem.</p>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> - wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL względem wartości wyjściowych i poziom hemoglobiny ≥ 12 g/dL (oba punkty końcowe były średnią z co najmniej trzech lub czterech pomiarów pomiędzy 126 a 168 dniem badania, przy założeniu że dzień 1 to dzień podania pierwszej dawki leku w badaniu - ramy czasowe wybrane w celu umożliwienia zbadania trwałej odpowiedzi hematologicznej i wykazania rzeczywistego efektu leczenia iptakopaniem lub anty-C5), w każdym przypadku bez transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy dniami 14 a 168 lub bez spełnienia określonych w protokole kryteriów transfuzji krwinek czerwonych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat z diagnozą nocnej napadowej hemoglobinurii, potwierdzonej w wysoce czułej cytometrii przepływowej z rozmiarem klonu w populacji erytrocytów i granulocytów/monocytów $\geq 10\%$; - zdolność do komunikowania się z badaczem, rozumienia i stosowania się do wymogów badania; - stabilny schemat (zarówno pod względem dawki jak i odstępów czasu) leczenia przeciwciałem anty-C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją; - średni poziom hemoglobiny < 10 g na decylitr: <ul style="list-style-type: none"> a) udokumentowany co najmniej dwoma pomiarami w ciągu co najmniej 4 miesięcy przed badaniem przesiewowym b) oraz potwierdzony oceną centralnego laboratorium podczas badań przesiewowych i przed randomizacją; -- przez dwa pomiary hemoglobiny w odstępie do 8 tygodni w przypadku

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - unikanie transfuzji (definiowane jako nieprzyjmowanie transfuzji krwinek czerwonych i niespełnianie określonych w protokole kryteriów transfuzji w okresie od 14. do 168. dnia); - zmiany w stężeniu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowych; - zmiana nasilenia zmęczenia w Kwestionariuszu Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Przewlekłych – Zmęczenia (FACIT-Fatigue); - bezwzględna liczba retikulocytów; - procentowa zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w stosunku do wartości wyjściowych (przy każdym punkcie końcowym zmiany w stosunku do wartości wyjściowych oceniano przy użyciu skorygowanej modelem średniej z czterech wizyt [w dniach 126, 140, 154 i 168]); - wystąpienie klinicznego przełomu hemolitycznego (określanego na podstawie spełnienia jednego z dwóch kryteriów klinicznych 	<p>pacjentów, którzy nie otrzymali transfuzji krwinek czerwonych podczas badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> -- przez jeden pomiar hemoglobiny podczas pierwszej wizyty przesiewowej w przypadku pacjentów otrzymujących transfuzję czerwonych krwinek podczas badania przesiewowego; - szczepienie przeciwko zakażeniu <i>Neisseria meningitidis</i> przed rozpoczęciem leczenia. Jeżeli pacjent nie był wcześniej szczepiony lub jeśli wymagana była dawka przypominająca, szczepionkę należy podać zgodnie z lokalnymi przepisami co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki. Jeżeli leczenie miało zostać rozpoczęte wcześniej niż 2 tygodnie po szczepieniu, należało rozpocząć profilaktyczną antybiotykoterapię; - jeśli nie otrzymano wcześniej szczepionki, wymagane było szczepienie przeciwko infekcjom <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>, jeśli były dostępne i zgodnie z lokalnymi przepisami. Szczepionki należało podać co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką. Jeżeli leczenie iptakopanem należało rozpocząć wcześniej niż 2 tygodnie po szczepieniu, należało zastosować leczenie profilaktyczne antybiotykami; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odstęp między dawkami ekulizumabu wynoszący 11 dni lub mniej lub odstęp

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<p>[spadek poziomu hemoglobiny ≥ 2 g na decylitr lub objawy PNH obejmujące dużą hemoglobinurę, przełom hemolityczny, dysfagię lub jakikolwiek inny klinicznie istotny przedmiot lub objaw związany z PNH] oprócz podwyższonego poziomu LDH [$> 1,5$-krotności górnej granicy normy]);</p> <p>- profil bezpieczeństwa, w tym zdarzenia naczyniowe.</p> <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <p>- parametry hematologiczne (w tym czerwone krwinki i haptoglobina), poziomy bilirubiny, liczba i jednostki transfuzji koncentratu krwinek czerwonych oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe PNH zebrane między 1. a 168. dniem;</p> <p>- zmiana wyniku zgłaszanego przez pacjentów w kwestionariuszu Patient Global Impression of Severity, Kwestionariuszu Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC-C30) i EuroQol – 5</p>	<p>między dawkami rawulizumabu krótszy niż 8 tygodni;</p> <p>- udział w jakimkolwiek innym badaniu leku badanego lub stosowanie innych leków badanych w momencie włączenia do badania lub w ciągu 5 okresów półtrwania w fazie eliminacji lub 30 dni od rejestracji, w zależności od tego, który okres był dłuższy (lub dłużej, jeśli wymagają tego lokalne przepisy);</p> <p>- w przeszłości nadwrażliwość na którykolwiek badany lek, jego substancję pomocniczą lub leki z podobnej klasy chemicznej;</p> <p>- znany lub podejrzewany w badaniu przesiewowym dziedziczny niedobór dopełniacza;</p> <p>- w przeszłości przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych;</p> <p>- pacjenci z laboratoryjnymi objawami niewydolności szpiku kostnego (bezwzględna liczba retikulocytów $< 100 \times 10^9$ na litr, płytki krwi $< 30 \times 10^9$ na litr lub neutrofile $< 0,5 \times 10^9$ na litr);</p> <p>- aktywne ogólnoustrojowe zakażenie bakteryjne, wirusowe (w tym COVID-19) lub grzybicze w ciągu 14 dni przed podaniem badanego leku;</p> <p>- występowanie gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) w ciągu 7 dni przed podaniem badanego leku;</p> <p>- zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<p>wymiarowego – 5 poziomowego kwestionariusza (EQ-5D-5L), zebrane pomiędzy dniem 1 a 168;</p> <p>- odsetek krwinek czerwonych C3d-dodatnich pomiędzy dniem 1 a 168 (w celu wykrycia czerwonych krwinek C3-dodatnich próbki krwi pełnej analizowano metodą cytometrii przepływowej, a przeciwciała anti-C3d biotyna [Quidel, klon C3D] zastosowano do oceny odkładania się C3 na krwinkach czerwonych PNH);</p> <p>- liczba czerwonych krwinek typu I, II i III oraz wielkość populacji PNH (w czerwonych i białych krwinkach) pobrana pomiędzy dniem 1 a 168;</p> <p>- parametry farmakokinetyczne iptakopanu;</p> <p>- odpowiedzi pacjentów na częściowo ustrukturyzowany wywiad skupiający się na doświadczeniach pacjenta z objawami, zwłaszcza zmęczeniem.</p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w</p>	<p>- w przeszłości nawracające infekcji inwazyjne wywołane przez organizmy otoczkowe;</p> <p>- poważne współistniejące choroby, w tym między innymi ciężka choroba nerek (np. szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <30 ml na minutę na 1,73 m², dializa), zaawansowana choroba serca (np. New York Heart Association klasa IV), ciężka choroba płuc (np. ciężkie nadciśnienie płucne [IV klasa Światowej Organizacji Zdrowia]) lub choroba wątroby (np. aktywne zapalenie wątroby), która w opinii badacza wykluczała udział pacjenta w badaniu;</p> <p>- choroba wątroby, taka jak aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, definiowana jako dodatni antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B lub dodatni wynik RNA wirusa zapalenia wątroby typu C, lub uszkodzenie wątroby, na co wskazują nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby podczas badań przesiewowych (dowolny pojedynczy parametr aminotransferazy alaninowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej przekraczający 3-krotność górnej granicy normy);</p> <p>- niestabilny stan zdrowia, w tym między innymi niedokrwienie mięśnia sercowego, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, współistniejąca przewlekła niedokrwistość niezwiązana z PNH lub niestabilny incydent zakrzepowy, który według oceny badacza podczas</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				populacji ITT, obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	badania przesiewowego nie podlega aktywnemu leczeniu; - w przeszłości nowotwór złośliwy dowolnego układu narządów (innego niż zlokalizowany rak podstawnokomórkowy skóry lub rak szyjki macicy in situ), leczonego lub nieleczonego, w ciągu ostatnich 5 lat, niezależnie od tego, czy istniały objawy wznowy miejscowej lub przerzuty; - wszelkie schorzenia uznane za mogące zakłócać udział pacjenta w badaniu; - jednoczesne stosowanie następujących leków, jeśli nie w stałej dawce, przez okres wymieniony poniżej przed badaniem przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leki stymulujące erytropoezę lub leki immunosupresyjne przez ≥8 tygodni; <ul style="list-style-type: none"> ▪ kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo w schorzeniach hematologicznych (mniej niż 1 mg na kilogram w przypadku APPLY-PNH) przez ≥4 tygodnie; ▪ agoniści witaminy K (np. warfaryna) ze stabilnym międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym przez ≥4 tygodnie; <ul style="list-style-type: none"> ▪ heparyna drobnocząsteczkowa i bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe rywaroksaban, apiksaban i edoksaban przez ≥4 tygodnie; ▪ suplementy żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego przez ≥4 tygodnie;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<ul style="list-style-type: none"> indukowane hipoksją inhibitory czynnika hydroksylazy propylowej (np. roksadustat) przez ≥ 8 tygodni; pacjentki, które w trakcie badania były w ciąży, karmiły piersią lub zamierzały zajść w ciążę ; kobiety w wieku rozrodczym, definiowane jako wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie do zajścia w ciążę, chyba że stosowały skuteczne metody antykoncepcji (wyszczególnione w protokole) podczas dawkowania badanego leku i przez 1 tydzień po odstawieniu iptakopanu, a w przypadku APPLY-PNH - 5 miesięcy po odstawieniu ekulizumabu i 8 miesięcy po odstawieniu rawulizumabu; ciężko nadużywanie leków lub alkoholu, które może zakłócać udział pacjenta w badaniu.
<p>Badanie APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20]</p>	<p>Badanie III fazy, jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe (ośrodki z 8 krajów), typu IID[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych oraz informacji podanych w rejestrach badań klinicznych.</u></p> <p>Czas trwania badania: od lipca 2021 roku do listopada 2022 roku (data odcięcia zbierania danych).</p> <p>Sponsor: Novartis.</p>	<p>Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, wcześniej nieleczeni inhibitorem C5; N=40.</p> <p><u>Schemat leczenia (N=40):</u> iptakopan, stosowany doustnie, w dawce 200 mg, 2x dobę.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> badanie składało się z 8 tygodniowej fazy przesiewowej, 24-tygodniowej podstawowej fazy leczenia a następnie z 24-tygodniowej fazy przedłużonej, w której wszyscy pacjenci nadal stosowali iptakopan (200 mg, 2x dobę).</p>	<p>Żaden pacjent nie przeważył udziału w badaniu.</p> <p>Jeden pacjent miał ostatnią wizytę w podstawowym okresie leczenia w dniu, w którym przypadał moment zbierania danych, w związku z czym nie wszedł w 24-tygodniową fazę przedłużoną przed upływem terminu zbierania danych; jednakże pacjent później uczestniczył w fazie przedłużonej.</p>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <p>- wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL względem wartości wyjściowych (średnia z co najmniej trzech lub czterech pomiarów pomiędzy 126 a 168 dniem badania, przy założeniu że dzień 1 to dzień podania pierwszej dawki leku w badaniu - rami czasowe wybrane w celu umożliwienia zbadania trwałej odpowiedzi hematologicznej i wykazania rzeczywistego efektu leczenia iptakopaniem lub anty-C5),</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat z diagnozą nocnej napadowej hemoglobinurii, potwierdzonej w wysocy czułej cytometrii przepływowej z rozmiarem klonu w populacji erytrocytów i granulocytów/monocytów $\geq 10\%$; zdolność do komunikowania się z badaczem, rozumienia i stosowania się do wymogów badania; średni poziom hemoglobiny < 10 g na decylitr potwierdzony przez centralne laboratorium w czasie fazy przesiewowej przed rozpoczęciem badania: <p>a) przez dwa pomiary hemoglobiny w odstępie od 2 do 8 tygodni w przypadku pacjentów, którzy nie</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>			<p>bez transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy dniami 14 a 168 lub bez spełnienia określonych w protokole kryteriów transfuzji krwinek czerwonych.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzyskanie stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dL, bez transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy dniami 14 a 168 lub bez spełnienia określonych w protokole kryteriów transfuzji krwinek czerwonych; - unikanie transfuzji (definiowane jako nieprzyjmowanie transfuzji krwinek czerwonych i niespełnianie określonych w protokole kryteriów transfuzji w okresie od 14. do 168. dnia); - zmiany w stężeniu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowych; - zmiana nasilenia zmęczenia w Kwestionariuszu Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Przewlekłych – Zmęczenia (FACIT-Fatigue); 	<p>otrzymali transfuzji krwinek czerwonych podczas badania przesiewowego;</p> <p>b) lub poprzez jeden pomiar hemoglobiny wykonany podczas pierwszej wizyty przesiewowej w przypadku pacjentów otrzymujących transfuzję czerwonych krwinek podczas badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom dehydrogenazy mleczanowej $> 1,5x$ powyżej górnej granicy normy w co najmniej dwóch pomiarach wykonanych przez centralne laboratorium w odstępie od 2 do 8 tygodni w czasie badania przesiewowego; - szczepienie przeciwko zakażeniu <i>Neisseria meningitidis</i> przed rozpoczęciem leczenia. Jednakże podanie tych szczepionek na mniej niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia iptakopanem lub do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia iptakopanem zależało od uznania badacza. Jeżeli leczenie iptakopanem rozpoczęło się później niż 2 tygodnie po szczepieniu lub przed podaniem konkretnego szczepienia, pacjentom należało podać profilaktyczne antybiotyki w momencie rozpoczęcia przyjmowania iptakopanu i przez co najmniej 2 tygodnie po szczepieniu; - jeśli nie otrzymano wcześniej, wymagane były szczepienia przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> (jeśli były

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<ul style="list-style-type: none"> - bezwzględna liczba retikulocytów; - procentowa zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w stosunku do wartości wyjściowych (przy każdym punkcie końcowym zmiany w stosunku do wartości wyjściowych oceniano przy użyciu skorygowanej modelem średniej z czterech wizyt [w dniach 126, 140, 154 i 168]); - wystąpienie klinicznego przełomu hemolitycznego (określanego na podstawie spełnienia jednego z dwóch kryteriów klinicznych [spadek poziomu hemoglobiny ≥ 2 g na decylitr lub objawy PNH obejmujące dużą hemoglobinurię, przełom hemolityczny, dysfagię lub jakikolwiek inny klinicznie istotny objaw przedmiotowy lub podmiotowy związany z PNH] oprócz podwyższonego poziomu LDH [$> 1,5$-krotności górnej granicy normy]); - profil bezpieczeństwa, w tym zdarzenia naczyniowe. <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parametry hematologiczne (w tym czerwone krwinki i 	<p>dostępne i zgodnie z lokalnymi/krajowymi przepisami) i były zalecane co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia iptakopanem. Jednakże podanie tych szczepionek na mniej niż 2 tygodnie przed rozpoczęcie leczenia iptakopanem lub do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia iptakopanem zależało od uznania badacza. Jeżeli leczenie iptakopanem rozpoczęło się później niż 2 tygodnie po szczepieniu lub przed podaniem konkretnego szczepienia, pacjentom należało podać profilaktycznie antybiotyki w momencie rozpoczęcia przyjmowania iptakopanu i przez co najmniej 2 tygodnie po szczepieniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza terapia inhibitorem dopełniacza, w tym inhibitorem C5 ; - udział w jakimkolwiek innym badaniu leku badanego lub stosowanie innych leków badanych w momencie włączenia do badania lub w ciągu 5 okresów półtrwania w fazie eliminacji lub 30 dni od rejestracji, w zależności od tego, który okres był dłuższy (lub dłużej, jeśli wymagają tego lokalne przepisy); - w przeszłości nadwrażliwość na którykolwiek badany lek, jego substancję pomocniczą lub leki z podobnej klasy chemicznej; - znany lub podejrzewany w badaniu przesiewowym dziedziczny niedobór dopełniacza;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<p>haptoglobina), poziomy bilirubiny, liczba i jednostki transfuzji koncentratu krwinek czerwonych oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe PNH zebrane między 1. a 168. dniem;</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana wyniku zgłaszanego przez pacjentów w kwestionariuszu Patient Global Impression of Severity, Kwestionariuszu Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC-C30) i EuroQol – 5 wymiarowego – 5 poziomowego kwestionariusza (EQ-5D-5L), zebrane pomiędzy dniem 1 a 168; - odsetek krwinek czerwonych C3d-dodatnich pomiędzy dniem 1 a 168 (w celu wykrycia czerwonych krwinek C3-dodatnich próbki krwi pełnej analizowano metodą cytometrii przepływowej, a przeciwciała anty-C3d biotylna [Quidel, klon C3D] zastosowano do oceny odkładania się C3 na krwinkach czerwonych PNH); 	<ul style="list-style-type: none"> - w przeszłości przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; - pacjenci z laboratoryjnymi objawami niewydolności szpiku kostnego (bezwzględna liczba retikulocytów $<100 \times 10^9$ na litr, płytki krwi $<30 \times 10^9$ na litr lub neutrofile $<0,5 \times 10^9$ na litr); - aktywne ogólnoustrojowe zakażenie bakteryjne, wirusowe (w tym COVID-19) lub grzybicze w ciągu 14 dni przed podaniem badanego leku; - występowanie gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) w ciągu 7 dni przed podaniem badanego leku; - zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); - w przeszłości nawracające infekcji inwazyjne wywołane przez organizmy otoczkowe; - poważne współistniejące choroby, w tym między innymi ciężka choroba nerek (np. szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <30 ml na minutę na $1,73 \text{ m}^2$, dializa), zaawansowana choroba serca (np. New York Heart Association klasa IV), ciężka choroba płuc (np. ciężkie nadciśnienie płucne [IV klasa Światowej Organizacji Zdrowia]) lub choroba wątroby (np. aktywne zapalenie wątroby), która w opinii badacza wykluczała udział pacjenta w badaniu; - choroba wątroby, taka jak aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<p>- liczba czerwonych krwinek typu I, II i III oraz wielkość populacji PNH (w czerwonych i białych krwinkach) pobrana pomiędzy dniem 1 a 168;</p> <p>- parametry farmakokinetyczne iptakopanu;</p> <p>- odpowiedzi pacjentów na częściowo ustrukturyzowany wywiad skupiający się na doświadczeniach pacjenta z objawami, zwłaszcza zmęczeniem;</p> <p>- odsetek pacjentów ze stabilizacją stężenia hemoglobiny hemoglobina, zdefiniowany jako uniknięcie spadku poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g na decylitr w stosunku do wartości wyjściowych między 126. a 168. dniem (w przypadku braku transfuzji koncentratu krwinek czerwonych między 14. a 168. dniem).</p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu.</p>	<p>typu B lub C, definiowana jako dodatni antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B lub dodatni wynik RNA wirusa zapalenia wątroby typu C, lub uszkodzenie wątroby, na co wskazują nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby podczas badań przesiewowych (dowolny pojedynczy parametr aminotransferazy alaninowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej przekraczający 3-krotność górnej granicy normy);</p> <p>- niestabilny stan zdrowia, w tym między innymi niedokrwienie mięśnia sercowego, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, współistniejąca przewlekła niedokrwistość niezwiązana z PNH lub niestabilny incydent zakrzepowy, który według oceny badacza podczas badania przesiewowego nie podlega aktywnemu leczeniu;</p> <p>- w przeszłości nowotwór złośliwy dowolnego układu narządów (innego niż zlokalizowany rak podstawnokomórkowy skóry lub rak szyjki macicy in situ), leczonego lub nieleczonego, w ciągu ostatnich 5 lat, niezależnie od tego, czy istniały objawy wznowy miejscowej lub przerzuty;</p> <p>- wszelkie schorzenia uznane za mogące zakłócać udział pacjenta w badaniu;</p> <p>- jednoczesne stosowanie następujących leków, jeśli nie w stałej dawce, przez okres wymieniony poniżej przed badaniem przesiewowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leki stymulujące erytropoezę lub leki immunosupresyjne przez ≥ 8 tygodni;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo w schorzeniach hematologicznych (mniej niż 0,25 mg na kilogram/dobę) przez ≥4 tygodnie; ▪ agoniści witaminy K (np. warfaryna) ze stabilnym międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym przez ≥4 tygodnie; ▪ heparyna drobnocząsteczkowa i bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe rywaroksaban, apiksaban i edoksaban przez ≥4 tygodnie; ▪ suplementy żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego przez ≥4 tygodnie; ▪ indukowane hipoksją inhibitory czynnika hydroksylazy propylowej (np. roksadustat) przez ≥8 tygodni; ▪ androgeny przez ≥4 tygodnie; - pacjentki, które w trakcie badania były w ciąży, karmiły piersią lub zamierzały zajść w ciążę ; - kobiety w wieku rozrodczym, definiowane jako wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie do zajścia w ciążę, chyba że stosowały skuteczne metody antykoncepcji (wyszczególnione w protokole) podczas dawkowania badanego leku i przez 1 tydzień po odstawieniu iptakopanu; - ciągłe nadużywanie leków lub alkoholu, które może zakłócać udział pacjenta w badaniu.
<p>Badanie De Castro i wsp. 2023</p>	<p>Badanie III fazy, jednoramienne, otwarte,</p>	<p>Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną; N=20 (w dostępnym</p>	<p>Brak danych – jedynie wstępne wyniki</p>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat z diagnozą nocnej</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>(CLNP023C1200 1B) [21]-[23]</p>	<p>prospektywne, wieloośrodkowe, typu IID[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego oraz informacji podanych w rejestrach badań klinicznych.</u></p> <p>Czas trwania badania: od lipca 2021 roku do lutego 2028 roku (planowana data całkowitego zakończenia badania)</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.</p> <p><u>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</u></p>	<p>abstrakcie z częściowymi wynikami, docelowo planowane jest zrekrutowanie 250 pacjentów).</p> <p><u>Schemat leczenia (N=20):</u> iptakopan, stosowany doustnie, w dawce 200 mg, 2x dobę.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 60 miesięcy.</p>	<p>badania dla jednego z punktów końcowych.</p>	<p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzyskanie stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dL, bez transfuzji krwinek czerwonych pomiędzy bez transfuzji krwinek czerwonych; - odsetek pacjentów bez transfuzji; - częstość występowania przełomów hemolitycznych i poważnych zdarzeń naczyniowych; - ocena preferencji i satysfakcji z leczenia. 	<p>napadowej hemoglobinurii, którzy ukończyli okres przedłużenia leczenia (bez zmniejszania dawki) badań klinicznych fazy II dla iptakopanu (CLNP023X2204, CLNP023X2201), okres 4 badania LFG316X2201 lub badania fazy III (APPLY-PNH i APPOINT-PNH) w momencie wizyty rejestracyjnej w ramach tego badania przedłużonego;</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze szczepienia przeciwko zakażeniom <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>; - według oceny klinicznej badacza korzyści z kontynuacji leczenia iptakopaniem i stabilny stan kliniczny podczas stosowania iptakopanu w monoterapii przez co najmniej 3 miesiące. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wszelkie choroby współistniejące lub stan chorobowy (w tym między innymi aktywne ogólnoustrojowe zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze bądź nowotwór złośliwy), które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na zwiększone ryzyko lub potencjalnie zafałszować wyniki badania; -w przeszłości nawracające infekcje inwazyjne wywołanych przez organizmy otoczkowe, takie jak <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> lub <i>Haemophilus influenzae</i>; - przebyty przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie NCT03896152 [24]-[27]</p>	<p>Badanie II fazy, randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, wieloośrodkowe (5 ośrodków), otwarte. Podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>), typu IIA[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych oraz informacji podanych w rejestrach badań klinicznych.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych, pośrednia analiza danych: kwiecień 2020.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p>Dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną, nieleczeni inhibitorem dopełniacza przez co najmniej 3 wcześniejsze miesiące; N=13.</p> <p><u>Grupa badana I (N=7):</u> iptakopan, stosowany doustnie, w dawce 25 mg, 2x dobę przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 100 mg 2x dobę do 2 lat.</p> <p><u>Grupa badana II (N=6):</u> iptakopan, stosowany doustnie, w dawce 50 mg, 2x dobę przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 200 mg 2x dobę do 2 lat.</p> <p>Jeśli do 15 dnia poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) nie zmniejszył się o 40% w stosunku do średniej wartości przed leczeniem (którą obliczono oddzielnie dla każdego pacjenta na podstawie wszystkich dostępnych wartości LDH z 8 tygodni przed 1. dniem badania), należało zwiększyć dawkę iptakopanu (do 100 mg dwa razy dziennie dla kohorty 1 i 200 mg dwa razy dziennie dla kohorty 2) począwszy od 17 dnia badania. Jeśli do 29 dnia poziom LDH nadal nie zmniejszył się do 40% średniej wartości przed leczeniem, u pacjentów z grupy badanej 1 dalej zwiększać dawkę do 200 mg dwa razy na dobę. Nie zezwalano na dalsze zwiększanie dawki powyżej 200 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>W momencie analizy pośredniej 1 pacjent z grupy badanej 1 przerwał terapię z powodu własnej preferencji o decyzji badana.</p> <p>W grupie badanej 2 jeden pacjent przerwał terapię z powodu nieciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> - odsetek pacjentów z 60% redukcją poziomu LDH lub poziomem LDH poniżej górnej granicy normy w 12 tygodniu terapii.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - zmiana poziomu całkowitej i wolnej hemoglobiny, liczby czerwonych krwinek, retikulocytów, poziomu haptoglobiny, bilirubiny, klonów PNH, depozycji fragmentu C3 dopełniacza; - profil bezpieczeństwa; - farmakokinetyka i farmakodynamika; - analizy eksploracyjne: określenie korelacji pomiędzy ekspozycją na iptakopan a biomarkerami; - ocena wpływu iptakopanu na parametry związane z transfuzją; - zmiana nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F.</p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badany lek.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z diagnozą aktywnej nocnej napadowej hemoglobinurii, z rozmiarem klonu $\geq 10\%$ w populacji erytrocytów i/lub granulocytów; - poziom dehydrogenazy mleczanowej $\geq 1,5x$ górnej granicy normy na podstawie ≥ 3 pomiarów w ciągu maksymalnie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; - stężenie hemoglobiny < 105 g/l.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - leczenie ekulizumabem lub jakimkolwiek innym inhibitorem dopełniacza, 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia; - znany lub podejrzewany dziedziczny lub nabyty niedobór dopełniacza; - aktywny pierwotny lub wtórny niedobór odporności, przebyta splenektomia, przebyty przeszczep szpiku/komórek hematopoetycznych lub przeszczepy narządów litych; - nawracające zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub zakażenia meningokokowe w wywiadzie pomimo szczepienia; - wszelkie dowody na obecność choroby nowotworowej w przeszłości (z ostatnich 5 lat); - laboratoryjne dowody na niewydolność szpiku kostnego (retikulocyty $< 60 \times 10^9/l$ lub płytki krwi $< 50 \times 10^9/l$ lub neutrofile $< 1 \times 10^9/l$);</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> całkowity czas trwania badania od kwalifikacji do zakończenia badania wynosił około 28 miesięcy, w tym 8-tygodniowa faza badania przesiewowego, 4-tygodniowy okres leczenia (okres 1), 8-tygodniowy okres leczenia (okres 2), po którym następowała około 2-letnia faza przedłużona (okres 3).</p> <p>Kwalifikujący się pacjenci mogli rozpocząć okres 3 jeśli odnieśli korzyści ze stosowania iptakopanu (obniżone parametry hemolityczne w porównaniu z badaniem przesiewowym i wartością wyjściową). Dane przedstawione w publikacji głównej [24] pochodzą z analizy tymczasowej przeprowadzonej, gdy ostatni zapisany pacjent leczony zgodnie z protokołem ukończył 12 tygodni leczenia (tj. okres 1 i 2).</p>			<p>- kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo (chyba że przyjmowano stałą dawkę przez 4 tygodnie przed randomizacją) oraz ciężkie współistniejące choroby, takie jak ciężka choroba nerek, zaawansowana choroba serca, ciężkie nadciśnienie tętnicze płucne lub niestabilny epizod zakrzepowy.</p> <p>Ponadto wszyscy pacjenci musieli zostać zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia iptakopaniem, przy czym protokół zalecał, aby dokonać wyboru szczepionek biorąc pod uwagę serotypy przeważające na obszarach geograficznych, na których włączono pacjentów do badania. U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie iptakopaniem 4 tygodnie po szczepieniu, obowiązkowa była profilaktyczna antybiotykoterapia. Zabronione leki oprócz już wymienionych obejmowały gemfibrozyl, silne inhibitory CYP2C8, substraty glikoproteiny P i środki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna, takrolimus, kwas mykofenolowy, cyklofosfamid i metotreksat, chyba że przed pierwszym dniem badania stosowano stały schemat leczenia przez 3 miesiące.</p>
Han i wsp. 2022 [28]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD [^] .	<u>Schemat leczenia:</u> iptakopan 200 mg, 2x dobę.	-	Ocena parametrów hematologicznych, konieczności transfuzji,	Pacjentka z nocną napadową hemoglobinurią, leczona iptakopaniem w ośrodku w Chinach.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak dokładnych danych.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma.</p>	<p><u>Okres obserwacji i leczenia:</u> przez ponad 17 lat od rozpoznania choroby. Terapia iptakopanem od czerwca 2021 roku.</p>		<p>jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.</p>	
<p>Zhang i wsp. 2023 [29]</p>	<p>Badanie kohortowe, obserwacyjne, otwarte, jednoośrodkowe (ośrodek w Pekinie, w Chinach). Podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>), typu prawdopodobnie IIID^.</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p>Czas trwania badania: od października 2021 do lipca 2023.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NOS: średnia</u></p>	<p>Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią; N=23.</p> <p><u>Grupa badana I (N=10):</u> iptakopan, brak danych na temat dawkowania (podano tylko informację że stosowano pełne dawki).</p> <p><u>Grupa badana II (N=13):</u> inhibitor C5 (ekulizumab n=4 lub krowalimab n=9); brak danych na temat dawkowania (podano tylko informację że stosowano pełne dawki).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 12 miesięcy.</p>	<p>Brak danych, prawdopodobnie wszyscy ukończyli badanie.</p>	<p>- depozycja C5b-9, C3, C4b i czynnika B (FB) na obwodowych krwinkach czerwonych, białych krwinkach i płytkach krwi, wykrywana za pomocą testu cytometrii przepływowej z barwieniem dwubarwnym;</p> <p>- skuteczność każdego leku korelowano z poziomem odkładania się dopełniacza w trzech liniach krwi.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, leczeni iptakopanem, ekulizumabem lub krowalimabem, pomiędzy październikiem 2021 a lipcem 2023 roku w ośrodku w Pekinie, w Chinach.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ye i wsp. 2023 [30]	<p>Badanie kohortowe, obserwacyjne, otwarte, jednośrodkowe. Podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>), typu prawdopodobnie IIID[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p>Czas trwania badania: od grudnia 2021 roku.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NOS: średnia</u></p>	<p>Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią; N=9.</p> <p><u>Grupa badana I (N=5):</u> iptakopan, brak danych na temat dawkowania.</p> <p><u>Grupa badana II (N=4):</u> krowalimab; brak danych na temat dawkowania.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 6 miesięcy.</p>	Brak danych, prawdopodobnie wszyscy ukończyli badanie.	<ul style="list-style-type: none"> - oszacowanie czasu życia erytrocytów; - odsetek pacjentów bez przełomów hemolitycznych; - zmiana poziomu LDH i hemoglobiny. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, leczeni iptakopaniem, lub krowalimabem od grudnia 2021 roku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.
Füreder i wsp. 2024 [31]	<p>Opis pojedynczego przypadku, typu IVD[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak dokładnych danych.</p> <p>Sponsor: Open access ufundowany przez Uniwersytet Medyczny w Wiedniu.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> iptakopan 200 mg, 2x dobę.</p> <p><u>Okres obserwacji i leczenia:</u> przez kilkanaście lat od rozpoznania choroby. Terapia iptakopaniem przez 17 tygodni (po 41 dniach od przzerwania stosowania rawulizumabu) w momencie publikacji badania.</p>	-	<p>Ocena parametrów hematologicznych, konieczności transfuzji, jakości życia (zmęczenia w kwestionariuszu FACIT-F) oraz profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Pacjentka z nocną napadową hemoglobinurią, leczona iptakopaniem w ośrodku w Austrii, po niepowodzeniu terapii rawulizumabem.</p>

[^] Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania APPLY-PNH [1]-[13] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1]).

Cecha	Grupa badana, iptakopan, N=62	Grupa kontrolna, ekulizumab lub rawulizumab, N=35
Wiek, średnia (SD) [lata]	51,7 (16,9)	49,8 (16,7)
Płeć żeńska, n (%)	43 (69%)	24 (69%)
Rasa, n (%)	Biała	26 (74%)
	Azjatycka	7 (20%)
	Czarna	2 (6%)
Wskaźnik masy ciała (BMI)	Średnia (SD)	26,9 (6,3)
	Mediana (zakres)	25,2 (16,2-51,1)
Czas od diagnozy PNH, średnia (SD) [lata]	11,9 (9,8)	13,5 (10,9)
Czas trwania terapii inhibitorem C5, średnia (SD) [lata]	3,8 (3,6)	4,2 (3,9)
Terapia inhibitorem C5 w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, n (%)	Ekulizumab	23 (66%)
	Rawulizumab	12 (34%)
Transfuzje krwinek czerwonych w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją	Liczba pacjentów, n (%)	21 (60%)
	Liczba transfuzji, średnia (SD)	4,0 (4,3)
	Liczba transfuzji, mediana [zakres]	2 (1-19)
Stężenie hemoglobiny [g/dL]*	Średnia	8,9 (0,9)
	Mediana [zakres]	9,0 (6,2-9,9)
Wynik w kwestionariuszu FACIT-F	Średnia	30,8 (11,5)
	Mediana [zakres]	32 (10-50)
Bezwzględna liczba retikulocytów x 10 ⁹ /l*	Średnia	190,6 (80,9)
	Mediana [zakres]	160 (90-412)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej [U/l]*	Średnia	272,7 (84,8)
	Mediana [zakres]	261 (133-562)
	≥1,5 x górna granica normy, n (%)	3 (9%)
Bilirubina całkowita [μmol/l]*	Średnia	31,8 (20,3)
	Mediana [zakres]	28 (6-106)
Całkowita wielkość klonu PNH w populacji krwinek czerwonych [%]*	Średnia	57,4 (29,7)
	Mediana [zakres]	52,8 (9,8-99,4)
Krwinki czerwone C3d+ [%]*	Średnia	17,5 (12,2)
	Mediana [zakres]	14,2 (1,8-51,2)
Wielkość klonu PNH w populacji granulocytów [%]*	Średnia	93,1 (7,9)
	Mediana [zakres]	96,2 (65,8-100,0)
W przeszłości poważne naczyniowe zdarzenia niepożądane, n (%)	12 (19%)	10 (29%)
W przeszłości ≥1 zdarzenie anemii aplastycznej, n (%)	9 (15%)	5 (14%)

Cecha	Grupa badana, iptakopan, N=62	Grupa kontrolna, ekulizumab lub rawulizumab, N=35
Komentarz	Populacje pacjentów w grupie badanej i kontrolnej były ogólnie porównywalne pod względem cech demograficznych i związanych z przebiegiem choroby, niemniej jednak pacjenci z grupy kontrolnej mieli liczbowo wyższą średnią liczbę transfuzji w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy, niż osoby z grupy badanej.	

*Wartości wyjściowe zdefiniowano jako ostatni wynik uzyskany w momencie lub przed rozpoczęciem leczenia próbnego (dzień 1), z wyjątkiem wyjściowego poziomu hemoglobiny, który zdefiniowano jako średnią dwóch pomiarów uzyskanych w okresie przesiewowym (dla każdego pacjenta, który otrzymał transfuzja krwinek czerwonych podczas badania przesiewowego po pierwszym potwierdzającym pomiarze hemoglobiny, pierwszym pomiarem jest poziom wyjściowy). Wyniki w skali funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych – zmęczenia (FACIT-Fatigue) mieszczą się w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższe wyniki wskazują na mniejsze zmęczenie.

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1]).

Cecha		Iptakopan, N=40
Wiek, średnia (SD) [lata]		42,1 (15,9)
Płeć żeńska, n (%)		17 (42%)
Rasa, n (%)	Biała	12 (30%)
	Azjatycka	27 (68%)
	Czarna	1 (2%)
Wskaźnik masy ciała (BMI)	Średnia (SD)	24,7 (3,3)
	Mediana (zakres)	24,4 (18,9-35,7)
Czas od diagnozy PNH, średnia (SD) [lata]		4,7 (5,5)
Transfuzje krwinek czerwonych w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją	Liczba pacjentów, n (%)	87 (70%)
	Liczba transfuzji, średnia (SD)	3,1 (2,1)
	Liczba transfuzji, mediana [zakres]	2 (1-8)
Stężenie hemoglobiny [g/dL]*	Średnia	8,2 (1,1)
	Mediana [zakres]	8,1 (5,8-10,0)
Wynik w kwestionariuszu FACIT-F	Średnia	32,8 (10,2)
	Mediana [zakres]	34,3 (13-51)
Bezwzględna liczba retikulocytów x 10 ⁹ /l*	Średnia	154,3 (63,7)
	Mediana [zakres]	139 (59-325)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej [U/l]*	Średnia	1698,8 (683,3)
	Mediana [zakres]	1582 (522-3244)
	≥1,5 x górna granica normy, n (%)	40 (100%)
Bilirubina całkowita [μmol/l]*	Średnia	28,7 (14,9)
	Mediana [zakres]	27 (8-78)
	Średnia	42,7 (21,2)

Cecha		Iptakopan, N=40
Całkowita wielkość klonu PNH w populacji krwinek czerwonych [%]*	Mediana [zakres]	40,3 (9,0-92,9)
Krwinki czerwone C3d+ [%]*	Średnia	0,7 (0,4)
	Mediana [zakres]	0,6 (0,1-1,9)
Wielkość klonu PNH w populacji granulocytów [%]*	Średnia	86,1 (18,6)
	Mediana [zakres]	92,5 (1,0-99,5)
W przeszłości poważne naczyniowe zdarzenia niepożądane, n (%)		5 (12%)
W przeszłości ≥1 zdarzenie anemii aplastycznej, n (%)		16 (40%)

*Wartości wyjściowe zdefiniowano jako ostatni wynik uzyskany w momencie lub przed rozpoczęciem leczenia próbnego (dzień 1), z wyjątkiem wyjściowego poziomu hemoglobiny, który zdefiniowano jako średnią dwóch pomiarów uzyskanych w okresie przesiewowym (dla każdego pacjenta, który otrzymał transfuzja krwinek czerwonych podczas badania przesiewowego po pierwszym potwierdzającym pomiarze hemoglobiny, pierwszym pomiarem jest poziom wyjściowy). Wyniki w skali funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych – zmęczenia (FACIT-Fatigue) mieszczą się w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższe wyniki wskazują na mniejsze zmęczenie.

Badanie De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23], Zhang i wsp. 2023 [29], Ye i wsp. 2023 [30] – brak charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania NCT03896152 [24]-[27], na podstawie danych z referencji [24].

Cecha	Grupa badana I Iptakopan 25 mg/100 mg, N=7	Grupa badana II Iptakopan 50 mg/200 mg, N=6	Wszyscy pacjenci łącznie, N=13
Wiek, mediana (zakres) [lata]	30 (20-55)	36 (34-62)	35 (20-62)
Płeć męska, n	5	1	6
Rasa azjatycka, n	7	6	13
Wskaźnik masy ciała (BMI), mediana (zakres)	22 (16-27)	23 (18-29)	22 (16-29)
Transfuzje koncentratu czerwonych krwinek we wcześniejszym roku, średnia, mediana (zakres)	7; 2,0 (0,19)	5; 3,5 (0-13)	6; 3,0 (0-19)
Pacjenci nieleczeni inhibitorem C5, n (%)	7 (100%)	5 (83%)	12 (92%)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej, średnia, mediana (zakres) [U/l]	2228,0; 1686 (1008-3761)	1946,0; 1737 (1212-2832)	2097,8; 1686 (1008-3761)
Poziom hemoglobiny, n, średnia, mediana (zakres) [g/l]	7; 90,3; 93 (70-107)	5; 79,4; 73 (68-96)	12; 85,8; 87 (68-107)
Poziom wolnej hemoglobiny, n, średnia, mediana (zakres) [IU/ml]	5; 43,9; 36,2 (31,6-82,5)	4; 24,28; 25,2 (14,2-32,6)	9; 35,19; 32,6 (14,2-82,5)
Liczba czerwonych krwinek, średnia, mediana (zakres) [x10 ¹² /l]	3,14; 3,1 (2,4-3,8)	2,63; 2,5 (1,9-3,7)	2,91; 3,1 (1,9-3,8)

Cecha	Grupa badana I Iptakopan 25 mg/100 mg, N=7	Grupa badana II Iptakopan 50 mg/200 mg, N=6	Wszyscy pacjenci łącznie, N=13
Liczba retikulocytów, średnia, mediana (zakres) [$\times 10^{-9}/l$]	205,4; 177 (136-284)	200,8; 215 (30-352)	203,3; 209 (30-352)
Stosunek retikulocytów do erytrocytów (%), średnia, mediana (zakres)	6,7; 6,5 (4,2-10)	8,35; 7,1 (1,2-18,9)	7,46; 6,5 (1,2-18,9)
Liczba płytek krwi, średnia, mediana (zakres) [$\times 10^{-9}/l$]	195,0; 194 (131-318)	158,5; 180 (60-199)	178,2; 188 (60-318)
Haptoglobina, średnia, mediana (zakres) [g/l]	0,05; 0,05 (0,05-0,05)	0,05; 0,05 (0,05-0,05)	0,05; 0,05 (0,05-0,05)
Bilirubina całkowita, średnia, mediana (zakres) [$\mu\text{mol}/l$]	32,4; 27 (24-48)	32,3; 29 (20-51)	32,4; 27 (20-51)
D-dimery, średnia, mediana (zakres) [mg FEU/l]	0,380; 0,31 (0,24-0,88)	0,735; 0,78 (0,40-1,14)	0,544; 0,40 (0,24-1,14)

*Pacjent 6 miał poziom hemoglobiny wynoszący 107 g/l podczas wizyty początkowej w 218. dniu badania, ale został uznany za kwalifikującego się na podstawie poziomu Hb wynoszącego 99 g/l podczas powtórnej niezaplanowanej oceny w 28. dniu badania.

Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z referencji Han i wsp. 2022 [28].

Cecha	Iptakopan, N=1
Wiek	41 lat
Płeć	Kobieta
Wcześniejsza terapia ekulizumabem	TAK

Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentki z referencji Füreder i wsp. 2024 [31].

Cecha	Iptakopan, N=1
Wiek	43 lata
Płeć	Kobieta
Wcześniejsza terapia rawulizumabem	TAK
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	9,1
MCV [wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej] [fL]	117,3
Retikulocyty [G/l]	234,8
Płytki krwi [G/l]	222
Leukocyty [G/l]	3,71
Wynik w kwestionariuszy FACIT-F	46
Wielkość klonu w populacji erytrocytów [%]	97%
Wielkość klonu w populacji granulocytów [%]	97%
Ferrytyna [$\mu\text{g}/l$]	728,2
Saturacja transferrytyny [%]	21,7%
Bilirubina [mg/dL]	0,61
Dehydrogenaza mleczanowa [U/l]	296
Haptoglobina [mg/dL]	<12

15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ DLA IPTAKOPANU

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki i wnioski z badań:

- NCT03896152 [24]-[27];
- Han i wsp. 2022 [28];
- Zhang i wsp. 2023 [29];
- Ye i wsp. 2023 [30];
- Füreder i wsp. 2024 [31].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski z powyższych badań dodatkowych, natomiast podsumowanie ich wyników i wniosków zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

Tabela 83. Analiza wyników i wniosków z badań dodatkowych dla iptakopanu, stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Badanie NCT03896152 [24]-[27]	
<p>Badanie II fazy, randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, wieloośrodkowe, dwuramiennie, otwarte.</p> <p>Dorosłych pacjentów (N=13) z nocną napadową hemoglobinurią, wielkością klonu PNH w populacji erytrocytów wynoszącą $\geq 10\%$, poziomem LDH $\geq 1,5x$ górnej granicy normy, stężeniem hemoglobiny < 105 g/l, nieleczonych inhibitorem dopełniacza przez co najmniej 3 wcześniejsze miesiące, zrandomizowano do:</p> <ul style="list-style-type: none">- <u>grupy badanej I (N=7)</u>, stosującej iptakopan, doustnie, w dawce 25 mg, 2x dobę przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 100 mg 2x dobę do 2 lat;- <u>grupy badanej II (N=6)</u>, stosującej iptakopan, doustnie, w dawce 50 mg, 2x dobę przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 200 mg 2x dobę do 2 lat. <p>Dawkowanie iptakopanu od 4 tygodnia w grupie badanej II było zgodne z rekomendowanym w ChPL FABHALTA® [42].</p> <p>Całkowity czas trwania badania od kwalifikacji do zakończenia badania wynosił około 28 miesięcy, w tym 8-tygodniowa faza badania przesiewowego, 4-tygodniowy okres leczenia (okres 1), 8-tygodniowy okres leczenia (okres 2), po którym następowała około 2-letnia faza przedłużona (okres 3).</p> <p>Dane przedstawione w publikacji głównej [24] pochodzą z analizy tymczasowej przeprowadzonej, gdy ostatni zapisany pacjent leczony zgodnie z protokołem ukończył 12 tygodni leczenia (tj. okres 1 i 2) – w kwietniu 2020 roku.</p>	<p>Iptakopan stanowi skuteczną opcję leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski						
<p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badany lek.</p> <p>Głównym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów z 60% redukcją poziomu LDH lub poziomem LDH poniżej górnej granicy normy w 12 tygodniu terapii.</p> <p>Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki z badania NCT03896152 [24]-[27] dla grupy badanej II, z uwagi na fakt, że przez większość czasu terapii stosowano w niej dawkowanie iptakopanu zgodne z zarejestrowanym.</p> <p>W momencie analizy tymczasowej, jedenastu z 13 zrandomizowanych pacjentów ukończyło 12-tygodniowe leczenie zgodnie z protokołem, chociaż ogółem 12 pacjentów można było ocenić pod kątem skuteczności, w tym 1 pacjent z kohorty 1 (pacjent 1), który w czasie analizy pośredniej przyjmował zmniejszoną dawkę iptakopanu (pacjent -specyficzne zmniejszenie dawki rozpoczęło w 36. dniu), a następnie stopniowo zmniejszono dawkę i wkrótce potem przerwano leczenie zgodnie z preferencjami pacjenta i decyzją lekarza; skuteczność tego pacjenta można było nadal oceniać aż do 8 tygodnia. Warto zauważyć, że 1 pacjent w kohorcie 2 (pacjent 12) przerwał leczenie iptakopaniem już po 2 dniach dawkowania iptakopanu z powodu łagodnego zdarzenia niepożądanego bólu głowy, w związku z czym nie można go ocenić pod kątem skuteczności.</p> <p>Wszystkich 13 włączonych pacjentów zostało zaszczepionych zgodnie z protokołem przed rozpoczęciem leczenia, z informacją o zakresie serotypów dostępną dla 10 pacjentów: w przypadku <i>N. meningitidis</i> wszystkich 10 pacjentów otrzymało wyłącznie szczepionki czterowalentne (obejmujące serotypy A, C, W-135 i Y, ale nie serotyp B); w przypadku <i>S. pneumoniae</i> 7 pacjentów otrzymało szczepionkę 13-walentną (PCV13), a 3 pacjentów otrzymało 23-walentną (PPSV23) szczepionki. Dodatkowo 2 pacjentów otrzymało profilaktykę antybiotykową z powodu krótki okres czasu od szczepienia (odpowiednio ceftibuten i cyprofloksacyna).</p> <p>Na początku badania u wszystkich pacjentów występowały objawy aktywnej hemolizy i klinicznie istotnej niedokrwistości, przy czym większość pacjentów była zależna od transfuzji. Wszyscy pacjenci byli wcześniej nieleczeni inhibitorem C5, z wyjątkiem pacjenta, który przerwał leczenie iptakopaniem w drugim dniu i dlatego nie był brany pod uwagę do analiz skuteczności (pacjent 12). Istotny wywiad lekarski w momencie włączenia do badania obejmował 3 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną (pacjenci 7, 9, i 11) oraz 2 pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (MDS); pacjent 8 miał MDS z dysplazją wieloliniową z prawidłową cytogenetyką, zgłoszoną jako trwająca, natomiast w przypadku pacjenta 1, u którego zgłoszono, że MDS jest nieaktywny, nie było dodatkowych informacji. Z wyjątkiem okresowej suplementacji żelaza u pacjentów 7 i 9, nie stosowano jednoczesnego leczenia niedokrwistości aplastycznej ani MDS.</p>							
<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p>							
<p>Tabela 84. Skuteczność kliniczna iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza – dane zbierane do 12 tygodnia terapii [24], [26], [27].</p>							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 1166 1198 1217">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1198 1166 1688 1217">Iptakopan 50/200 mg, N=6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 1217 1198 1268">Pacjenci z redukcją poziomu LDH $\geq 60\%$ względem wartości wyjściowej, n (%)</td> <td data-bbox="1198 1217 1688 1268">5 (100%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1268 1198 1326">Procentowa redukcja poziomu LDH względem wartości wyjściowych w 2 tygodniu terapii, średnie [90% CI]</td> <td data-bbox="1198 1268 1688 1326">-85,0% [-92,8; -77,2], p<0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Iptakopan 50/200 mg, N=6	Pacjenci z redukcją poziomu LDH $\geq 60\%$ względem wartości wyjściowej, n (%)	5 (100%)	Procentowa redukcja poziomu LDH względem wartości wyjściowych w 2 tygodniu terapii, średnie [90% CI]	-85,0% [-92,8; -77,2], p<0,0001	
Punkt końcowy	Iptakopan 50/200 mg, N=6						
Pacjenci z redukcją poziomu LDH $\geq 60\%$ względem wartości wyjściowej, n (%)	5 (100%)						
Procentowa redukcja poziomu LDH względem wartości wyjściowych w 2 tygodniu terapii, średnie [90% CI]	-85,0% [-92,8; -77,2], p<0,0001						

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski
Procentowa redukcja poziomu LDH względem wartości wyjściowych w 12 tygodniu terapii, średnie [90% CI]	-85,9% [-96,5; -75,3], p<0,0003	
Pacjenci z utrzymującym się poziomem LDH ≤1,5x górna granicy normy do 12 tygodnia terapii	6 (100%)	
Pacjenci wymagający zwiększenia dawkowania iptakopanu w dowolnym momencie badania, n	0	
Pacjenci z transfuzją krwi do 12 tygodnia terapii, n	1 (pacjent z przetrwałym zespołem mielodysplastycznym i dysplazją wieloliniową, zrekrutowany pomimo istotnej retikulocytopenii wymagał 13 transfuzji (52 jednostek) w ciągu roku przed rozpoczęciem badania; pacjent ten otrzymał po jednej transfuzji [4 jednostki] w 3 i 156 dniu badania, co oznacza znaczne ograniczenia liczby wymaganych transfuzji po zastosowaniu iptakopanu)	
Poprawa stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych w 12 tygodniu terapii, średnia [90% CI] [g/l]	Z wyjściowo 76,9 [64,9; 88,9] do 109,0 g/l [58,9; 159,1], % zmiana względem wartości wyjściowych: 51,8 [-14,3; 117,9], p=0,1495	
Stężenie wolnej hemoglobiny w 12 tygodniu terapii, średnia [SD] [g/l]	-14,75 (6,29)	
Stężenie wolnej hemoglobiny w 12 tygodniu terapii, średnia [SD] [%]	-0,78 (1,70)	
Pacjenci z poziomem hemoglobiny >120 g/l względem wartości wyjściowych w 12 tygodniu terapii, n (%)	2 (33,3%)	
Poprawa poziomu bilirubiny względem wartości wyjściowych w 12 tygodniu terapii, średnia [μmol/l]	Z wyjściowo 35,3 [23,3; 47,3] do 14,8 [6,2; 23,3], p=0,0270	
% Zmiana poziomu haptoglobiny względem wartości wyjściowych w 12 tygodniu terapii, średnia [90% CI]	260,0 [-169,3; 689,3], P=0,2663	
Zmiana liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych w 12 tygodniu terapii, średnia [x10⁹/l]	Z wyjściowo 211,1 [132,3; 289,8] do 104,8 [54,4; 144,1]; p=0,0082	
% Zmiana liczby erytrocytów względem wartości wyjściowych w 12 tygodniu terapii, średnia [90% CI]	60,1 [12,8; 107,4], p=0,0581	
Pacjenci z liczbą retikulocytów ≤150 x 10⁹/l w 12 tygodniu terapii, %	100%	
Zmiana wielkości klonu PNH (typu II i III w populacji krwinek czerwonych) względem wartości wyjściowych w 12 tygodniu terapii, średnia [90% CI] (%)	Z wyjściowo 49,1% [24,7; 73,6] do 91,1% [81,8; 100,3]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, w 12 tygodniu terapii, średnia [x10⁹/l]	Z wyjściowo: 156,42 (52,32) do 140,75 (59,62)	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie iptakopanu w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią wiąże się z brakiem konieczności przeprowadzenia transfuzji u większości pacjentów, wysoką redukcją poziomu LDH, liczby retikulocytów, obniżeniem poziomu bilirubiny całkowitej i haptoglobiny.</p> <p><u>W abstrakcie konferencyjnym [25] przedstawiono dane z kolejnej analizy pośredniej (tymczasowej), po 12 miesiącach leczenia.</u></p> <p>W momencie przeprowadzenia drugiej analizy tymczasowej 11 pacjentów leczono iptakopaniem przez co najmniej 52 tygodnie, przy czym maksymalny czas trwania leczenia wynosił 81 tygodni; 2 pacjentów przerwało leczenie wcześniej, jeden po 2 dniach z powodu niezbyt poważnego zdarzenia niepożądanego w postaci bólu głowy (w związku z czym nie można go ocenić pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego), drugi po 13 tygodniach na podstawie decyzji lekarza. Spośród 12 ocenianych pacjentów, z których wszyscy nie otrzymywali wcześniej przeciwciał anty-C5, wszyscy osiągnęli główny punkt końcowy polegający na obniżeniu LDH o co najmniej 60% w ciągu pierwszych 12 tygodni. Odpowiedź LDH była szybka i trwała, wszyscy pacjenci leczeni dawką ≥ 50 mg dwa razy na dobę osiągnęli ten próg już po jednym tygodniu leczenia, a wszyscy pacjenci kontynuujący leczenie, z wyjątkiem jednego, utrzymywali próg aż do momentu zakończenia zbierania danych, tj. przez co najmniej 52 tygodnie. Równoważną poprawę zaobserwowano także w przypadku innych markerów hemolizy zewnątrzkrwiny i wewnątrzkrwiny. Podobnie, u większości pacjentów stężenie hemoglobiny poprawiło się znacząco i trwale, a od rozpoczęcia leczenia iptakopaniem wszyscy, z wyjątkiem jednego pacjenta będącego w trakcie leczenia, nie wymagali transfuzji. Co więcej, w trakcie badania nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, a nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F znacząco poprawiło się u większości pacjentów.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA (wszyscy pacjenci)</p> <p>Iptakopan był ogólnie dobrze tolerowany i bezpieczny. Spośród 13 pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych u 9 (69,2%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, przy czym większość miała łagodne nasilenie. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani poważnych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, gorączka i objawy górnych dróg oddechowych infekcje [24].</p> <p>Ogółem u 4 pacjentów (30,8%) wystąpiły działania niepożądane, które badacz podejrzewał o związek z zastosowaniem iptakopanu, z których większość była przemijająca i miała łagodne nasilenie. U dwóch pacjentów wystąpiły niezbyt silne bóle głowy, z czego 1 (pacjent 12) przerwał badanie po 2 dniach leczenia, u trzeciego pacjenta wystąpił przejściowy wzrost poziomu fosfatazy zasadowej, a u czwartego pacjenta wystąpiło wiele działań niepożądanych, w tym wzdęcia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia hormonu luteinizującego we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, odwrotny wzrost trójiodotyroniny i wzrost wolny od tyroksyny [24].</p> <p>Co ważne, do momentu zakończenia zbierania danych nie zaobserwowano przełomów hemolitycznych, chociaż u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano żadnych znaczących objawów związanych z inhibicją dopełniacza, takich jak interwencje chirurgiczne lub ciężkie zakażenia po rozpoczęciu stosowania iptakopanu. Ponadto nie zaobserwowano żadnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, mimo że żaden z pacjentów nie stosował profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego. Wreszcie nie było widocznych żadnych zależnych od dawki zmian w profilu działań niepożądanych w 2 kohortach [24].</p> <p>Tabela 85. Profil bezpieczeństwa iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, nieleczonych wcześniej inhibitorem dopełniacza – dane zbierane do kwietnia 2020 roku [24], [27].</p>	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>				Wnioski
Punkt końcowy, liczba zdarzeń, liczba pacjentów (%)	Iptakopan 25/100 mg, N=7	Iptakopan 50/200 mg, N=6	Wszyscy pacjenci, N=13	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	31; 4 (57,1%)	7; 5 (83,3%)	38; 9 (69,2%)	
Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	29; 4 (57,1%)	6; 4 (66,7%)	35; 8 (61,5%)	
Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	2; 1 (14,3%)	1; 1 (16,7%)	3; 2 (15,4%)	
Zdarzenia niepożądane o poważnym/ciężkim nasileniu	0	0	0	
Działania niepożądane związane z zastosowaniem leku	6; 1 (14,3%)	3; 3 (50,0%)	9; 4 (30,8%)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	0	1; 1 (16,7%)	1; 1 (7,7%)	
Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku	0	1; 1 (16,7%)	1; 1 (7,7%)	
Najczęściej raportowane zdarzenie niepożądane, zgodnie z preferowaną terminologią, notowane u ≥ 3 pacjentów, n (%)				
Ból głowy	1 (14,3%)	3 (50,0%)	4 (30,8%)	
Dyskomfort w obrębie brzucha	2 (28,6%)	0	2 (15,4%)	
Wzrost poziomu fosfatazy zasadowej we krwi	1 (14,3%)	1 (16,7%)	2 (15,4%)	
Kaszel	2 (28,6%)	0	2 (15,4%)	
Ból jamy ustnej i gardła	2 (28,6%)	0	2 (15,4%)	
Gorączka	2 (28,6%)	0	2 (15,4%)	
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (28,6%)	0	2 (15,4%)	
<p>W fazie przedłużonej, w grupie leczonej iptakopaniem w dawce 200 mg, 2x dobę [24]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u 2 (66,7%) pacjentów odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane; - odnotowano po 1 przypadku (33%): kaszlu i bólu pleców. 				
<p>W referencji [27] podano, że w 3 okresie badania (tj. w ciągu blisko 2 lat leczenia), w grupie leczonej iptakopaniem w dawce 200 mg, 2x dobę (N=5):</p> <ul style="list-style-type: none"> - żaden pacjent nie zmarł; - żaden pacjent nie doświadczył ciężkich zdarzeń niepożądanych; - 4 (80%) pacjentów doświadczyło nieciężkich zdarzeń niepożądanych; 				

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>- odnotowano po jednym (20%) przypadku: eozynofili, zawrotów głowy, zapalenie jelit, gorączki, COVID-19, niezytu żołądka i jelit, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, gamma-glutamylotransferazy, bólu pleców, skurczów mięśni, bólu głowy, kaszlu z odrzuczeniem.</p>	
Han i wsp. 2022 [28]	
<p style="text-align: center;">Opis przypadku pacjentki z nocną napadową hemoglobinurią leczonej iptakopaniem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Historia choroby:</u></p> <p>Do 41-letnia kobieta, z pancytopenią od 17 lat, ciągłym krwimoczem od 14 lat i sporadycznymi napadami padaczkowymi od 3 lat. Wcześniej, zgodnie ze standardowymi kryteriami, w 2004 r. zdiagnozowano u niej niedokrwistość aplastyczną, a w 2007 r. rozpoznano u niej PNH. Następnie leczono ją glikokortykosteroidami z dodatkiem cyklosporyny A, androgenów, erytropoetyny i transfuzji krwinek czerwonych.</p> <p>Pacjentka cierpiała na nawracającą zakrzepicę żył głębokich jamy brzusznej i zakrzepicę żył powierzchownych kończyn górnych, mimo leczenia przeciwzakrzepowego. W latach 2007–2017 stężenie hemoglobiny utrzymywało się na poziomie 60–80 g/l, a dehydrogenazy mleczanowej (LDH) wahało się między 1611 a 2046 U/l. W 2017 roku chora przestała przyjmować cyklosporynę A i androgeny.</p> <p>W lutym 2018 roku u pacjentki wystąpiło ostre porażenie połowicze, trudności w mówieniu oraz utrata przytomności, a w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) wykryto zakrzepicę w zatoce strzałkowej górnej. Stwierdzono poziom hemoglobiny 65 g/l, liczbę białych krwinek $5,03 \times 10^9/l$, liczbę płytek krwi $40 \times 10^9/l$ i odsetek retikulocytów wynoszący 3,7%. Poziomy bilirubiny bezpośredniej/pośredniej wynosiły 10,9/4,8 μM, LDH 1092 U/L, a wielkość klonu PNH (neutrofile ujemne pod względem FLAER) wynosiła 97%. Pomimo zastosowania terapii przeciwzakrzepowej i przeciwpadaczkowej u pacjentki wystąpiły drgawki i silny ból głowy potem została przyjęta na oddział intensywnej terapii w celu leczenia podtrzymującego ze względu na nasilenie objawów. W kwietniu 2018 roku pacjentka rozpoczęła leczenie ekulizumabem w dawce 900 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie 900 mg co 2 tygodnie przez 34 miesiące. Rutynowe parametry krwi były prawidłowe po 6 miesiącach podawania ekulizumabu; Stężenie LDH wróciło do normy po 1,5 miesiąca leczenia ekulizumabem i utrzymywało się na poziomie około 200 U/l. Bilirubina utrzymywała się na prawidłowym poziomie, natomiast wielkość klonu PNH wynosiła 97%. Po 16 miesiącach leczenia odsetek retikulocytów u niej utrzymywał się w normie. Pacjentka zgłaszała nawrót objawów dopiero w kwietniu 2021 roku, kiedy to ze względu na ograniczony dostęp do ekulizumabu wydłużono przerwę w leczeniu ekulizumabem do 16–17 dni; następnie cierpiała na drobne drgawki. Badanie MRI wykazało nawrót zakrzepicy w zatoce strzałkowej górnej, a odsetek retikulocytów wzrósł do 2,4%. Ponieważ ekulizumab nie był dostępny w Chinach, a jej zapasy z zagranicy wyczerpywały się w związku z pandemią Covid-19, nie mogła kontynuować leczenia po czerwcu 2021 r. W kwietniu 2021 r. wielkość klonu PNH pacjentki wynosiła 100% w populacji granulocytów, więc było bardzo prawdopodobne, że po odstawieniu ekulizumabu wystąpi u niej przełom hemolityczny i drgawki.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rozpoczęcie terapii iptakopaniem:</u></p> <p>Ponieważ w Chinach nie jest dostępne skuteczne leczenie takiego stanu zagrażającego życiu, a ośrodek, w którym leczono pacjentkę brał udział w badaniu klinicznym iptakopanu u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza (NCT04820530), postanowiono za zgodą producenta i odpowiednich organów w zastosować iptakopan. Zorganizowano multidyscyplinarny zespół w celu oceny korzyści i ryzyka stosowania tego leku. W międzyczasie uzyskano zgodę komisji etyki i zgodę pacjentki, a wniosek został zatwierdzony przez odpowiedni urząd. Pacjentka rozpoczęła leczenie iptakopaniem 14 czerwca 2021 r. w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Kontynuowano leczenie wspomagające rywaroksabanem i depakiną.</p> <p style="text-align: center;"><u>Efekty leczenia iptakopaniem:</u></p> <p>W porównaniu z parametrami wyjściowymi przed podaniem iptakopanu u pacjentki uzyskano poprawę stężenia hemoglobiny (z 117 g/l do maksymalnie 146 g/l), liczby płytek krwi i stałą liczbę neutrofilów. Po 8 tygodniach leczenia liczba retikulocytów i parametry biochemiczne były w normie. Wielkość klonu PNH</p>	<p>Iptakopan stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>wahała się od 95 do 77% po podaniu iptakopanu. Jakość życia uległa znacznej poprawie dzięki uniknięciu regularnego podawania leków pacjentce w szpitalu. Nie odnotowano działań niepożądanych a iptakopan był w tym przypadku dobrze tolerowany co najmniej przez 34 tygodnie obserwacji.</p>	
Zhang i wsp. 2023 [29]	
<p>Badanie kohortowe, obserwacyjne, otwarte, jednośrodkowe, którego celem była ocena zmian odkładania się składowych dopełniacza po zastosowaniu inhibitorów dopełniacza (iptakopanu, ekulizumabu i krowalimabu) i ich związek ze skutecznością leczenia, w populacji pacjentów z PNH.</p> <p>Ogółem z 23 chorych uwzględnionych w ocenie, 10 stosowało iptakopan, 4 ekulizumab a 9 krowalimab (w pełnych dawkach).</p> <p style="text-align: center;"><u>Ocena skuteczności i depozycji składowych dopełniacza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w pacjentów leczonych ekulizumabem wartości C5b-9+/na erytrocytach i C5b-9+/ba leukocytach (WBC) znacząco spadły po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia (P<0,05); jednakże wartości C3+/na erytrocytach (RBC) i C3+/na płytkach krwi (PLT) znacząco wzrosły po 12 miesiącach (P<0,05); u pacjentów leczonych kowalimabem wartość C5b-9+/RBC znacząco spadła po 6 i 12 miesiącach (P<0,05), podczas gdy C3+/RBC, C3+/WBC, C4b+/RBC i C4b+/WBC wzrosła (P<0,05) po 6 miesiącach; u osób leczonych iptakopaniem po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach odkładanie C5b-9 we wszystkich trzech liniach krwi znacząco się zmniejszyło (P<0,05), w międzyczasie zmniejszyło się odkładanie C3 i czynnika b (FB) we wszystkich trzech liniach (P< 0,05); ponadto wartości C4b+/WBC i C4b+/PLT spadły po 3, 6, 9 i 12 miesiącach (P<0,05). wartości C5b-9+/RBC i C5b-9+/WBC były istotnie powiązane z poprawą poziomu hemoglobiny po leczeniu ekulizumabem (odpowiednio P=0,004 i 0,018); C5b-9+/RBC było dodatnio skorelowane z bilirubiną (P=0,023), a C3+/RBC było dodatnio skorelowane z bezwzględną liczbą retikulocytów (Ret, P=0,001) po leczeniu krowalimabem; po leczeniu iptakopaniem, C3+/RBC było dodatnio skorelowane z liczbą retikulocytów (P=0,010), C4b+/RBC było dodatnio skorelowane z liczbą retikulocytów (P=0,032) i dehydrogenazą mleczanową (LDH, P=0,003), a FB+/RBC było dodatnio skorelowane z liczbą retikulocytów (P=0,032) i dehydrogenazą mleczanową (LDH, P=0,003), a FB+/RBC było dodatnio skorelowane z LDH. 	<p>Inhibitory dopełniacza mogą skutecznie ograniczać odkładanie się C5b-9. W przeciwieństwie do inhibitorów C5, iptakopan zmniejsza również odkładanie się C3, C4b i FB. C5b-9+/RBC można powiązać ze skutecznością hamowania hemolizy wewnątrznaczyniowej. Odkładanie dopełniacza jest prawdopodobnie związane z przełomem hemolitycznym lub hemolizą zewnątrznaczyniową.</p>
Ye i wsp. 2023 [30]	
<p>Badanie kohortowe, obserwacyjne, otwarte, jednośrodkowe, którego celem była głównie ocena długości życia krwinek czerwonych podczas stosowania iptakopanu i krowalimabu), w populacji pacjentów z PNH.</p> <p>Ogółem z 9 chorych uwzględnionych w ocenie, 5 stosowało iptakopan a 4 krowalimab.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ocena skuteczności</u></p> <p>Mediana długości życia erytrocytów u pacjentów nieleczonych [przed leczeniem] wyniosła 17 (zakres 12-38) dni, mediana poziomu hemoglobiny 83 (69-94) g/l, mediana poziomu LDH 590,8 (446,1-935,5) U/L, mediana wielkości klonu PNH 96,0% (33,2-99,9).</p> <p>Do 6 miesięcy po leczeniu 8 pacjentów osiągnęło poprawę parametrów hamtologicznych bez przełomów hemolitycznych. U wszystkich pacjentów stężenie LDH gwałtownie spadło i ustabilizowało się na niższym poziomie po rozpoczęciu leczenia. Jednak stopień poprawy poziomu hemoglobiny był zróżnicowany, mediana 60 (20-85) g/l. Analizując korelację między różnymi wskaźnikami hemolizy (LDH, długość życia czerwonych krwinek, bilirubina całkowita, bilirubina pośrednia itp.) i zmianami poziomu hemoglobiny, długość życia czerwonych krwinek wykazała dobrą korelację (P=0,002, R=0,867). W grupie otrzymującej krowalimab u trzech pacjentów uzyskano dodatni wynik testu Coombsa, a u pacjenta ujemnego nie uzyskano poprawy hematologicznej. W grupie iptakopanu nie zaobserwowano żadnego pacjenta z dodatnim wynikiem testu Coombsa.</p>	<p>Różne inhibitory dopełniacza mają różny wpływ na stan pacjentów z PNH. Ocena poziomu LDH jest związana z na hemolizę wewnątrznaczyniową, a długość życia czerwonych krwinek również określa ilościowo hemolizę zewnątrznaczyniową i jest stosowana do monitorowania hemolizy. Zastosowanie badań żywotności czerwonych krwinek może zapewnić dokładną podstawę naukową do oceny przebiegu leczenia w PNH.</p>
Füreder i wsp. 2024 [31]	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski																																																											
<p>Opis przypadku pacjentki z nocną napadową hemoglobinurią leczonej iptakopaniem, po niepowodzeniu terapii rawulizumabem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Historia choroby</u></p> <p>U 43-letniej pacjentki zdiagnozowano PNH w 2006 roku. W 2017 roku otrzymała rawulizumab, a od listopada 2019 roku do czerwca 2021 roku uczestniczyła w badaniach klinicznych badających BXC9930. Po przerwaniu badania pacjentka ponownie otrzymywała rawulizumab w dawce 3300 mg co 8 tygodni. Oprócz leków na PNH, pacjentka była leczona kabergoliną na prolaktynomę od 2006 roku. U pacjentki nadal występowała anemia pomimo terapii rawulizumabem, a także rozwinęła się zależność od transfuzji krwi. Niedokrwistość, wraz z wysoką liczbą retikulocytów, dehydrogenazą mleczanową (LDH) < 1,5 × górna granica normy (ULN, 250 U/l) i dodatnim testem Coombsa na obecność C3d sugerowały hemolizę zewnątrzkrążyniową. Pegcetacoplan, mimo że zatwierdzony w Austrii, nie został zrefundowany w placówce leczącej pacjentkę i dlatego nie mógł być zastosowany. Iptakopan został dostarczony przez firmę Novartis w ramach programu dla pacjentów imiennych/programu dostępu zarządzanego (ang. Managed Access Program). Po uzyskaniu świadomej zgody pacjentka otrzymywała iptakopan w dawce 200 mg doustnie dwa razy dziennie, począwszy od 41. dnia po ostatniej dawce rawulizumabu. Pacjentka została zaszczepiona przeciwko Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ocena skuteczności</u></p> <p>Po rozpoczęciu leczenia iptakopanu hemoglobina wzrosła z 9,1 g/dL do zakresu prawidłowego (prawidłowy zakres: 12,0–16,0 g/dL) w 3. tygodniu i utrzymywała się w granicach normy podczas obserwacji. Liczba retikulocytów zmniejszyła się z 234,8 G/l na początku badania do prawidłowych wartości w ciągu 2 tygodni (prawidłowy zakres: 32–110 G/l). Haptoglobina pozostawała poniżej granicy wykrywalności. Nasilenie zmęczenia w kwestionariuszu FACIT było porównywalne do wyników zdrowych osób na początku badania i podczas obserwacji. Wielkość klonu erytrocytów była równa wielkości klonu granulocytów i utrzymywała się na stabilnym poziomie 96–100% podczas obserwacji. Z powodu transfuzji krwinek czerwonych u pacjentki wystąpiło umiarkowane przeciążenie żelazem. Poziom ferrytyny wynosił 728,2 µg/ml przed rozpoczęciem terapii iptakopanu. W ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia iptakopanu poziom ferrytyny znacznie spadł do 454,7 µg/l. Po osiągnięciu szczytu w 4. tygodniu poziom hemoglobiny nieznacznie spadł (ale pozostawał stabilny pomiędzy 5 a 17 tygodniem terapii), a liczba retikulocytów i poziom LDH nieznacznie wzrósł, co najprawdopodobniej wskazuje na łagodną hemolizę. Nie odnotowano przełomów hemolitycznych.</p>		<p>Monoterapia iptakopaniem prowadzi do normalizacji poziomu hemoglobiny i liczby retikulocytów u pacjentów z PNH i hemolizą zewnątrzkrążyniową.</p>																																																											
<p>Tabela 86. Wyniki wyjściowe (baseline) i uzyskane w trakcie terapii iptakopaniem u pacjentki z referencji Füreder i wsp. 2024 [31].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wyjściowo</th> <th>Tydzień 1</th> <th>Tydzień 2</th> <th>Tydzień 3</th> <th>Tydzień 4</th> <th>Tydzień 5</th> <th>Tydzień 9</th> <th>Tydzień 12</th> <th>Tydzień 17</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stężenie hemoglobiny [g/dl]</td> <td>9,1</td> <td>10,5</td> <td>11,4</td> <td>13,2</td> <td>13,7</td> <td>13,1</td> <td>12,8</td> <td>12,4</td> <td>12,9</td> </tr> <tr> <td>MCV [wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej] [fL]</td> <td>117,3</td> <td>113,9</td> <td>110,5</td> <td>105,9</td> <td>103,1</td> <td>102,0</td> <td>98,7</td> <td>101,8</td> <td>101,8</td> </tr> <tr> <td>Retikulocyty [G/l]</td> <td>234,8</td> <td>141,9</td> <td>92,5</td> <td>52,0</td> <td>nd</td> <td>44,9</td> <td>91,7</td> <td>105,1</td> <td>93,6</td> </tr> <tr> <td>Płytki krwi [G/l]</td> <td>222</td> <td>212</td> <td>213</td> <td>204</td> <td>217</td> <td>205</td> <td>215</td> <td>214</td> <td>209</td> </tr> <tr> <td>Leukocyty [G/l]</td> <td>3,71</td> <td>3,19</td> <td>4,6</td> <td>5,23</td> <td>6,13</td> <td>4,07</td> <td>4,59</td> <td>5,19</td> <td>5,20</td> </tr> </tbody> </table>			Punkt końcowy	Wyjściowo	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4	Tydzień 5	Tydzień 9	Tydzień 12	Tydzień 17	Stężenie hemoglobiny [g/dl]	9,1	10,5	11,4	13,2	13,7	13,1	12,8	12,4	12,9	MCV [wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej] [fL]	117,3	113,9	110,5	105,9	103,1	102,0	98,7	101,8	101,8	Retikulocyty [G/l]	234,8	141,9	92,5	52,0	nd	44,9	91,7	105,1	93,6	Płytki krwi [G/l]	222	212	213	204	217	205	215	214	209	Leukocyty [G/l]	3,71	3,19	4,6	5,23	6,13	4,07	4,59	5,19
Punkt końcowy	Wyjściowo	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4	Tydzień 5	Tydzień 9	Tydzień 12	Tydzień 17																																																				
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	9,1	10,5	11,4	13,2	13,7	13,1	12,8	12,4	12,9																																																				
MCV [wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej] [fL]	117,3	113,9	110,5	105,9	103,1	102,0	98,7	101,8	101,8																																																				
Retikulocyty [G/l]	234,8	141,9	92,5	52,0	nd	44,9	91,7	105,1	93,6																																																				
Płytki krwi [G/l]	222	212	213	204	217	205	215	214	209																																																				
Leukocyty [G/l]	3,71	3,19	4,6	5,23	6,13	4,07	4,59	5,19	5,20																																																				

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>										Wnioski
Wynik w kwestionariuszu FACIT-F	46	49	50	49	nd	46	nd	52	48	
Wielkość klonu w populacji erytrocytów [%]	97%	97%	97%	97%	nd	97%	96%	100%	96%	
Wielkość klonu w populacji granulocytów [%]	97%	97%	98%	98%	nd	98%	98%	98%	98%	
Ferrytyna [µg/l]	728,2	454,7	397,9	390,9	252,2	411,5	534,2	438,8	457,9	
Saturacja transferrytyny [%]	21,7%	14,1%	11,4%	14,1%	nd	22,5%	18,3%	15,7%	15,7%	
Bilirubina [mg/dL]	0,61	0,29	0,38	0,38	0,44	0,42	0,52	0,48	0,44	
Dehydrogenaza mleczanowa [U/l]	296	198	177	190	210	214	297	276	251	
Haptoglobina [mg/dL]	<12	<12	<12	<12	nd	<12	nd	<12	<12	
<p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p>Do zdarzeń niepożądanych należały dreszcze bez gorączki, łagodny ból mięśni oraz łagodne objawy zaczerwienienia twarzy z rumieniem, które ustąpiły w trakcie obserwacji.</p>										

RBC – krwinki czerwone (erytrocyty); FB – czynnik B dopełniacza; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; MRI – magnetyczny rezonans jądrowy; PLT – płytki krwi; PNH – nocna napadowa hemoglobinuria; Ret – retikulocyty; WBC – krwinki białe (leukocyty).

15.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE DLA IPTAKOPANU

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono 3 badania nieopublikowane [46], [47], [48] dotyczące zastosowania iptakopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 87. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[46]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05630001 (badanie o akronimie APPULSE)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter, Single Arm, Open-label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily Iptacopan in Adult PNH Patients Who Have Hb\geq10 g/dL in Response to Anti-C5 Antibody and Switch to Iptacopan.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p>Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte, III fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> - do 24 tygodni (168 dni).</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - zmiana stężenia hemoglobiny; - odsetek pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie; - zmiana w bezwzględnej liczbie retikulocytów; - procentowa zmiana w poziomie dehydrogenazy mleczanowej; - ocena satysfakcji z leczenia w kwestionariuszu TSQM-9;</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; - uczestnicy płci męskiej i żeńskiej w wieku \geq 18 lat w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu i z rozpoznaniem PNH potwierdzonym przez lekarza prowadzącego; - stabilny schemat (dawka i odstępy czasu) leczenia przeciwciałem anti-C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - średni poziom hemoglobiny \geq10 g/dl; - przed rozpoczęciem leczenia iptakopaniem wymagane jest szczepienie przeciwko zakażeniom Neisseria meningitidis i S. pneumoniae. Jeśli nie otrzymano wcześniej szczepionki, zaleca się szczepienie przeciwko zakażeniom</p>	50 pacjentów	Iptakopan w dawce 200 mg/2x dobę (doustnie), przed 24 tygodnie.	24.04.2023 - 9.01.2025.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<p>- zmiana nasilenia zmęczenia w kwestionariuszu FACIT-F; - częstość występowania przełomów hemolitycznych oraz poważnych zdarzeń naczyniowych.</p>		<p>Haemophilus influenzae, jeśli jest dostępne i zgodnie z lokalnymi przepisami; - umiejętność dobrej komunikacji z badaczem, zrozumienia i przestrzegania wymagań badania.</p> <p>Najważniejsze kryteria wykluczenia: - udział w jakimkolwiek innym badaniu ocenianego badanego lub stosowanie innych leków badanych w momencie rejestracji; - pacjenci wymagający transfuzji czerwonych krwinek w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie; - przeszczep komórek macierzystych lub jakiegokolwiek narządu litego w przeszłości; - aktywna ogólnoustrojowa infekcja bakteryjna, wirusowa (w tym COVID-19) lub grzybicza w ciągu 14 dni przed podaniem badanego leku; - obecność gorączki $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) w ciągu 7 dni przed podaniem badanego leku; - zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (znana historia zakażenia wirusem HIV lub pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko HIV podczas badania przesiewowego); - nawracające zakażenia inwazyjne w wywiadzie wywołane przez organizmy otoczkowane, np.: meningokoki lub pneumokoki; - niestabilny stan chorobowy, w tym między innymi niedokrwienie mięśnia sercowego, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, współistniejąca przewlekła niedokrwistość niezwiązana z PNH lub</p>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>niestabilne zdarzenie zakrzepowe niekwalifikujące się do aktywnego leczenia według oceny badacza podczas badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> - rak dowolnej części ciała w ciągu ostatnich 5 lat, - ciągłe nadużywanie narkotyków lub alkoholu, które może zakłócać udział pacjenta w badaniu; - wszelkie schorzenia uznane za mogące zakłócać udział pacjenta w badaniu; - pacjentki w ciąży, karmiące piersią lub zamierzające zajść w ciążę w trakcie badania. 			
[47]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05222412 (Managed Access Programs - MAP)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Managed Access Programs for LNP023, Iptacopan.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p>Programy dostępu zarządzanego (Managed Access Programs - MAP)</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> Brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> Brak danych.</p>	Dostępny	<p><u>Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią lub z glomerulopatią C3.</u></p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia do programów MAP (ogółem):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - należy otrzymać niezależną prośbę od licencjonowanego lekarza (w niektórych przypadkach od władz odpowiedzialnych za opiekę zdrowotną, instytucji lub rządów); - pacjenci cierpiący na poważną lub zagrażającą życiu chorobę lub stan dla których nie jest dostępna porównywalna lub zadowalająca alternatywna terapia do diagnozowania, monitorowania lub leczenia; pacjenci nie kwalifikujący się z medycznego punktu widzenia do dostępnych alternatywnych metod leczenia lub którzy wyczerpali wszystkie dostępne opcje leczenia; - pacjenci nie kwalifikujący się ani nie 	Średnia wielkość próby	Iptakopan	Od 2022 roku

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>mogący się zapisać się do badania klinicznego firmy Novartis ani kontynuować udziału w badaniu klinicznym firmy Novartis;</p> <ul style="list-style-type: none"> - istnieje potencjalna korzyść dla pacjenta, która uzasadnia potencjalne ryzyko stosowania leczenia, a potencjalne ryzyko nie jest nieuzasadnione w kontekście leczonej choroby lub stanu; - pacjent musi spełniać wszelkie inne kryteria medyczne ustalone przez ekspertów medycznych odpowiedzialnych za produkt lub przez władze ds. zdrowia w danym kraju (w stosownych przypadkach); - dostarczenie produktu nie będzie kolidować z rozpoczęciem, prowadzeniem lub zakończeniem badania klinicznego firmy Novartis ani ogólnego programu rozwoju; - zapewnienie dostępu zarządzanego jest dozwolone zgodnie z lokalnymi przepisami/przepisami. 			
[48]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT06411626</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Home Reported Outcomes in PNH: A Mobile App-Based, Prospective, Observational Program to Evaluate Disease Burden and Treatment Patterns in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the US.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> - do 6 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - obciążenie objawami PNH - długoterminowe monitorowanie zgłaszanych przez pacjentów objawów w ramach Home Reported Outcomes (HRO) w momencie rekrutacji oraz powiązanych zmian w nasileniu objawów w porównaniu z</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek 18 lat lub więcej; - pacjenci mieszkający w USA, z dobrą znajomością i umiejętnością czytania języka angielskiego; - każdy pacjent ze zdiagnozowaną PNH, niezależnie od objawów lub historii leczenia.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - uczestnicy badania, którzy nie spełniają wszystkich kryteriów włączenia wymienionych powyżej, nie mogą uczestniczyć w tym badaniu. Poza wymaganymi kryteriami włączenia nie ma innych kryteriów wykluczenia, aby spełnić</p>	128 pacjentów	Wszystkie terapie stosowane w leczeniu PNH: ekulizumab, rawulizumab, pegcetakoplan, iptakopan i inne (brak danych na temat dawkowania)	11.06.2024 - 15.05.2025

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		zgłaszanymi przez pacjentów wartościami wyjściowymi. - liczba uczestników stosujących poszczególne terapie i leczenie potencjalnych zaostrzeń choroby; - ocena liczny uczestników zmieniających terapię na inną; - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem.		eksploracyjny charakter głównego punktu końcowego			

PNH – nocna napadowa hemoglobinuria.

15.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IPTAKOPANU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa iptakopanu przeprowadzono w oparciu o dane z:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde) [42];
- EPAR dla Produktu Leczniczego FABHALTA® [43];
- Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla Produktu Leczniczego FABHALTA® [44];
- Ulotki informacyjnej dla pacjentów dla FABHALTA® (iptakopan) wydanej przez *Food and Drug Administration* (FDA) [45].

Charakterystyka Produktu Leczniczego FABHALTA® (iptakopan) [42]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie górnych dróg oddechowych (18,9%), ból głowy (18,3%) i biegunka (11,0%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zakażenie układu moczowego (1,2%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z iptakopanem u pacjentów z PNH. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono począwszy od najcięższych.

Tabela 88. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem FABHALTA® (iptakopan) [42].

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie górnych dróg oddechowych ¹	Bardzo często
Zakażenie układu moczowego ²	Często
Zapalenie oskrzeli ³	Często
Bakteryjne zapalenie płuc	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy ⁴	Bardzo często
Zawroty głowy	Często

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Bardzo często
Ból brzucha⁵	Często
Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból stawów	Często

1) Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje następujące preferowane terminy: grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok i zakażenie górnych dróg oddechowych.

2) Zakażenie układu moczowego obejmuje następujące preferowane terminy: zakażenie układu moczowego i zapalenie pęcherza spowodowane przez bakterie escherichia.

3) Zapalenie oskrzeli obejmuje następujące preferowane terminy: zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzeli wywołane przez bakterie haemophilus i bakteryjne zapalenie oskrzeli.

4) Ból głowy obejmuje następujące preferowane terminy: ból głowy i uczucie dyskomfortu w obrębie głowy.

5) Ból brzucha obejmuje następujące preferowane terminy: ból brzucha, ból w górnej części brzucha, tkliwość dotykowa brzucha i uczucie dyskomfortu w brzuchu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie liczby płytek krwi

Zdarzenia dotyczące zmniejszenia liczby płytek krwi zgłoszono u 12/164 (7%) pacjentów z PNH. W tej grupie u 5 pacjentów wystąpiły zdarzenia o nasileniu łagodnym, u 5 pacjentów – zdarzenia o nasileniu umiarkowanym, a u 2 pacjentów – zdarzenia o nasileniu ciężkim. U pacjentów ze zdarzeniami o nasileniu ciężkim jednocześnie występowały przeciwciała przeciwplatekcyjne lub idiopatyczna aplazja szpiku kostnego ze współistniejącą małopłytkowością. Zdarzenia miały początek w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia iptakopaniem u 7/12 pacjentów oraz po dłuższej ekspozycji (111 do 951 dni) u 5/12 pacjentów. W chwili zamknięcia bazy danych u 7 (58%) pacjentów zdarzenia te ustąpiły lub były w trakcie ustępowania, a leczenie iptakopaniem cały czas kontynuowano u wszystkich pacjentów.

Zakażenia

W badaniach klinicznych nad PNH 1/164 (0,6%) pacjent z PNH zgłosił wystąpienie poważnego bakteryjnego zapalenia płuc podczas leczenia iptakopaniem; pacjent był wcześniej zaszczepiony przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B i zapalenie to ustąpiło po leczeniu antybiotykami jednocześnie kontynuując leczenie iptakopaniem.

Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi i zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi

U pacjentów leczonych iptakopaniem w dawce 200 mg dwa razy na dobę w ramach badań klinicznych nad PNH w 6 miesiącu obserwowano średnie zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu o około 0,7 mmol/l względem wartości początkowych. Średnie wartości mieściły się

w granicach normy. Zaobserwowano zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza rozkurczowego ciśnienia krwi (ang. *diastolic blood pressure*, DBP) (średnie zwiększenie o 4,7 mmHg w 6 miesiącu). Średnia wartość DBP nie przekroczyła 80 mmHg. Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL-C i wartości DBP korelowało ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny (zmniejszenie niedokrwistości) u pacjentów z PNH.

Zmniejszenie częstości akcji serca

U pacjentów leczonych iptakopaniem w dawce 200 mg dwa razy na dobę w ramach badań klinicznych nad PNH po 6 miesiącach obserwowano średnie zmniejszenie częstości akcji serca o około 5 uderzeń na minutę (średnia: 68 uderzeń na minutę).

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych kilku pacjentów przyjęło maksymalnie do 800 mg iptakopanu na dobę i ta dawka była dobrze tolerowana. U zdrowych ochotników największa zastosowana dawka wyniosła 1 200 mg podana w pojedynczej dawce i była ona dobrze tolerowana.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy rozpocząć ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjenci bez aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*, chyba że ryzyko opóźnienia leczenia przewyższa ryzyko wystąpienia zakażenia tymi bakteriami otoczkowymi.
- Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* lub *Haemophilus influenzae* typu B, w chwili rozpoczynania leczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe

Stosowanie inhibitorów układu dopełniacza, takich jak iptakopan, może predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*. Zaleca się zaszczepienie pacjentów przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B, jeśli szczepionka ta jest dostępna. Osoby z fachowego personelu medycznego powinny zapoznać się z lokalnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień.

Szczepionki należy podać co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki iptakopanu. Jeśli leczenie musi rozpocząć się przed wykonaniem szczepienia, pacjentów należy zaszczepić tak szybko, jak to możliwe i zastosować profilaktykę przeciwbakteryjną aż do upływu 2 tygodni po podaniu szczepienia.

W razie konieczności pacjenci mogą zostać ponownie zaszczepieni zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień.

Szczepienie zmniejsza, ale nie eliminuje ryzyka poważnego zakażenia. Ciężkie zakażenie może szybko stać się zakażeniem zagrażającym życiu lub zakażeniem powodującym zgon, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznane i leczone. Należy poinformować pacjentów o wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkiego zakażenia i monitorować ich pod tym kątem. Pacjentów należy natychmiast poddać ocenie i leczyć w przypadku podejrzenia zakażenia. Można rozważyć stosowanie iptakopanu podczas leczenia ciężkiego zakażenia po dokonaniu oceny zagrożeń i korzyści.

Laboratoryjna kontrola PNH

Pacjentów z PNH otrzymujących iptakopan należy regularnie kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy, w tym oznaczać aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH).

Kontrola objawów PNH po zakończeniu leczenia

Jeśli konieczne jest zakończenie leczenia, pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Do tych objawów przedmiotowych i podmiotowych należą między innymi: zwiększona aktywność LDH wraz z nagłym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny lub wielkości klonu PNH, uczucie zmęczenia, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, zaburzenia połykania, zaburzenia erekcji lub ciężkie niepożądane zdarzenia naczyniowe (ang. *major adverse vascular events*, MAVE), w tym zakrzepica żył lub tętnic. Jeśli zakończenie leczenia jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii. Jeśli po odstawieniu iptakopanu wystąpi hemoliza, należy rozważyć wznowienie leczenia.

Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie iptakopanu z silnymi induktorami CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP i OATP1B1/3 nie było badane klinicznie; dlatego ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane z powodu możliwego zmniejszenia skuteczności iptakopanu. Jeśli do jednoczesnego podawania nie można wybrać innych produktów leczniczych, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem potencjalnych przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.

Materiały edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać produkt leczniczy FABHALTA muszą upewnić się, że otrzymali i zapoznali się z materiałami edukacyjnymi dla lekarzy. Lekarze muszą wyjaśnić i omówić z pacjentem korzyści i ryzyka związane z leczeniem produktem leczniczym FABHALTA oraz przekazać pacjentowi pakiet informacyjny dla pacjenta. Należy poinformować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał

się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek przedmiotowych lub podmiotowych objawów ciężkiego zakażenia lub ciężkiej hemolizy po zakończeniu leczenia.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na iptakopan

Silne induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP i OATP1B1/3

Chociaż jednoczesne podawanie iptakopanu z silnymi induktorami CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP i OATP1B1/3, takimi jak ryfampicyna nie było badane klinicznie, ich jednoczesne stosowanie z iptakopanem nie jest zalecane z uwagi na możliwość zmniejszenia skuteczności iptakopanu.

Wpływ iptakopanu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4

Dane z badań *in vitro* wykazały, że iptakopan ma potencjał indukowania enzymu CYP3A4 i może zmniejszać ekspozycję na wrażliwe substraty CYP3A4. Jednoczesne stosowanie iptakopanu i wrażliwych substratów CYP3A4 nie było badane klinicznie. Należy zachować ostrożność w przypadku konieczności podawania iptakopanu jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP3A4, zwłaszcza w odniesieniu do substratów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. karbamazepina, cyklosporyna, ergotamina, fentanyl, pimozyd, chinidyna, sirolimus, takrolimus).

Substraty CYP2C8

Dane z badań *in vitro* wykazały, że iptakopan ma potencjał zależnego od czasu hamowania aktywności enzymu CYP2C8 i może zwiększać ekspozycję na wrażliwe substraty CYP2C8, takie jak repaglinid, dazabuwir lub paklitaksel. Jednoczesne stosowanie iptakopanu i wrażliwych substratów CYP2C8 nie było badane klinicznie. Należy zachować ostrożność w razie konieczności jednoczesnego podawania iptakopanu jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP2C8.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania iptakopanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy ekspozycji z zakresu od 2-krotności do 8-krotności ekspozycji u ludzi po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MRHD).

PNH w okresie ciąży wiąże się z występowaniem niepożądanych skutków u matki, w tym z nasileniem cytopenii, zdarzeniami zakrzepowymi, zakażeniami, krwawieniem, poronieniem i zwiększoną śmiertelnością matek, a także śmiertelnymi skutkami dla płodu, w tym zgonem płodu i przedwczesnym porodem.

W razie konieczności można rozważyć zastosowanie iptakopanu u kobiet w ciąży lub u kobiet planujących ciążę po dokonaniu starannej oceny ryzyka i korzyści.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iptakopan przenika do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczących wpływu iptakopanu na noworodki/niemowlęta karmione piersią lub na wytwarzanie mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego FABHALTA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu iptakopanu na płodność ludzi. Dostępne dane niekliniczne nie sugerują wpływu leczenia iptakopaniem na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Ulotka informacyjna dla pacjentów dotyczące produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) wydana przez Food and Drug Administration (FDA) [45]

W ulotce informacyjnej zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA (wydanej w grudniu 2023 roku), wydanej dla produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, zamieszczono szczególne ostrzeżenie o ryzyku ciężkich infekcji powodowanych przez bakterie otoczkowe. FABHALTA zwiększa ryzyko ciężkich i zagrażających życiu zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* typu B:

- należy uzupełnić lub zaktualizować szczepienie przynajmniej w przypadku bakterii otoczkowych 2 tygodnie przed pierwszą dawką leku FABHALTA®, chyba że ryzyko opóźnienia podania leku FABHALTA przewyższa ryzyko wystąpienia poważnej infekcji. Należy przestrzegać najnowszych ustaleń Komitetu Doradczego ds. Zalecenia Praktyki Szczepień (ACIP) dotyczących szczepień przeciwko bakteriom otoczkowym u pacjentów otrzymujących leczenie inhibitorem dopełniacza;
- pacjenci otrzymujący produkt FABHALTA® są narażeni na zwiększone ryzyko choroby inwazyjnej wywołanej przez bakterie otoczkowe, nawet jeśli po szczepieniu wytworzyły się u nich przeciwciała. Należy monitorować pacjentów pod kątem wczesnych oznak i objawów ciężkich infekcji i natychmiast oceniać, jeśli podejrzewa się infekcję. FABHALTA® jest dostępna wyłącznie w ramach ograniczonego programu w ramach strategii oceny i łagodzenia ryzyka (REMS) zwanego FABHALTA

REMS.

Przeciwwskazania:

- ciężka nadwrażliwość na iptakopan lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- rozpoczęcie leczenia u pacjentów z nierozwiązanym poważnym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- monitorowanie objawów PNH po zaprzestaniu stosowania produktu FABHALTA®: Po odstawieniu należy monitorować objawy hemolizy;
- hiperlipidemia: podczas leczenia: należy okresowo monitorować parametry lipidowe surowicy i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć leczenie obniżające poziom cholesterolu.

Działanie niepożądane: najczęstszymi działaniami niepożądanymi u dorosłych z PNH (częstość występowania $\geq 10\%$) były: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, biegunka, ból brzucha, zakażenie bakteryjne, zakażenie wirusowe, nudności i wysypka.

Interakcje z innymi lekami:

- induktory CYP2C8 (np. ryfampicyna): mogą zmniejszać ekspozycję na iptakopan. Pacjentów należy monitorować pod kątem utraty skuteczności;
- silne inhibitory CYP2C8 (np. gemfibrozyl): mogą zwiększać ekspozycję na iptakopan. Nie zaleca się jednoczesnego podawania.

Stosowanie leku w szczególnych populacjach pacjentów:

- ciężkie zaburzenia czynności nerek: nie zaleca się stosowania;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby: nie zaleca się stosowania.

Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego FABHALTA® [43]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku FABHALTA® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: zapalenie górnych dróg oddechowych (nosa i gardła), ból głowy i biegunka. W badaniach klinicznych najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym było zakażenie układu moczowego.

W zależności od tego, jak działa lek FABHALTA, może to zwiększyć ryzyko zakażeń. Leku FABHALTA® nie wolno stosować u pacjentów z trwającym zakażeniem wywołanym przez tzw. bakterie otoczkowe, w tym bakterie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B. Leku nie wolno również stosować u pacjentów, którzy nie są obecnie zaszczepieni przeciwko bakteriom *N.*

meningitidis i *S. pneumoniae*, chyba że ryzyko opóźnienia leczenia przewyższa ryzyko wystąpienia zakażenia tymi bakteriami.

Wykazano, że lek FABHALTA® skutecznie zwiększa stężenie hemoglobiny i zmniejsza zapotrzebowanie na transfuzje krwi u pacjentów z PNH. Najczęstsze działania niepożądane uznaje się za niewygodne, ale nie oczekuje się, że będą stanowić zagrożenie dla pacjentów. Europejska Agencja Leków uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku FABHALTA® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego FABHALTA® [44]

W Planie Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego FABHALTA® [44] dokonano oceny ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku, które omówiono w poniższych tabelach, w podziale na nieistotne ryzyka, ważne zidentyfikowane ryzyka, potencjalne ryzyka oraz brakujące dane.

Tabela 89. Ryzyka uznane jako nieistotne podczas stosowania iptakopanu [44].

Ryzyko	Powód nieuwzględnienia ryzyka jako zagrożenia bezpieczeństwa w RMP: Inne powody uznania ryzyka za nieistotne
Wpływ na jądra	Obserwowane efekty przedkliniczne były łagodne, całkowicie odwracalne i нефункционалне (brak wpływu na płodność samców u szczurów lub morfologię, ruchliwość lub liczbę plemników u psów). Do tej pory nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych działań niepożądanych ani tendencji zmian w poziomach hormonów rozrodczych od wartości wyjściowych w badaniach klinicznych, a zatem nie ma dowodów na wpływ na jądra.
Zmiany w tarczycy	Biorąc pod uwagę łagodny charakter efektu obserwowanego w badaniach przedklinicznych oraz fakt, że nie zgłoszono żadnych objawów w badaniach przedklinicznych, efekty te uznano za „niebędące zdarzeniem niepożądanym”. Do tej pory nie zaobserwowano żadnych tendencji w zakresie zmian w stosunku do wartości wyjściowych dla żadnego z poziomów hormonów tarczycy monitorowanych w badaniach klinicznych, ani żadnych klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych.

Oba powyższe ryzyka będą monitorowane za pomocą rutynowych działań z zakresu nadzoru nad farmakoterapią. Konkretnie stwierdzenia są proponowane w sekcji bezpieczeństwa przedklinicznego ChPL i nie uznaje się za konieczne żadnych dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad farmakoterapią lub minimalizacji ryzyka.

Tabela 90. Ryzyka zidentyfikowane jako istotne podczas stosowania iptakopanu [44].

Ryzyko	Wpływ ryzyka i korzyści (Powody klasyfikacji jako istotne zidentyfikowane ryzyko)
Zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe	Iptakopan wiąże się z fragmentem FB dopełniacza i hamuje alternatywną ścieżkę dopełniacza, która jest ważną częścią wrodzonego układu odpornościowego. W związku z tym hamowanie dopełniacza przez iptakopan (podobnie jak w przypadku innych inhibitorów dopełniacza) może narażać leczonych pacjentów na większe ryzyko zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> . W momencie analizy danych (02-11-2022) w ramach RMP, 170 pacjentów z PNH zostało włączonych do puli pacjentów narażonych na iptakopan w dawce 200 mg dwa razy na dobę, a 2 pacjentów doświadczyło ciężkiego bakteryjnego zapalenia płuc, które prawdopodobnie było spowodowane przez bakterie otoczkowe. Obaj pacjenci byli leczeni antybiotykami i wyzdrowieli, kontynuując leczenie iptakopaniem. Zakażenia wywołane przez te bakterie mogą zagrażać życiu i wymagać opieki doraźnej. Znaczenie kliniczne i potencjalne zagrożenie życia, ustalony mechanizm ryzyka, a także przypadki ciężkich

Ryzyko	Wpływ ryzyka i korzyści (Powody klasyfikacji jako istotne zidentyfikowane ryzyko)
	zakażeń zaobserwowane w badaniach klinicznych iptakopanu i przypisywane iptakopanowi na podstawie medycznych dowodów związku przyczynowo-skutkowego uzasadniają klasyfikację tego zagadnienia bezpieczeństwa jako ważnego zidentyfikowanego ryzyka.

Tabela 91. Ważne potencjalne ryzyka podczas stosowania iptakopanu [44].

Ryzyko	Wpływ ryzyka i korzyści (Powody zaklasyfikowania jako istotne potencjalne ryzyko)
Ciężka hemoliza po zaprzestaniu stosowania iptakopanu	Leczenie inhibitorami dopełniacza, w tym iptakopaniem, zwiększa odsetek klonu PNH krwinek czerwonych. Chociaż duży rozmiar klonu w czerwonych krwinkach sam w sobie nie zwiększa ryzyka hemolizy, jeśli hemoliza wystąpi, może być poważniejsza u pacjentów z dużym rozmiarem klonu. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów dopełniacza, przerwanie leczenia iptakopaniem pozostawia klon PNH krwinek czerwonych bez ochrony przed hemolizą zależną od dopełniacza, która może być ciężka lub poważna. Ciężka hemoliza po przerwaniu stosowania iptakopanu może zagrażać życiu lub skutkować znaczną niepełnosprawnością, jeśli nie zastosuje się odpowiednich środków zapobiegawczych lub leczenia. Do momentu opracowania RMP (02-11-2022) nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego w postaci hemolizy po tymczasowym lub trwałym przerwaniu stosowania iptakopanu. W oparciu o brak odpowiednich przypadków w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych, ale biorąc pod uwagę możliwe znaczenie kliniczne, ryzyko to klasyfikuje się jako istotne potencjalne dla iptakopanu u pacjentów z PNH
Nowotwory złośliwe	Dane literaturowe na temat roli układu dopełniacza w rozwoju guza są niejednoznaczne, sugerując działanie wspomagające jak i hamujące. Istnieją pewne dowody na to, że poziomy alternatywnego szlaku czynnika B są zwiększone w obecności raka płaskonabłonkowego (SCC) i zwiększają migrację i proliferację komórek SCC. Tak więc wpływ hamowania fragmentu FB przez iptakopan na patogenezę guza jest niejasny. Nowotwory złośliwe to stany zagrażające życiu, które wymagają leczenia i znacząco pogarszają jakość życia pacjenta. W momencie opracowywania RMP (02-11-2022) było 6 pacjentów z nowotworami złośliwymi w puli 170 pacjentów z PNH narażonych na iptakopan w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Jeden przypadek podejrzewano jako związany z leczeniem iptakopaniem (zaburzenie limfoproliferacyjne). Przedkliniczne badania rakotwórczości iptakopanu nie wykazały potencjału rakotwórczego. Niemniej jednak, wcześniejsze doświadczenia z innymi inhibitorami dopełniacza sugerują możliwy efekt klasy, więc potencjalnego ryzyka nie można wykluczyć. Biorąc pod uwagę ogólnie sprzeczne dowody, nowotwory złośliwe są klasyfikowane jako ważne potencjalne ryzyko.

Tabela 92. Brakujące dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania iptakopanu [44].

Ryzyko	Wpływ ryzyka i korzyści (Powody uznania danych za brakujące)
Stosowanie u kobiet w ciąży	Ciąża u pacjentki z PNH wiąże się z niekorzystnymi wynikami dla matki, w tym pogorszeniem cytopenii, zdarzeniami zakrzepowymi, zakażeniami, krwawieniem, poronieniami i zwiększoną śmiertelnością matek, a także niekorzystnymi wynikami dla płodu, w tym śmiercią płodu i przedwczesnym porodem. PNH może dotyczyć każdej grupy wiekowej, w tym młodych dorosłych, którzy mogą chcieć założyć rodzinę. Szacuje się, że PNH dotyka w równym stopniu mężczyzn i kobiety. W badaniach przedklinicznych iptakopan nie był genotoksyczny, mutagenny ani teratogenny i nie było dowodów na embriotoksyczność w przedklinicznych badaniach toksyczności dla zarodka i płodu. Dlatego uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby iptakopan miał niekorzystny wpływ na ciążę. Ze względu na ograniczoną ekspozycję pacjentek w ciąży podczas badań klinicznych, ryzyko związane z leczeniem iptakopaniem nie może zostać ocenione, dlatego ten aspekt jest klasyfikowany jako brakujące informacje.
Długoterminowe bezpieczeństwo (>2 lat)	PNH wymaga dożywotniego leczenia iptakopaniem. Liczba osób biorących udział w badaniach klinicznych, które otrzymywały iptakopan przez >2 lata, jest ograniczona, dlatego też dane dotyczące bezpieczeństwa po tym okresie są ograniczone. Iptakopan wykazał do tej pory dobrze tolerowany i korzystny profil bezpieczeństwa w programie rozwoju klinicznego, jednak nie można wykluczyć, że wystąpią nieoczekiwane i nieprzewidziane działania niepożądane lub że znane działania niepożądane leku (ADR) wystąpią w cięższej postaci przy przedłużonym leczeniu. Dostępne są ograniczone informacje dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa iptakopanu, dlatego ten aspekt jest klasyfikowany jako „brakujące informacje”.

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

Tabela 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie APPLY-PNH [1]-[13].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, randomizacja w stosunku 8:5, z zastosowaniem interaktywnego systemu zapowiedzi (interactive response system) ze stratyfikacją (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji), ze względu na stosowaną dotychczas na terapię (ekulizumab lub rawulizumab) oraz czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy wykonano transfuzję krwinek czerwonych (tak lub nie).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowano interaktywny system zapowiedzi, co pozwala na ukrycie kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: tylko 1 osoba przerwała udział w badaniu; żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji; analizy przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wyniki odnoszące się do poszczególnych głównych i dodatkowych punktów końcowych zostały opisane, za wyjątkiem jakości życia w skali EQ-5D-5L.
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Relatywnie niewielka liczba pacjentów zrekrutowanych do badania.

Tabela 94. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie Study 301 [34].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, w stosunku 1:1, brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane wraz z ich przyczynami

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wyniki odnoszące się do poszczególnych punktów końcowych zostały opisane, w większości przypadków, wraz z określeniem statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolnym od innych błędów

Tabela 95. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TRIUMPH [35].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, randomizacja centralna (nieblokowa), w stosunku 1:1, ze stratyfikacją (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji), z zastosowaniem, interaktywnego systemu zapowiedzi
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowanie, interaktywnego systemu zapowiedzi pozwala na ukrycie kodu alokacji
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie [placebo imitujące ekulizumab]
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie [placebo imitujące ekulizumab]
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane wraz z ich przyczynami, relatywnie wysoki odsetek pacjentów z grupy kontrolnej przerwał terapię z powodu braku skuteczności
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wyniki odnoszące się do poszczególnych punktów końcowych zostały opisane, w większości przypadków, wraz z określeniem statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolnym od innych błędów

Tabela 96. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie PEGASUS [36].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, randomizacja centralna, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji), z zastosowaniem technologii interaktywnych odpowiedzi (Interactive Response Technology)
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowanie technologii interaktywnych odpowiedzi (Interactive Response Technology) pozwala na ukrycie kodu alokacji
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie podano zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach laboratoryjnych w analizie bezpieczeństwa
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Nietypowy projekt badania, zakładający w fazie run-in stosowanie pegcetakoplenu wraz z ekulizumabem

Tabela 97. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT03896152 [24]-[27].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, randomizacja w stosunku 1:1, brak danych na temat metody.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie podano zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach laboratoryjnych w analizie bezpieczeństwa
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wyniki odnoszące się do poszczególnych punktów końcowych zostały opisane.
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Relatywnie niewielka liczba pacjentów zrekrutowanych do badania.

15.9. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 98. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie				
Referencja			Zhang i wsp. 2023 [29]	Ye i wsp. 2023 [30]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy nieekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak		
Nie		*	*	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	Stosowany lek	Stosowany lek
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny		
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
Nie				

15.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

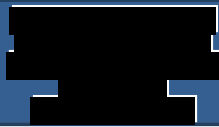

Tabela 99. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	APPOINT-PNH [1], [7], [9], [14]-[20]	Badanie De Castro i wsp. 2023 (CLNP023C12001B) [21]-[23]*
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena	6 punktów	6 punktów

*badanie jedynie częściowo opublikowane zatem ocena może nie odzwierciedlać rzeczywistej jakości metodologicznej badania.

15.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 100. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi		Makam i wsp. 2024 [40]	Xu i wsp. 2024 [41]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE		TAK	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi		Makam i wsp. 2024 [40]	Xu i wsp. 2024 [41]
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? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	■	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	■	TAK	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	■	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	■	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	■	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	■	Częściowo TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	■	TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	■	TAK	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	■	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	■	TAK	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi		Makam i wsp. 2024 [40]	Xu i wsp. 2024 [41]
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <u>[Kluczowa domena]</u>	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	■	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	■	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	■	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK NIE	■	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	■	NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	■	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	■	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	■	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

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

15.12. OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 101. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone zgonem.
EORTC-QLQ-30 (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire)	Podstawowy kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka do oceny jakości życia składający się z 30 pozycji (pytań), które można połączyć: - w pięć skal funkcjonalnych (poznawczą, emocjonalną, fizyczną, pełnionych ról i społeczną); - trzy skale objawów (zmęczenie, ból i nudności/wymioty); - sześć jednopunktowych mierników objawów obejmujących utratę apetytu, zaparcia, biegunkę, duszność, bezsenność i postrzegane trudności finansowe; oraz globalną skalę stanu zdrowia/QoL. W większości pytań: pytania (1–28) do oceny stosuje się 4-stopniową skalę Likerta (punkty od 1 oznaczający „w ogóle” do 4 oznaczającego „bardzo mocno”) – wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skale 7-stopniowe (punkty od 1 oznaczającego „bardzo słabo” do 7 oznaczającego „doskonale”), w których wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Źródło: D. Osoba, G. Rodrigues, J. Myles, B. Zee, J. Pater, Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores, J. Clin. Oncol. 16 (1998) 139–144, https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.1.139 . https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-QLQ-C30-English.pdf
Kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) - zmęczenie	Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue questionnaire, FACIT-F) jest podskalą skali FACIT i służy ocenie jakości życia chorych cierpiących na schorzenia przewlekłe. Skala zmęczenia FACIT składa się z pięciu części dotyczących dobrostanu fizycznego, życia rodzinnego/ towarzyskiego, stanu emocjonalnego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz podskali oceny zmęczenia, która obejmuje 13 pozycji, z czego każda z nich oceniana jest w 5-stopniowej skali (od 0 do 4). Dla każdej pozycji jest odnotowywany wynik i zgodnie z wytycznymi jest on odwracany lub nie. Kolejno wyniki z każdej pozycji są sumowane, a następnie mnożone razy 13 i dzielone przez liczbę pytań, na które pacjent odpowiedział. Wyniki są w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższa ilość punktów wskazuje na mniejsze zmęczenie, co przekłada się na wyższą jakość życia. Poważne zmęczenie to wynik <30 punktów. Źródło: https://www.facit.org/measure-english-downloads/FACIT-F-English-Downloads https://www.physio-pedia.com/Functional_Assessment_of_Chronic_Illness_Therapy

15.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 102. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

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

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

Tabela 103. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [77].

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

	randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 104. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[87].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<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"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <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"> - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias, RoB</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. <p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p> <p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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> 	<p>TAK NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. <p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p> <p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

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

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

Tabela 105. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.
Uczestnicy
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:

<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

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

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Iptakopan (produkt leczniczy FABHALTA®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Analiza problemu decyzyjnego.
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDAKTOWANE]
Tytuł Analizy klinicznej:	Iptakopan (produkt leczniczy FABHALTA®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDAKTOWANE]

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [78]	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
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.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
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. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. 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.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
----------------	--

<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p>Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: sierpień 2024).</p> <p>Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 8.08.2024).</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2 oraz w rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4, rozdz. 6, rozdz.9.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 10 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 6; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatora).</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3 oraz rozdz. 15.4.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 15.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 15.1 oraz 15.2.</p>

<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5 i 6 oraz 15.4, • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5 i 6 rozdz. 15.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5 i 15.6; rozdz. 15.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5 i 6; rozdz. 15.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5. i 6, rozdz. 15.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5 i 6; rozdz. 15.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 15.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5, 6, 15.5 oraz Streszczenie.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 8 i rozdz. 15.7.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>

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

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	IPTAKOPAN (PRODUKT LECZNICZY FABHALTA®) W LECZENIU NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 15.1.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 15.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 15.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPiB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 15.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Zidentyfikowano tylko dane odnoszące się do efektywności eksperymentalnej.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1 (rozdz. 15.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.12 i rozdz. 15.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby do badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja), rozdz. 5, 6 i 7.
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą</i>	Tak, rozdz. 15.8.

<i>kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 15.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.10.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 6 i 9.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i 7.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, dyskusja rozdz. 10.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4 i 6 (dotyczy badań dla komparatorów).
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 15.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy (nie przeprowadzono własnych meta-analiz).
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy (nie przeprowadzono własnych meta-analiz).
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7 i 15.5.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5.

<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5, 6, 7i 15.5.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie przeprowadzono własnej meta-analizy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie przeprowadzono własnej meta-analizy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie przeprowadzono własnej meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdział 6 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdział 6 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdział 6 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdział 6 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję. 	Tak, rozdział 6 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań). Przeprowadzono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC)

<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogubić:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	<p>Tak, rozdział 6 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).</p> <p>Przeprowadzono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC)</p>
<p><i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i></p>	<p>Tak, rozdział 6 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).</p>
<p><i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i></p>	<p>Tak, rozdział 6 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań). Ograniczenia porównań pośrednich opisano dodatkowo w rozdziale 10 i 11.</p>
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 oraz rozdz. 15.5 i 15.7.</p>
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 oraz rozdz. 15.5 i 15.7.</p>
<p><i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 oraz rozdz. 15.5 i 15.7.</p>
<p><i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i></p>	<p>Nie; w praktyce ocena bezpieczeństwa dotyczy jedynego zarejestrowanego wskazania, które jednocześnie stanowi przedmiot wniosku.</p>
<p><i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 2.5 i 15.1.</p>
<p><i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 8 i 15.7.</p>
<p><i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i></p>	<p>Nie uzyskano dostępu do PSUR</p>
<p><i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i></p>	<p>Nie; w praktyce ocena bezpieczeństwa dotyczy jedynego zarejestrowanego wskazania, które jednocześnie stanowi przedmiot wniosku.</p>
<p><i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i></p>	<p>Nie dotyczy.</p>
2.4. Przedstawienie wyników	
<p><i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 oraz rozdz. 15.5.</p>

<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie przeprowadzono meta-analiz.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Nie przeprowadzono meta-analiz.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie przeprowadzono meta-analiz.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie przeprowadzono meta-analiz.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie przeprowadzono meta-analiz.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5 i 7.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5, 15.4, o ile takie informacje podano w badaniach.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędów systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.

Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?

Tak, rozdz. 12.