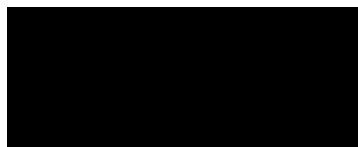




**FABHALTA® (PRODUKT LECZNICZY ZAWIERAJCY IPTAKOPAN)
W LECZENIU NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, październik 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NOCNAJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII	14
2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	15
2.4. ROKOWANIE W NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	21
2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA U CHORYCH Z NOCNAJ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ.....	23
2.6. EPIDEMIOLOGIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	25
2.7. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE NOCNAJ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ	29
2.8. METODY LECZENIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII	33
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	39
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NOCNAJ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ.....	40
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	42
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	46
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	47
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	49
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	50
6.1. IPTAKOPAN W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	50
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	52
7. BIBLIOGRAFIA	57
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	64
9. ANEKS	65
9.1. SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE O ETIOLOGII I PATOGENEZIE NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	65
9.2. SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE ODNOŚNIE REFUNDACJI W POLSCE LEKÓW W TERAPII NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	68
9.3. SZCZEGÓŁOWE OMÓWIENIE WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ DOTYCZĄCYCH LECZENIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII.....	71
9.4. CHARAKTERYSTYKA PRODUKU LECZNICZEGO FABHALTA® (INTERWENCJA WNIOSKOWANA)	76
9.5. CHARAKTERYSTYKI PRODUKÓW LECZNICZYCH STANOWIĄCYCH KOMPARATORY DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ	81
9.6. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	96

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Wyjaśnienie
ADA	ang. <i>Anti-drug antibody</i> ; Przeciwciała skierowane przeciwko lekowi
allo-HSCT	ang. <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i> ; Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BTH	ang. <i>Breakthrough hemolysis</i> ; Przełom hemolityczny
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
cPNH	Klon z defektem PNH
dL	Decylitr
EBM	ang. <i>Evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
EVH	ang. <i>Extravascular haemolysis</i> ; Hemoliza pozanaczyniowa [zewnątrznaczyniowa]
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue questionnaire</i> ; Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia
FB	ang. <i>Factor B</i> ; Czynnik B
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GKS	Glikokortykosteroidy
GPI	ang. <i>Glycosylphosphatidylinositol</i> ; Glikozylofosfatydyloinozytol
GPI-AP	ang. <i>GPI-anchored protein</i> ; Białko zakotwiczone przez glikozylofosfatydyloinozytol
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
IPR	ang. <i>International PNH Registry</i> ; Międzynarodowy Rejestr PNH
LDH	ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
MAC	ang. <i>Membrane attack complex</i> ; Kompleks atakujący błonę
MDS	ang. <i>Myelodysplastic syndrome</i> ; Zespół mielodysplastyczny
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej

Akronim	Wyjaśnienie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NO	Tlenek azotu
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny
PNH	ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
RP	Rada Przejrzystości
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
WHO	Ang. <i>World Health Organisation</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do iptakopanu (produkt leczniczy FABHALTA[®], kapsułki twarde, 200 mg) stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*), u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego FABHALTA[®] (iptakopan, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIA (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1].

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

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

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli chorzy z nocną napadową hemoglobinurią, zgodnie z kryteriami włączenia, opisanymi w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIA (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie iptakopanu (kapsułki twarde), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) FABHALTA[®] [2];

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

- w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 [dopełniacza] – 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.

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Definicja choroby i objawy

Nocna napadowa hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*; PNH) jest rodzajem rzadkiej, nabytej niedokrwistości hemolitycznej, która klinicznie manifestuje się hemolizą, różnego stopnia niewydolnością szpiku oraz tendencją do zakrzepicy żyłnej i tętniczej. Choroba ta jest spowodowana niezłośliwym klonalnym rozrostem nieprawidłowej wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej, wywołanym przez mutację somatyczną genu PIGA (ang. *phosphatidylinositol glycan class A*) położonego na chromosomie X [3], [4], kodującego jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylfosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie krwiotwórczej komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Skutkiem nieprawidłowego działania układu dopełniacza w przebiegu choroby dochodzi do wewnątrznaczyniowej hemolizy, co w głównej mierze odpowiada za powikłania zakrzepowo-zatorowe, stanowiące główną przyczynę zgonów w przebiegu PNH [3], [5]. 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. Ponadto pacjenci mogą cierpieć z powodu szerokiego spektrum objawów sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych lub hematologicznych [5]. 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 [18], [40].

Epidemiologia nocnej napadowej hemoglobinurii

W zależności od źródła zapadalność na PNH na świecie szacuje się na 1,3 do 16 zachorowań na milion osób rocznie [5], [48] a chorobowość szacowana jest na 1-9 na 100 000 osób [49]. Choroba może wystąpić w każdym wieku, przy czym najczęściej zachorowania notowane są w przedziale wiekowym 30-59 lat [5], [48], [52].

W Polsce:

- w ciągu 16,5 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie zdiagnozowano nocną napadową hemoglobinurię u 105 osób, co przekłada się na zapadalność wynoszącą 0,017 na 100 000 osób/rok [4];
- w analizie weryfikacyjnej z 2022 roku, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na podstawie danych z bazy SWIAD Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oszacowała, że chorobowość tj. liczba żyjących pacjentów z PNH wynosi (w zależności od zastosowanej metody), od 138 do 337 chorych [4];
- zdaniem ekspertów, w ramach programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” do marca 2023 roku zostało włączonych do terapii 83 pacjentów [tj. wpisanych do systemu monitorowania programów terapeutycznych] – wcześniej leczonych było 62 pacjentów [56];
- na podstawie danych z uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023 roku [39], w ramach programu lekowego B.96:
 - 75 pacjentów było leczonych ekulizumabem;
 - 6 pacjentów było leczonych pegcetakoplanem;
 - 9 pacjentów było leczonych rawulizumabem.

Współczynniki częstości występowania nocnej napadowej hemoglobinurii pozwalają na zaklasyfikowanie jej do grona chorób:

- **rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób [57];**
- **ultrarzadkich tj. występujących z częstością ≤ 1 na 50 000 osób, zgodnie z definicją przyjętą przez Parlament Europejski [59].**

Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci [58].**

Rokowanie oraz jakość życia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią

Nieleczeni pacjenci z ONH są mocno obciążeni chorobą, o czym świadczy odsetek osób, które doświadczają wysokiej aktywności choroby, poważnych niepożądanych zdarzeń naczyniowych, zdarzeń zakrzepowych, transfuzji krwinek czerwonych i upośledzonej czynności nerek [41]. **Nieleczona niedokrwistość może powodować niewydolność wielonarządową - między innymi niewydolność serca, dusznicę bolesną, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia funkcji poznawczych i niewydolność nerek [42], [43].** Z kolei leczenie anemii poprzez transfuzje czerwonych krwinek jest procesem czasochłonnym i mogącym powodować **przeładowanie żelazem, co może prowadzić do postępującego uszkodzenia wątroby, serca i układu hormonalnego [44], [45].** Najczęściej zgłaszaną przyczyną zgonów u nieleczonych wcześniej pacjentów z PNH są zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, których częstość waha się od 29% do 67% [20], [26]. Inne główne przyczyny zgonów pacjentów z PNH to poważne infekcje, nowotwory złośliwe, krwotoki, niewydolność nerek czy szpiku kostnego [4], [26]. Historycznie rzecz biorąc rokowanie dla pacjentów z PNH było złe: wśród pacjentów, których mediana wieku wynosiła 42 lata, mediana przeżycia wyniosła zaledwie 10 lat, a przeżycie całkowite (OS) po 25 latach wynosiło 28% [22]. Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza, oszacowane 10-letnie wskaźniki przeżycia całkowitego wahały się od 65% [23] do 70,77% [24], przy 3,9-krotnie wyższym ryzyku zgonu w porównaniu z populacją ogólną [25]. Wskaźniki przeżycia uległy znacznej poprawie dzięki wprowadzeniu do leczenia inhibitorów dopełniacza. Szacuje się, że 5-letnie przeżycie pacjentów z PNH wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem) [4]. Pomimo niewątpliwej poprawy rokowania, terapia inhibitorami dopełniacza

nie jest w pełni skuteczna. Z ostatnich badań wynika, że u aż do 82% pacjentów nie udaje się uzyskać prawidłowego poziomu hemoglobiny w pierwszym roku leczenia ekulizumabem i u 50,0-60,0% pacjentów poddawanych leczeniu rawulizumabem [28]. **W wyniku utrzymującej się niedokrwistości odpowiednio aż 52,2% i 26,3% pacjentów leczonych ekulizumabem i rawulizumabem w dalszym ciągu może wymagać transfuzji czerwonych krwinek [69], [73].**

Nocna napadowa hemoglobinuria negatywnie i wielowymiarowo wpływa na jakość życia pacjentów oraz jego bliskich. Objawy choroby często utrudniają pełnienie ról zawodowych, rodzinnych i społecznych. Ograniczona skuteczność aktualnie stosowanych terapii, niekomfortowy dla pacjentów sposób podawania (infuzja dożylna czy podawanie podskórne) i relatywnie częste stosowanie, wymagające długich wizyt w specjalistycznych ośrodkach stanowią dodatkowe obciążenie dla pacjentów i ich opiekunów; istotnie jest zatem poszukiwanie mniej obciążających metod leczenia, podawanych w wygodnej dla pacjentów formie (doustnej).

Obciążenie społeczno-ekonomiczne chorobą

Nocna napadowa hemoglobinuria generuje znaczne obciążenie zarówno ekonomiczne i społeczne. Oprócz wysokich kosztów bezpośrednich związanych z lekami, diagnostyką czy leczeniem powikłań, z uwagi na fakt, że choroba rozpoznawana jest głównie w grupie osób w wieku produkcyjnym, więc grupy o dużym potencjale społecznym, PNH prowadzi też do wzrostu kosztów pośrednich, z tytułu absencji chorobowej czy rent z powodu niezdolności do pracy. **Odpowiednia kontrola choroby, w tym hemolizy oraz redukcja nasilenia zmęczenia oraz częstości hospitalizacji mogą przyczynić się do obniżenia kosztów leczenia PNH. Dogodne formy podania leków, niewymagające częstych i obciążających wizyt w placówkach służby zdrowia również mogą przyczynić się do mniejszego wykorzystania zasobów służby zdrowia i zmniejszyć obciążenie chorobą zarówno pacjentów jak i ich bliskich.**

Leczenie pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią

Celem leczenia pacjentów z PNH jest normalizacja poziomu hemoglobiny i zmniejszenie hemolizy, a tym samym redukcja przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z PNH, zminimalizowanie ryzyka powikłań (tj. częstości występowania poważnych zdarzeń naczyniowych), zmniejszenie konieczności przeprowadzania transfuzji czerwonych krwinek, poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia i ostatecznie zmniejszenie śmiertelności [71].

Opcje leczenia PNH można ogólnie podzielić na:

- opcje lekowe (farmakologiczne) zmieniające przebieg choroby; wprowadzenie do leczenia inhibitorów dopełniacza zmieniających przebieg choroby było przełomem terapeutycznym w leczeniu PNH. Zastosowanie tego typu leków pozwala na poprawę stężenia hemoglobiny, redukcję poziomu LDH, zmniejszenie ryzyka konieczności transfuzji, redukcję zmęczenia a długoterminowo – redukcję śmiertelności pacjentów z PNH. Do aktualnie zarejestrowanych na terenie Unii Europejskiej inhibitorów dopełniacza należą: ekulizumab, rawulizumab, pegcetakoplan, danikopan stosowany w skojarzeniu z ekulizumabem lub rawulizumabem, iptakopan;
- opcje nielekowe - allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych jest jedyną metodą wyleczenia z PNH, ale obarczoną wysokim ryzykiem powikłań i śmiertelnością, przez co zarejestrowany jest tylko u wybranych pacjentów;
- terapie wspomagające/leczenie objawowe - transfuzje krwi, leczenie przeciwzakrzepowe, kortykosteroidy, suplementacja witamin i żelaza [3], [5], [33], [37], [61]-[64], [66], [67].

W najnowszym konsensusie ekspertów z 2024 roku [33] wymieniono iptakopan jako opcję leczenia PNH, a w konsensusie ekspertów z Europy Centralnej z 2023 roku [34] wymieniono iptakopan jako potencjalnie przydatną opcję terapeutyczną, będącą w badaniach III fazy.

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią

Pomimo dostępności 3 refundowanych opcji terapeutycznych (inhibitorów C3 i C5 dopełniacza) w ramach programu lekowego B.96 dedykowanemu leczeniu PNH, wciąż istnieją niezaspokojone potrzeby pacjentów w tym obszarze, wynikające z:

- niedogodnych i uciążliwych dla pacjentów form podania refundowanych leków (tylko dożylnych w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych) lub tylko podskórnych, w populacji pacjentów leczonych inhibitorem C5 - 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 wskazują, że terapia wymagająca regularnego stawiania się w ośrodku ogranicza ich możliwości zawodowe i/lub plany życiowe, generując konieczność przebywania w pobliżu miejsca, w którym odbywa się terapia [5]. **Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba poszukiwania i wdrażania w tej grupie chorych terapii o dogodnych formach podania, możliwych do samodzielnego podania przez pacjenta, np. w postaci tabletek doustnych, które 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 ambulatoryjnymi i podaniem leku, a także korzyści dla personelu medycznego, poprzez zmniejszenie jego obciążenia [5];**

- brakiem zadowalającej skuteczności dostępnych opcji leczenia u niektórych pacjentów - u nawet do 2/3 chorych w pewnym momencie terapii inhibitorem C5 występuje niedokrwistość, tj. stężenie hemoglobiny wynosi $<10,5$ g/dL [69], powodując uzależnienie od transfuzji i zmęczenie; a u 50% pacjentów występuje hemoliza pozanaczyniowa (zewnątrznaczyniowa) [71], [72]; w wyniku utrzymującej się niedokrwistości odpowiednio aż 52,2% i 26,3% pacjentów leczonych ekulizumabem i rawulizumabem w dalszym ciągu może wymagać transfuzji czerwonych krwinek – istnieje **zatem potrzeba kompleksowej kontroli choroby w celu redukcji objawów choroby i poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z PNH;**
- zwiększenia różnorodności dostępnych opcji terapeutycznych pod względem mechanizmów działania - **istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba poszukiwania i wdrażania wysoce skutecznych terapii o zróżnicowanych mechanizmach działania, w celu dostosowania leczenia i drogi podania do indywidualnych potrzeb pacjentów z PNH.** Dzięki umożliwieniu dostępu do większej liczby leków modyfikujących przebieg choroby dla pacjentów z PNH, lekarz będzie mógł dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie.

Interwencja wnioskowana

Iptakopan jest **pierwszym doustnym, proksymalnym inhibitorem dopełniacza, którego celem jest czynnik B** i selektywne hamowanie alternatywnej ścieżki kaskady dopełniacza, co skutkuje **kontrolą zarówno końcowej hemolizy wewnątrznaczyniowej** za pośrednictwem dopełniacza, jak i **zapobieganiem hemolizie pozanaczyniowej** za pośrednictwem C3b [76].

Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie APPLY-PNH – subpopulacja pacjentów z PNH, wcześniej leczonych inhibitorami C5

Wykazano, że stosowanie iptakopanu u pacjentów z PNH leczonych wcześniej inhibitorami C5, w porównaniu do kontynuacji leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem, wiąże się z istotnie statystycznie i klinicznie:

- większym odsetkiem chorych, którzy uzyskali wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 mg/dL względem wartości wyjściowych, bez konieczności transfuzji;
- większym odsetkiem pacjentów ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 mg/dL, bez konieczności transfuzji;
- większym odsetkiem pacjentów niewymagających transfuzji krwi;
- większą redukcją stężenia hemoglobiny;
- większą poprawą wyniku w kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (FACIT-F), co świadczy o redukcji zmęczenia;
- większą redukcją liczby retikulocytów [78];

w 24 tygodniu terapii.

Wyniki jednoramiennego badania klinicznego o akronimie APPOINT-PNH – subpopulacja pacjentów z PNH, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5

Stosowanie iptakopanu w populacji pacjentów z PNH, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 wiązało się z wysokim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi hematologicznej tj. wzrostu stężenia hemoglobiny do wartości ≥ 12 mg/dL, bez transfuzji krwi czy dużym prawdopodobieństwem uniknięcia transfuzji krwi. Odnotowano ponadto znaczne zwiększenie stężenia hemoglobiny, redukcję zmęczenia ocenianego w FACIT-F oraz redukcję liczby retikulocytów, względem wartości wyjściowych [76].

Profil bezpieczeństwa iptakopanu

Terapia iptakopaniem była dobrze tolerowana przez pacjentów z PNH. Podczas obu badań nie odnotowano zgonów a obserwowane zdarzenia niepożądane cechowały się w większości nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych należały: ból głowy, biegunka. Częstość występowania przełomów hemolitycznych w wyniku stosowania wnioskowanej interwencji była ogólnie niewielka i niższa w porównaniu z kontynuacją stosowania ekulizumabu i rawulizumabu [76], [78].

Wybór komparatora dla iptakopanu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce, za odpowiednie komparatory dla iptakopanu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH wybrano, w subpopulacji pacjentów:

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

Rekomendacje finansowe dla iptakopanu we wnioskowanym wskazaniu

Jak do tej pory (sierpień 2024) zastosowanie iptakopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią nie stanowiło przedmiotu oceny AOTMiT, i zarówno Rada Przejrzystości przy AOTMiT jak i Prezes AOTMiT nie wydali stanowisk/rekomendacji w tym zakresie [85]. Spośród światowych agencji HTA, francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację odnośnie wcześniejszego dostępu do iptakopanu (produktu leczniczego FABHALTA®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością (poziom hemoglobiny < 10 g/dl) pomimo leczenia inhibitorem dopełniacza C5 [121]. Podobnie brytyjska agencja NICE [107] zarekomendowała finansowanie iptakopanu w zarejestrowanym wskazaniu, jako opcję leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością hemolityczną. Z kolei szkocka agencja SMC [111], kanadyjska CADTH [103], niemiecka G-Ba [128] rozpoczęły przygotowania do oceny zastosowania iptakopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Z kolei walijska agencja AWMMSG nie planuje własnej oceny [116], z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE. Irlandzka agencja NCPE po szybkiej ocenie zastosowania iptakopanu w PHN zaleciła przygotowanie pełnego raportu HTA [133].

Podsumowując, iptakopan jest pierwszym doustnym proksymalnym inhibitorem dopełniacza działającym na czynnik B. Uzyskane wyniki badań III fazy wskazują na znamienne poprawę wszystkich kluczowych parametrów hematologicznych, związanych z przebiegiem choroby, świadczących o redukcji nasilenia hemolizy wewnątrzczynniowej i pozanaczyniowej, w wyniku zastosowania iptakopanu, co przełożyło się na poprawę jakości życia, mierzoną poprzez redukcję zmęczenia u pacjentów z PNH. W populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem C5, zastosowanie wnioskowanej interwencji jest skuteczniejsze od kontynuacji stosowania terapii ekulizumabem i rawulizumabem.

Finansowanie iptakopanu we wnioskowanej populacji chorych pozwoli na dostęp już od pierwszej linii leczenia do skutecznej farmakoterapii o dogodnej, nieobciążającej dla pacjentów formie podania w postaci tabletek stosowanych doustnie.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do iptakopanu (produkt leczniczy FABHALTA®, kapsułki twarde, 200 mg) stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*), u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1].

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

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy FABHALTA®, iptakopan w postaci kapsułek twardej, 200 mg) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku);
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących zastosowania iptakopanu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [2], jest zalecany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, u których występuje niedokrwistość hemolityczna [2].

Podstawowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia iptakopanem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1] zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 1].

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia iptakopanem chorych na nocna napadowa hemoglobinuria w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1].

Kryteria kwalifikacji
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1.1.1. Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorem C5:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH $>1\%$ oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie): <ul style="list-style-type: none"> • aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN), • niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10 g/dL); • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: <ul style="list-style-type: none"> – niewydolność nerek, – nadciśnienie płucne, – znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność; b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: <ul style="list-style-type: none"> • zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, • zator tętnicy płucnej, • zdarzenia mózgowo-naczyniowe, • amputacja, • zawał mięśnia sercowego, • napad przemijającego niedokrwienia, • niestabilna dławica piersiowa, • zakrzepica żyły nerkowej, • zakrzepica żył krezkowych, • zakrzepica żyły wrotnej, • zgorzel, • ostre zamknięcia naczyń obwodowych; 3) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>; w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> - profilaktyka antybiotykowa do momentu zakończenia schematu szczepienia podstawowego; 4) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. <p>1.1.2. Chorzy po terapii inhibitorem C5:</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH $>1\%$ oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej; 3) obecność niedokrwistości (stężenie hemoglobiny <10 g/dL) w trakcie leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem i/lub rawulizumabem) przez co najmniej 3 ostatnie miesiące;

- 4) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyźni będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;
- 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
- 6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.

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

Określenie czasu leczenia w programie

- 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;
- 2) zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia iptakopaniem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii;
- 3) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej Hemoglobinurii będą ponownie włączani do podawania iptakopanu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

Kryteria wyłączenia z programu

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

Schemat dawkowania leków w programie

Dawkowanie i iptakopanu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.

1) iptakopan – podanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego

- a) dawka 200 mg, podawana dwa razy na dobę, doustnie;
- b) lek wydawany jest do podania domowego; pacjent odbywa w ośrodku wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną efektywności leczenia) od początku leczenia w odstępach zgodnych z punktami monitorowania leczenia.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Wnioskowane w niniejszej Analizie wskazanie dla iptakopanu dotyczące leczenia PNH zostało:

- podzielone na subpopulację pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem C5 i wcześniej nieleczonych (co jest zgodne zarejestrowanym wskazaniu, w którym nie ma ograniczeń do stosowanej wcześniej terapii);
- nieznacznie doprecyzowane względem zarejestrowanego pod względem kryteriów niedokrwistości hemolitycznej, tj. wymaganego stężenia hemoglobiny, wielkości klonu PNH oraz (tylko w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych) aktywności dehydrogenazy mleczanowej, określenie występujących powikłań PNH i wymaganych szczepień;

niemniej jednak uwzględniając zapisy z wszystkich sekcji ChPL (przeciwwskazań i środków ostrożności) wnioskowane wskazanie jest zasadniczo zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla Produktu Leczniczego FABHALTA®.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Nocna napadowa hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*; PNH), zwana też zespołem Marchiafavy-Micheliego, jest rodzajem rzadkiej, nabytej niedokrwistości hemolitycznej, która klinicznie manifestuje się hemolizą, różnego stopnia niewydolnością szpiku oraz tendencją do zakrzepicy żyłnej i tętniczej. Choroba ta jest wywołana niezłśliwym klonalnym rozrostem nieprawidłowej wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej, wywołanym przez mutację somatyczną genu PIGA (ang. *phosphatidylinositol glycan class A*) położonego na chromosomie X [3], [4], kodującego jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Skutkiem nieprawidłowego działania układu dopełniacza w przebiegu choroby, dochodzi do wewnątrznaczyniowej hemolizy co w głównej mierze odpowiada za powikłania zakrzepowo-zatorowe, stanowiące główną zgonów w przebiegu PNH [3], [5]. Choć defekt dotyczy wszystkich komórek krwi, największe znaczenie kliniczne ma hemoliza erytrocytów spowodowana niekontrolowaną aktywnością dopełniacza [7].

Nocna napadowa hemoglobinuria zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersją 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) jest sklasyfikowana pod kodem ICD-10 D59.5 [6].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NOCNAJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Nocna napadowa hemoglobinuria jest spowodowana nabytymi mutacjami somatycznymi w genie kodującym podjednostkę enzymu początkowego szlaku syntezy kotwicy glikozylofosfatydylinozytolowej (PIGA), zlokalizowanym na chromosomie X, w hematopetycznej komórce macierzystej. Komórki posiadające te mutacje różnicują się i namnażają wraz z normalnymi komórkami krwi i są wspólnie określane jako klony PNH. Ze względu na mutację PIGA klony PNH nie są w stanie wytwarzać białek kotwiczących glikozylofosfatydylinozytol (GPI), a zatem nie wykazują ekspresji białek regulujących dopełniacz CD55 i CD59 na powierzchni komórki, których zadaniem jest zapobieganie odpowiedzi autoimmunologicznej podczas aktywacji dopełniacza [3], [9], [18].

Uważa się, że czynnik B odgrywa kluczową rolę w szlaku alternatywnym dopełniacza i wytwarzaniu aktywnych fragmentów C3 (C3a i C3b), w tym w amplifikacji wytwarzania C3b w pętli amplifikacji i dalszych procesach z udziałem konwertaz C5.

Szczegóły dotyczące działania układu dopełniacza w kontekście etiologii i patogenezy PNH przedstawiono w aneksie, w rozdziale 9.1.

Jedynym znanym czynnikiem ryzyka nocnej napadowej hemoglobinurii jest występowanie anemii aplastycznej; u pacjentów z tym schorzeniem ryzyko rozwoju klinicznej PNH szacuje się na 15%-25% [17].

2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

2.3.1. OBJAWY I PRZEBIEG NATURALNY NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią mogą doświadczać szerokiego spektrum zróżnicowanych objawów sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych lub hematologicznych [5].

Do częstych objawów związanych z chorobą u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii inhibitorami dopełniacza, należą niedokrwistość, przełomy hemolityczne, zależność od transfuzji czerwonych krwinek i poważne niekorzystne zdarzenia naczyniowe (MAVE), takie jak zdarzenia zatorowo-zakrzepowe [41].

Tabela 2. Kliniczne objawy nocnej napadowej hemoglobinurii [20].

Kategoria objawów	Objawy
Hemoliza wewnątrznaczyniowa	- niedokrwistość lub wieloliniowa cytopenia, zmęczenie, ból brzucha, wzdęcia, ból pleców, ból głowy, dysfagia, zaburzenia erekcji, kamienie żółciowe, hemoglobinuria; - ostra/przewlekła niewydolność nerek, nawracające infekcje dróg moczowych; - nadciśnienie płucne
Zakrzepica żylna	- zakrzepica żylna w jamie brzusznej: - żyły wątrobowe, np. zespół Budda-Chiariego (nadciśnienie wrotne, żyłaki przelyku, <i>caput medusae</i> – poszerzenie żył brzusznych); - żyły śledzionowe (splenomegalia, hipersplenizm); - żyły kręzkowe (ból brzucha, szczególnie po jedzeniu, wzdęcia, biegunka, wymioty); - zakrzepica żył nerkowych; - zakrzepica żył mózgowych: ból głowy, zawał krwotoczny; - zakrzepica żylna siatkówki: utrata wzroku; - zakrzepica zatok żylnych mózgu; - zakrzepica żył głębokich w kończynach: zatorowość płucna; - rzadko: zakrzepica żył skórnych, ropne zgorzelińowe zapalenie skóry
Zakrzepica tętnicza	- udar niedokrwienny; - zawał mięśnia sercowego
Niewydolność szpiku kostnego	-niedokrwistość, infekcje, krwawienia; - ból kości
Objawy powiązane	- przeciążenie żelazem w wyniku transfuzji; - zespół mielodysplastyczny; - transformacja w ostrą białaczkę szpikową

Hemoliza i niedokrwistość

Hemoliza czyli przedwczesny rozpad krwinek czerwonych (erytrocytów) u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią obserwowana może być pozanaczyniowa (liza erytrocytów zachodzi w krwiobiegu) lub wewnątrznaczyniowa (niszczenie erytrocytów ma miejsce poza układem krążenia, najczęściej w śledzionie lub wątrobie). Hemoliza jest konsekwencją aktywacji układu dopełniacza, m.in. podczas

infekcji, ale również jego alternatywny szlak jest stale pobudzany na niskich poziomach, dlatego pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią doświadczają również przewlekłej hemolizy podstawowej, która z niejasnych powodów nasila się podczas snu [8], [18]. W wyniku hemolizy wzrasta poziom krążącego enzymu – **dehydrogenazy mleczanowej (LDH)**, który jest czułą miarą hemolizy, wykorzystywaną zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu ciężkości hemolizy [19].

W PNH, przewlekłej **hemolizie** w układzie wewnątrznaczyniowym, spowodowanej niedoborem białek hamujących dopełniacz CD55 i CD59 na krwinkach czerwonych przypisuje się największe znaczenie. W wyniku tworzenia się kompleksu atakującego błonę (ang. *membrane attack complex*; MAC) na erytrocytach i hemolizy, wolna hemoglobina jest uwalniana do osocza i wydalana przez nerki. Konsekwencją długotrwałej hemoglobinurii jest **uszkodzenia nerek**, w tym zwiększona skłonność do nawracających infekcji dróg moczowych [20]. Pacjenci z PNH są obciążeni nawet sześciokrotnie większym ryzykiem przewlekłej choroby nerek [7].

Konsekwencją hemolizy wewnątrznaczyniowej i pozanaczyniowej obserwowaną w momencie diagnozy u prawie wszystkich pacjentów jest niedokrwistość (**anemia – obniżone stężenie hemoglobiny**). Może objawiać się obniżoną tolerancją wysiłku, tachykardią, osłabieniem, przewlekłym zmęczeniem (znaczne), uczuciem duszności [5]. Nasilenie niedokrwistości obserwowanej w PNH może być zróżnicowane i waha się od minimalnego do bardzo ciężkiego [37]. Niedokrwistość w przebiegu NPH charakteryzuje się niskim poziomem granulocytów i trombocytów, małą liczbą retikulocytów oraz niewielkim wzrostem poziomu dehydrogenazy mleczanowej lub jego brakiem [18], [40].

Przełomy hemolityczne

W przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii może również dojść do gwałtownego zaostrzenia niedokrwistości, określanego mianem **przełomu hemolitycznego** (ang. *breakthrough hemolysis*, BTH) powiązanego ze zwiększoną aktywnością dopełniacza, objawiającego się przetrwałą lub postępującą niedokrwistością. Przełom hemolityczny może być wynikiem infekcji, zabiegu chirurgicznego, ciąży, a także wynikiem powrotu aktywności hemolitycznej choroby podczas leczenia inhibitorami C5 [29], [30].

Inne objawy PNH

Przewlekła hemoliza prowadzi do obniżenia stężenia tlenu azotu, powodującego skurcz mięśni gładkich, a w konsekwencji zwężenie naczyń krwionośnych, co z kolei może spowodować inne nietypowe objawy, tj.: nadciśnienie płucne, skurcz przełyku, dysfagię, objawy dyspeptyczne zależne od zaburzeń w ukrwieniu jelit. Mogą występować: bóle brzucha, wzdęcia, bóle mięśni i bóle głowy [5], [20]. Ból brzucha występuje u ok. 1/3 pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią w chwili rozpoznania i wiąże się z większym ryzykiem epizodów zakrzepowych [5]. Naczyniowa dystonia mięśniowa powoduje również u mężczyzn bóle pleców, głowy, objawy zmęczenia, zaburzenia kurczliwości przełyku, dysfagię i

zaburzenia erekcji. Zmniejszone stężenie tlenu azotu prowadzi do zwężenia naczyń krwionośnych i może powodować nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne i mikrozatorowość płucną, a także zmiany w przepływie krwi przez narządy mięszone. Wyczerpanie puli tlenu azotu wpływa na aktywację płytek krwi i powoduje wzrost ekspresji selektyny P, białka, które bierze również udział w agregacji płytek krwi i może aktywować układ dopełniacza, układ trombina-antytrombina i układ fibryna, **zwiększając skłonność do zakrzepicy** [20].

Zakrzepica

U pacjentów z PNH obserwuje się wysoką częstość epizodów zakrzepowych, stanowiących najczęstszą przyczynę zgonów pacjentów z PNH. Według różnych danych co najmniej jeden taki epizod wystąpił u 29–44 % chorych [5]. **Zakrzepica** w przebiegu PNH obserwowana jest zwykle w obrębie krążenia żylnego, często w nietypowych miejscach, np. w wątrobie, żyłe trzewnej, zatoce jamistej, żyłach kręzkowych czy żyłach skórnych. Do nagłych objawów zakrzepicy żyłnej zalicza silne bóle brzucha, szybko powiększającą się wątrobę i wodobrzusze, przy zakrzepicy żył wątrobowych. Ponadto u chorych z PNH może wystąpić zakrzepica tętnicza, w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, krążenia wieńcowego czy w tętnicach kręzkowych wątroby. Największe ryzyko zakrzepicy występuje u pacjentów z dużym odsetkiem komórek klonu PNH (>50% granulocytów) [5], nawet jeśli nie mają objawów hemolizy. Natomiast subkliniczna postać zakrzepicy może występować u 6 na 10 pacjentów z tą chorobą. Takie subkliniczne zakrzepy mogą doprowadzić do uszkodzeń narządów, między innymi mięśnia sercowego [21].

2.3.2. DIAGNOSTYKA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Ze względu na różnorodność objawów klinicznych rozpoznanie nocnej napadowej hemoglobinurii często jest stawiane zbyt późno, nawet z kilkuletnim opóźnieniem. Wczesne wykrycie choroby jest kluczowe dla leczenia i rokowania [5], [20].

Pacjenci wymagający badań przesiewowych w kierunku PNH

Badania przesiewowe w kierunku PNH należy wykonać u pacjentów wysokiego ryzyka tj.:

- z hemolizą o niewyjaśnionej przyczynie;
- z cytopenią o niewyjaśnionej przyczynie;
- z cechami dysfunkcji szpiku kostnego;
- zakrzepicą o niewyjaśnionej przyczynie i objawami hemolizy bez oczywistej przyczyny;
- z objawami klinicznymi o niewyjaśnionej przyczynie [20].

Tabela 3. Pacjenci wysokiego ryzyka, których należy zbadać pod kątem napadowej nocnej hemoglobinurii [20].

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

Postaci kliniczne PNH

Wyróżnia się trzy postaci kliniczne nocnej napadowej hemoglobinurii [5]:

- klasyczną (typu I) - klon komórek o fenotypie PNH zwykle przekracza poziom 50%; w obrazie klinicznym dominuje hemoliza wewnątrznaczyniowa, ze wzrostem aktywności LDH (dehydrogenaza kwasu mlekowego) i wzrostem stężenia bilirubiny; zwykle nie stwierdza się leukopenii i trombocytopenii,
- aplastyczną (typu II) - klon komórek o fenotypie PNH jest na poziomie 10-50%; dość często nasilenie hemolizy jest niewielkie; stwierdza się leukopenię i trombocytopenię, będące objawem niewydolności szpiku, najczęściej w przebiegu anemii aplastycznej, zespołu mielodysplastycznego;
- subkliniczną (typu III) – z niskim odsetkiem komórek o fenotypie PNH (poniżej 10%); zwykle brak klinicznych i laboratoryjnych objawów hemolizy, ale często obserwowana jest współistniejąca anemia aplastyczna lub zespół mielodysplastyczny.

Istnieje również inny podział PNH, oparty na obrazie klinicznym, według którego wyróżnia się trzy postaci choroby:

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

Osoby, u których klon GPI (-) występuje na poziomie poniżej 1% nie mają objawów PNH. Stan taki może dotyczyć osób zdrowych, lecz istnieje ryzyko progresji do PNH [5].

Badania wymagane w trakcie diagnostyki PNH

Nocną napadową hemoglobinurię można rozpoznać na podstawie dokładnej oceny klinicznej, biorąc pod uwagę szczegółową historię pacjenta i wykonując szereg specjalistycznych testów. „Złotym standardem” w diagnostyce PNH jest zastosowanie metod cytometrii przepływowej [3], [21], [20].

Ze względu na wielkość deficytu w zakresie białek GPI, erytrocyty, neutrofile oraz monocyty podzielić można na trzy typy:

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

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

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

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

Omówienie badań wymaganych do diagnostyki PNH oraz badań uzupełniających zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Badania stosowane w diagnostyce PNH [3], [5], [7], [12], [20], [37].

Badanie	Opis
<p>Oznaczenie immunofenotypu komórek krwi obwodowej metodą cytometrii przepływowej – złoty standard w diagnostyce PNH</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie potwierdzające rozpoznanie nocnej napadowej hemoglobinurii; - wysoka czułość badania pozwala na identyfikację klonu erytrocytów PNH na poziomie 0,01% oraz wykrycie nieprawidłowej subpopulacji neutrofilów stanowiącej zaledwie 0,05–0,1% wśród wszystkich komórek tego szeregu; - badanie wykonuje się za pomocą przeciwciał monoklonalnych skierowanych na różne białka połączone z błoną komórkową poprzez kotwice GPI oraz odczynnik FLAER. Najczęściej ocenianym białkiem jest CD59, z uwagi na jego obecność we wszystkich prawidłowych liniach krwiotwórczych; - umożliwia zarówno identyfikację nieprawidłowych komórek, jak również ocenę wielkości klonu z defektem PNH (cPNH), czyli niepowstałych potomnych komórek krwiotwórczych szpiku pozbawionych GPI
<p>Badania potwierdzające hemolizę</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy, który uwalnia się z rozpadających się erytrocytów – zwiększona aktywność LDH jest obserwowana przy hemolizie; - ocena stężenia haptoglobiny w osoczu - obniżone lub nieoznaczalne (haptoglobina wiąże się z wolną hemoglobina); - wzrost stężenia bilirubiny niezwiązanej z glukuronianami (bilirubina pośrednia) w surowicy; <ul style="list-style-type: none"> - wzrost stężenia urobilinogenu w moczu; - wzrost stężenia sterkobilinogenu w kale; - bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) czyli odczyn Coombsa - ujemny; <ul style="list-style-type: none"> - zwiększone stężenie wolnej hemoglobiny w surowicy; - hemoglobinuria czyli obecność hemoglobiny w moczu;

Badanie	Opis
	- obecność hemosydemii w moczu
Badania genetyczne	stwierdzenie mutacji PIGA (nie jest jednak wykonywane rutynowo)
Badania fizykalne	W badaniu fizykalnym obserwowane jest: - woskowoszarze zabarwienie skóry; - zażółcenie powłok skórnych i białówek; - błądź śluzówek
Badania dodatkowe	Zalecane do wykonania w przypadku podejrzenia PNH; należą do nich: - morfologia krwi obwodowej (niedokrwistość normocytowa, normochromiczna), - ocena bezwzględnej liczby retikulocytów (podwyższona w przypadku PNH); - biopsja szpiku kostnego - wynik pozwoli na rozpoznanie anemii aplastycznej lub zespołu mielodysplastycznego (w przypadku anemii hemolitycznej z ujemnym odczynem Coombsa i prawidłową lub obniżoną liczbą retikulocytów i/lub cytopenią należy podejrzewać niewydolność szpiku); - oznaczenie stężenia żelaza w surowicy (może być obniżone przy obecności hemoglobinurii i /lub hemosydemii – wówczas niedokrwistość mikrocytowa); - oznaczenie stężenia witaminy B12, kwasu foliowego w surowicy (mogą być obniżone przy długotrwałej hemolizie)

Rozpoznanie różnicowe

Diagnostyka różnicowa PNH obejmuje [37]:

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

2.4. ROKOWANIE W NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Rokowanie ogólne

Historycznie rzecz biorąc, rokowanie dla pacjentów z PNH było złe: wśród pacjentów, których mediana wieku wynosiła 42 lata, mediana przeżycia wyniosła zaledwie 10 lat, a przeżycie całkowite (OS) po 25 latach wynosiło 28% [22]. Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza, oszacowane 10-letnie wskaźniki przeżycia całkowitego wahały się od 65% [23] do 70,77% [24], przy 3,9-krotnie wyższym ryzyku zgonu w porównaniu z populacją ogólną [25].

Najczęściej zgłaszaną przyczyną zgonów u nieleczonych wcześniej PNH są zdarzenia zakrzepowozatorowe, których częstość waha się od 29% do 67% [20], [26]. Pacjenci z zdarzeniem zakrzepowozatorowym w momencie zgłoszenia mają jedynie 40% szans na 4-letnie przeżycie, a względne ryzyko zgonu wzrasta 5–15,4-krotnie. Długoletnie przeżycie pacjentów z klasyczną PNH bez przebytego incydentu zakrzepowozatorowego wynosi $86 \pm 6\%$, natomiast w przypadku pacjentów po przebyłym epizodzie zakrzepowozatorowym ryzyko wczesnej śmiertelności pozostaje wysokie [3].

Inne główne przyczyny zgonów pacjentów z PNH to:

- poważne infekcje;
- nowotwory złośliwe;
- krwotoki;
- niewydolność nerek - około 64% chorych na nocną napadową hemoglobinurię cierpi na przewlekłą chorobę nerek; szacuje się, że niewydolność nerek odpowiada za 8–18% zgonów pacjentów z PNH [4], [26];
- niewydolność szpiku kostnego - dane z Międzynarodowego Rejestru nocnej napadowej hemoglobinurii wskazują, że niewydolność szpiku kostnego jest najczęstszą przyczyną zgonu (11,7%) w przypadku pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne zarówno dla PNH i anemii aplastycznej [4].

Nieleczeni pacjenci są mocno obciążeni chorobą, o czym świadczy odsetek pacjentów, którzy doświadczają wysokiej aktywności choroby, poważnych niepożądanych zdarzeń naczyniowych, zdarzeń zakrzepowych, transfuzji krwinek czerwonych i upośledzonej czynności nerek [41]. Nieleczona niedokrwistość może powodować niewydolność wielonarządową - między innymi niewydolność serca, dusznicę bolesną, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia funkcji poznawczych i niewydolność nerek [42], [43]. Z kolei leczenie anemii poprzez transfuzje czerwonych krwinek jest procesem czasochłonnym i mogącym powodować przeładowanie żelazem, co może prowadzić do postępującego uszkodzenia wątroby, serca i układu hormonalnego [44], [45].

Rokowanie w zależności od zastosowanej terapii

Od czasu wprowadzenia do leczenia PNH pierwszego inhibitora C5, ekulizumabu, wskaźniki przeżycia znacznie się poprawiły i są obecnie porównywalne z wskaźnikami w populacji ogólnej osób bez PNH [27]. Szacuje się, że 5-letnie przeżycie pacjentów z PNH wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem) [4].

Również dane z populacji polskiej wskazują, że u pacjentów leczonych inhibitorem C5 poprawiają się wskaźniki przeżycia. Aktualność dostępnych danych z Narodowego Funduszu Zdrowia umożliwiła analizę przeżycia pacjentów z PNH (ICD-10 D59.5) zdiagnozowanych do 2014 roku do końca 2020 roku w analizie weryfikacyjnej [4] dla jednego z produktów leczniczych refundowanych aktualnie w leczeniu PNH w Polsce. Spośród ogółem 313 zidentyfikowanych pacjentów zgon odnotowano w przypadku 52 pacjentów, co odpowiada przeżyciu na poziomie 85% [4]. Na przestrzeni lat 2014-2020 zaobserwowano wzrost przeżycia od 81,9% do 95,4%; a szczególnie wysoką poprawę odnotowano od 2018 roku, od którego możliwe było zastosowanie leczenia ekulizumabem w ramach programu lekowego B.96.

Tabela 5. Przeżycie pacjentów z PNH w Polsce w latach 2014-2020 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia, oszacowane w analizie weryfikacyjnej [4].

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

Pomimo niewątpliwej poprawy rokowania, terapia inhibitorami dopełniacza nie jest w pełni skuteczna. Z ostatnich badań amerykańskich wynika, że u **aż do 82% pacjentów nie udaje się uzyskać prawidłowego poziomu hemoglobiny w pierwszym roku leczenia ekulizumabem i u 50,0-60,0% pacjentów poddawanych leczeniu rawulizumabem [28]. W wyniku utrzymującej się niedokrwistości odpowiednio aż 52,2% i 26,3% pacjentów leczonych ekulizumabem i rawulizumabem w dalszym ciągu może wymagać transfuzji czerwonych krwinek [69], [73].**

Podsumowując, w uwagi na ryzyko przedwczesnego zgonu i obciążające objawy choroby, kluczowe jest uważne monitorowanie chorych z PNH oraz szybkie wdrażanie odpowiedniego, ukierunkowanego leczenia. Z uwagi na ograniczenia dostępnych terapii kluczowe jest poszukiwanie skuteczniejszych leków umożliwiających pełną kontrolę choroby i uniezależnienie od transfuzji krwi.

2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA U CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

Dane z Międzynarodowego Rejestru PNH (IPR) [41] wskazują, że ogólna jakość życia chorych z nocną napadową hemoglobinurią jest znacznie gorsza od średnich wyników zgłaszanych w populacji ogólnej osób bez tej choroby.

W polskim raporcie „Sytuacja chorych na nocną napadową hemoglobinurię w Polsce” [5] na podstawie badania ankietowego z udziałem 13 chorych, przeprowadzonego w kwietniu 2023 roku przez Experience Institute omówiono wpływ nocnej napadowej hemoglobinurii na różne aspekty życia pacjentów. PNH wpływa na jakość życia pacjentów w wielu aspektach, w tym: fizycznym, psychicznym (emocjonalnym) oraz społecznym [5]. Dane z ww. raportu oraz innych źródeł omówiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wpływ nocnej napadowej hemoglobinurii na różne aspekty życia pacjentów [3], [5].

Aspekt związany z jakością życia	Omówienie
Aspekt fizyczny	<ul style="list-style-type: none"> - najczęstsze objawy PNH obniżające jakość życia pacjentów, wskazujące na wysoką aktywność choroby: zmęczenie (80%), bóle głowy (63%), zaburzenia erekcji (38% mężczyzn), bóle jamy brzusznej oraz zaburzenia połykania; - wynikający ze zmęczenia brak siły do wykonania zwykłych, codziennych czynności domowych, takich jak sprzątanie czy gotowanie, dźwiganie mniejszych i większych ciężarów, wniesienie zakupów; - w efekcie częstych wkłuć (np. podczas transfuzji, pobrania krwi, dożylnego podawania leku, badan diagnostycznych), pacjenci mogą doświadczać zrostów i zgrubień na żyłach powodujących bolesne problemy z ponownym wkłuciem czy szpecące rany; - problemy z koncentracją, rozkojarzenie, trudności w skupieniu się na nauce lub pracy; - choroba może być przyczyną częstych nieobecności w pracy, w związku z wizytami u lekarzy oraz w szpitalu na podanie leku
Aspekt psychiczny	<ul style="list-style-type: none"> - z uwagi na rzadkość występowania i często niespecyficzne objawy, postawienie diagnozy PNH jest często opóźnione, nawet o kilka lat. W tym czasie pacjenci czują się nierozumiani przez otoczenie, a nawet postrzegani jako osoby leniwe czy mało ambitne; - po diagnozie pacjenci nie są dostatecznie wyczerpująco informowani o rokowaniu oraz metodach leczenia. Z tego powodu większość pacjentów doświadczyła niepokoju, a niektórzy depresji lub stanów lękowych; - pacjenci mierzą się ze świadomością, że muszą być leczeni przewlekłe – do końca życia; - choroba, a niekiedy również leczenie, wpływa na odkładanie w czasie lub nawet rezygnację z planów prokreacyjnych; - brak energii może przekładać się na obniżony poziom motywacji.
Aspekt społeczny	<ul style="list-style-type: none"> - choroba może być przyczyną częstych nieobecności w pracy, w związku z wizytami u lekarzy oraz w szpitalu na podanie leku; - pacjenci z PNH najbardziej boją się śmierci oraz infekcji, która uniemożliwiłaby przyjęcie kolejnej dawki leku. Idzie za tym ostrożność w kontaktach z innymi, unikanie skupisk ludzi i miejsc publicznych, co potęguje zjawisko izolacji społecznej; - pacjenci mają poczucie, że stanowią duże obciążenie dla otoczenia (rodziny, przyjaciół, kolegów w pracy, pracodawców), ponieważ inne osoby muszą dostosować się do ich ograniczeń fizycznych i czasowych.

Jakość życia a zastosowane leczenie i droga podania leku

Leczenie inhibitorami układu dopełniacza, pomimo, że jest skuteczne, to nie u wszystkich pacjentów prowadzi do pełnego ustąpienia objawów choroby i poprawy jakości życia.

Świadczą o tym dane z Adelphi PNH Disease Specific Programme™, przekrojowego badania lekarzy leczących PNH i ich pacjentów z Kanady, Francji, Niemiec, Włoch, Japonii, Hiszpanii i Stanów Zjednoczonych, przeprowadzonego w 2022 roku. Do analizy włączono łącznie 143 pacjentów z PNH leczonych inhibitorami C5 (77,6%: ekulizumabem i 22,4%: rawulizumabem). Pacjenci ci zgłaszali niższe

średnie (SD) wyniki stanu fizycznego (43,9 [9,7]) i psychicznego (44,0 [8,7]) w 36-punktowym krótkim kwestionariuszu do oceny jakości życia (SF-36) w porównaniu z populacją ogólną (50 [10]). Co więcej, pacjenci ci mieli niższą średnią (SD) punktację w zakresie nasilenia zmęczenia w skali FACIT-F (36,3 [10,1]) w porównaniu z populacją ogólną (43,5 [8,3]). Ponadto znaczny odsetek tych pacjentów doświadczył umiarkowanie ciężkiego lęku/depresji (30,2%), bólu/dyskomfortu (18,9%) i problemów z wykonywaniem zwykłych czynności (22,4%) [31].

Istotnym aspektem mającym wpływ na jakość życia pacjentów z PNH stosujących inhibitory C5 jest uciążliwy, rygorystyczny schemat stosowania tych leków, wymagający – w zależności od zastosowanego inhibitora C5 – stawienia się w szpitalu raz na dwa lub raz na 8 tygodni, na wlew dożylny [5]. Dożylny podawanie leku wywołuje u niektórych chorych bolesne zrosty w żyłach. Ponadto w Polsce jedynie kilkanaście ośrodków prowadzi terapię inhibitorami dopełniacza, zatem dojazdy na wlewy są szczególnie utrudnione w przypadku osób mieszkających poza miastem, czasem nawet kilkaset kilometrów od najbliższego ośrodka. Pacjenci muszą wcześniej wykonać odpowiednie badania, poczekać na ich wyniki a następnie oczekiwać w kolejce na podanie leku (trwające co najmniej godzinę), co czasem zajmuje nawet cały dzień. Podawanie leków wiąże się z początkowym osłabieniem, dlatego transport i opieka nad pacjentem wymaga zaangażowania osób trzecich, tj., członków rodziny, znajomych. Wielu pacjentów po dłuższym okresie przyjmowania leku (rok – półtora roku) zaczyna coraz mocniej odczuwać frustrację z powodu ciągłego ograniczenia/monotonii czy braku samodzielności [5], co dodatkowo wiązać się może z ryzykiem przerwania leczenia, dlatego pacjenci oczekują wdrożenia leków o bardziej komfortowej drodze podania.

Podsumowując, nocna napadowa hemoglobinuria negatywnie i wielowymiarowo wpływa na jakość życia pacjentów oraz jego bliskich. Objawy choroby często utrudniają pełnienie ról zawodowych, rodzinnych i społecznych. Ograniczona skuteczność aktualnie stosowanych terapii, drogi podania (dożylnie i podskórnice) i relatywnie częste stosowanie, wymagające długich wizyt ambulatoryjnych w specjalistycznych ośrodkach stanowią dodatkowe obciążenie dla pacjentów i ich opiekunów. Istotnie jest zatem poszukiwanie mniej obciążających metod leczenia, podawanych w najbardziej dogodny i komfortowy sposób.

2.6. EPIDEMIOLOGIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII NA ŚWIECIE

Nocna napadowa hemoglobinuria w równym stopniu dotyka mężczyzn i kobiety [49] - chorują osoby w każdym wieku. W zależności od źródła:

- zapadalność na PNH na świecie szacuje się na 1,3 do 16 zachorowań na milion osób rocznie [5], [48];
- chorobowość szacowana jest na 1-9 na 100 000 osób [49];
- najczęściej zachorowania notowane są w przedziale wiekowym 30-59 lat [5], [48], [52].

Zidentyfikowane dane dotyczące zapadalności i chorobowości PNH na świecie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Chorobowość i zapadalność na nocną napadową hemoglobinurę na świecie.

Kraj/Region	Chorobowość	Zapadalność	Wiek w momencie diagnozy
Świat	1-9/100 000 osób (źródło: Orphanet [49])	-	-
Europa	-	1/100 000 do 5/1000 000 narodzin (przeгляд danych, 2010 [51])	-
Dania	0,18/100 000 osób w 1980 roku 0,69/100 000 osób w 2000 roku; 1,04/100 000 osób w 2025 roku; (rejestr duński z lat 1977-2016 [50])	0,04/100 000 osobo-lat w latach 1994-2007 0,05/100 000 osobo-lat w latach 1994-2007 0,08/100 000 osobo-lat w latach 2008-2016 (rejestr duński [50])	Mediana wieku w momencie diagnozy: 48,4 lata (rejestr duński, lata 2008-2016 [50])
Francja	1/80 000 (źródło: Orphanet [49])	-	-
Wielka Brytania	1/62 500 (źródło: Orphanet [49])	1/770 000 (źródło: Orphanet [49])	-
	3,81/100 000 osób (<i>Haematological Malignancy Research Network</i> , [52])	0,35/100 000 osób rocznie (<i>Haematological Malignancy Research Network</i> , [52])	Średni wiek w momencie diagnozy: 59 lat (<i>Haematological Malignancy Research Network</i> , [52])
USA	1,2-1,3 /100 000 (badanie retrospektywne, kohortowe [53])	5,7/ 1,000,000 osobo-lat (badanie retrospektywne, kohortowe [53])	Średni wiek w momencie diagnozy: 50 lat

Dane z rejestru duńskiego [50] oraz dane z Wielkiej Brytanii [52] wskazują, że liczba pacjentów z rozpoznaniem PNH wzrasta na przestrzeni lat, co może być związane z postępowaniem w diagnostyce i leczeniu tego schorzenia.

Wielkość klonu PNH u poszczególnych pacjentów jest różnicowana. Na podstawie danych z Międzynarodowego Rejestru PNH [54] oszacowano, u pacjentów z PNH wyjściowo:

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

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII W POLSCE

Badania pierwotne

W polskim badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie oszacowano, że od 1995 do pierwszej połowy 2011 roku zdiagnozowano 105 pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [4], [55]. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny pod koniec grudnia 2021 roku ludność Polski wynosiła 37 907 700 osób, w ciągu 16,5 roku zdiagnozowano nocną napadową hemoglobinurię u 105 osób, co przekłada się na zapadalność wynoszącą 0,017 na 100 000 osób/rok [4].

Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i oszacowania AOTMiT

W analizie weryfikacyjnej z 2022 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4] dokonała oszacowania epidemiologii nocnej napadowej hemoglobinurii w Polsce, analizując dane z bazy SWIAD, w której Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń. Analizą objęto wszystkich pacjentów (na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta) z rozpoznaniem PNH, wg kodu ICD-10 D59.5, pomiędzy styczniem 2014 roku a grudniem 2021 roku. Przeszukiwanie dotyczyło rozpoznań zarówno głównych jak i współistniejących niezależnie od zaszeregowania, obejmując jako punkt wyjścia rozpoznanie w najszerszym możliwym rodzaju, rozumianym jako D59 z podkodami: XXX.0 – XXX.9.

W celu oszacowania liczby pacjentów zastosowano 3 podejścia:

- metodę I (podejście ocenione jako najmniej wiarygodne) – opierającą się na uwzględnieniu liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjentów z postawionym kiedykolwiek rozpoznaniem wg kodu ICD-10 D59.5, niezależnie od zaszeregowania (rozpoznanie główne lub współistniejące);
- metodę II (podejście o wyższej wiarygodności, w porównaniu z metodą I) – opierającą się na identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym, uwzględniającą przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby

sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem D59.5 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące);

- metodę III – opierającą się na przeprowadzeniu prognozy pacjentów w oparciu o dane ograniczone do programu lekowego właściwego do leczenia PNH; uwzględniono w prognozie ogólny trend dla zidentyfikowanych zmian w liczbie pacjentów identyfikowanych Metodą II, wraz z liczbą pacjentów poza programem leczonych aktywnym standardem opieki (erytropoetyna, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych) [4].

Ogółem w ciągu ostatnich 8 lat zidentyfikowano 11,5 tys. pacjentów z rozpoznaniem D59 [4].

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

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów	72	86	87	99	108	129	131	129
Uśredniona liczba pacjentów w ciągu miesiąca danego roku sprawozdawczego	21,83	21,58	20,58	22,83	29,33	52,33	69,08	70,00
Dynamika#	-	19,44%	1,16%	13,79%	9,09%	19,44%	1,55%	-1,53%
Chorobowość^	0,19	0,22	0,23	0,26	0,28	0,34	0,34	0,34

*w ciągu miesiąca danego roku sprawozdawczego; ^współczynnik chorobowości na 100 tysięcy mieszkańców, na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS); # oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1).

Łącznie **zidentyfikowano 337 pacjentów** spełniających kryteria włączenia do analizy na podstawie rozpoznania, zgodnie z metodą I, II, po uwzględnieniu pacjentów z rozpoznaniem D.59, dla których sprawozdano świadczenia sfinansowanych przez NFZ. Z kolei z zastosowaniem **metody III zidentyfikowano 138 pacjentów** [4]. Dynamika przyrostu populacji rozpoznawanej w danym roku sprawozdawczym pozostawała na trendzie wzrostowym do 2020 roku. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano spadek populacji o 1,5% w porównaniu do roku poprzedniego [4].

Pacjenci z PNH leczeni w ramach programu lekowego B.96 oraz oszacowania ekspertów

Zgodnie z danymi z analizy weryfikacyjnej AOTMiT [4], od 2018 roku do końca 2021 roku, inhibitor C5, ekulizumab, refundowany w ramach programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” został sprawozdany u 72 osób (produkt rozliczeniowy o nazwie „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”), spośród których do leczenia w ramach programu włączono w sumie 66 pacjentów (w tym jednego pediatrycznego). Zgodnie z uproszczonym szacunkiem, do programu lekowego średnio rocznie włączano 16 pacjentów dorosłych [4].

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

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

Średni czas trwania leczenia ekulizumabem (określony na podstawie sprawozdanej minimalnej daty dla podania ekulizumabu oraz daty odcięcia lub innej, określającej maksymalny czas stosowania) oszacowany przez AOTMiT, u pacjentów, którzy przegrali leczenie wyniósł $510,47 \pm 312,06$ dni. W przypadku pacjentów, których nie określono jako pacjentów z dyskontynuacją, czas ten wyniósł $890,47 \pm 321,81$ dni. Modyfikacje czasu pomiędzy kolejnymi podawaniem ekulizumabu odnotowano u 62,12% pacjentów [4].

Na podstawie informacji przekazanych AOTMiT przez dr Magdalenę Wysocką (Pełnomocnika Dyrektora ds. Programów Lekowych Medycznych i Badań Przesiewowych, Instytutu Matki i Dziecka) od marca 2018 do marca 2023 roku do programu lekowego B.96 (do leczenia ekulizumabem):

- zostało włączonych 83 pacjentów [tj. wpisanych do systemu monitorowania programów terapeutycznych] – ówczesnie leczonych było 62 pacjentów [56];
- 2 chorych wycofało zgodę na leczenia, a 8 zmarło;
- najmłodszy leczony ówczesnie pacjent miał 20 lat a najstarszy – 82 lata [4], [56].

Druga ankietowana przez AOTMiT ekspertka, dr Anna Szmigielska-Kapłon (prof. Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) wskazała, że 30% pacjentów leczonych ekulizumabem ma nadal niedokrwistość. Zdaniem ekspertki około 20% pacjentów może kwalifikować się do zmiany leczenia [na pegcetakoplan] [56].

W uchwale Rady NFZ za IV kwartał 2023 roku [39], w ramach programu lekowego B.69:

- u 1 pacjenta sprawozdano hospitalizację z wykonaniem programu u dzieci;
- u 60 pacjentów sprawozdano hospitalizację w trybie jednodniowym związaną z wykonaniem programu;
- u 23 pacjentów sprawozdano przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu;
- u 697 pacjentów sprawozdano kwalifikację do leczenia w programie lekowym oraz weryfikację jego skuteczności (sprawozdano dane z programów B.15, B.95, B.96, B.129);
- u 72 pacjentów wykonano diagnostykę w programie – ekulizumab, pegcetakoplan;
- u 8 pacjentów wykonano diagnostykę w programie – 1 rok terapii – rawulizumab;
- 75 pacjentów było leczonych ekulizumabem;
- 6 pacjentów było leczonych pegcetakoplanem;

- 9 pacjentów było leczonych rawulizumabem.

Powyższe dane świadczą o relatywnie niewielkim wzroście liczby chorych z PNH leczonych inhibitorem C5 (ekulizumabem) na przestrzeni ostatnich lat.

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

2.6.3. NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIA JAKO CHOROBA RZADKA I ULTRARZADKA

Współczynniki częstości występowania nocnej napadowej hemoglobinurii pozwalają na zaklasyfikowanie jej do grona **chorób rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób [57], a także do ultrarzadkich tj. występujących z częstością ≤ 1 na 50 000 osób, zgodnie z definicją przyjętą przez Parlament Europejski [59].**

Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci [58].**

2.7. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE NOCNA NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

Koszty bezpośrednie

Nocna napadowa hemoglobinuria generuje koszty bezpośrednie, tj. wydatki związane z chorobą i stosowanym leczeniem, obejmujące koszty opieki medycznej, diagnostyki i monitorowania chorych, terapii, koszty hospitalizacji i leczenia powikłań [5], [60].

W analizie weryfikacyjnej z 2022 roku [4] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dokonała oszacowania kosztów bezpośrednich dla 337 pacjentów z PNH (w tym 310 dorosłych) zidentyfikowanych zgodnie z założeniami metody I i II (szczegóły zastosowanych metod opisano w rozdziale 2.6.1). Uwzględniono wartość świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu państwa zarówno rozumianych jako świadczenia w ramach systemu (interwencje nielekowe) jak i świadczenia w ramach farmakoterapii (listy refundacyjne, katalog chemioterapii, program lekowy). Oszacowano, że:

- łączne obciążenie budżetu terapią wynosiło 207,74 mln zł;
- średnia wartość refundacji przypadająca na pojedynczego pacjenta wyniosła ponad 616 tysięcy zł;

- finansowanie w tej grupie pacjentów w 2018 wzrosło 3-krotnie w stosunku do roku 2017 najprawdopodobniej z uwagi na fakt refundacji ekulizumabu; następnie w kolejnych latach wartość była porównywalna i wyniosła nieco ponad 500 tysięcy zł.

Przy uwzględnieniu identyfikacji pacjentów z PNH z zastosowaniem metody III uśrednioną kwotę refundacji oszacowano na 1,5 mln zł; w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.96 wartość uśrednionej kwoty refundacji wynosiła 2,6 mln zł [4].

Wysokość kosztów bezpośrednich jest związana z nasileniem objawów PNH i stopniem kontroli hemolizy, w tym koniecznością hospitalizacji. Najnowsze dane dotyczące wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej dotyczące pacjentów z PNH, którzy wcześniej nie stosowali terapii uzupełniającej inhibitorami, są ograniczone. W badaniu [66] przeprowadzonym w ramach Międzynarodowego Rejestru PNH (IPR) przebadano 1610 pacjentów, a jedynie 25,5% pacjentów stosowało w przeszłości ekulizumab w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie. Spośród 856 respondentów (historia leczenia nie została określona, ale prawdopodobnie większość to osoby wcześniej nieleczone) 22,7% było hospitalizowanych z powodu PNH. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w przypadku tych pacjentów było istotnie większe ($p < 0,01$ dla wszystkich), jeśli w przeszłości występowała u nich zakrzepica lub zgłaszane przez nich objawy PNH (tj. żółtaczka, ból w klatce piersiowej, dysfagia, ból brzucha, hemoglobinuria, duszność lub zmęczenie) [66].

Wśród pacjentów w USA i Europie (Francja, Niemcy i Wielka Brytania) leczonych ekulizumabem lub rawulizumabem odpowiednio 16,9–46% i 21,1–26% miało ≥ 1 wizytę na oddziale ratunkowym i hospitalizację w ciągu poprzedniego roku od daty badania [69], [73]. Średnia liczba wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) i hospitalizacji wahała się odpowiednio w granicach 0,4–1,16 i 1,19–1,8. Najczęstszymi przyczynami wizyt na SOR i hospitalizacji z powodu PNH były zmęczenie, przełomy hemolityczne, ból brzucha i duszność. Utrzymująca się niedokrwistość podczas terapii inhibitorem C5, szczególnie skutkująca uzależnieniem pacjentów od transfuzji, wiąże się z większym wykorzystaniem zasobów służby zdrowia w porównaniu z pacjentami z kontrolowaną hemolizą. Pacjenci nieprzyjmujący wcześniej inhibitorów dopełniacza leczeni ekulizumabem, którzy pozostają zależni od transfuzji, wymagają 2,99 razy więcej hospitalizacji z powodu PNH i 5,30 razy więcej dni hospitalizacji z powodu PNH w porównaniu z pacjentami niewymagającymi przetoczeń (wszystkie $p < 0,05$) [74].

Do bezpośrednich kosztów związanych z leczeniem należą ponadto np. dodatkowe wizyty u lekarzy specjalistów, fizjoterapeutów, psychologów, koszty nierefundowanych/nie w pełni refundowanych wyrobów medycznych lub leków, które często pacjenci samodzielnie finansują. W badaniu ankietowym przeprowadzonym na potrzeby Raportu z 2023 roku „Sytuacja chorych na nocną napadową hemoglobinurię w Polsce” [5] oszacowano, że pacjenci wymagający wizyt w celu podania leków ponoszą średni miesięczny koszt samego dotarcia do szpitala w wysokości około 258 zł (mediana 250 zł), co dla blisko 63% osób stanowi znaczące uszczerpiecie domowego budżetu.

Koszty pośrednie

Nocna napadowa hemoglobinuria generuje także koszty pośrednie, czyli zasoby utracone w związku z chorobą i jej konsekwencjami – w tym utrata produktywności, niezdolność do wykonywania pracy czy przedwczesne opuszczenie rynku pracy [5], [60]. Biorąc pod uwagę znaczne upośledzenie fizyczne i psychiczne, jakiego doświadczają pacjenci z PNH, może to mieć wpływ na ich zatrudnienie i codzienne czynności. Co więcej, czas opiekuna i wsparcie w codziennych czynnościach pacjenta (np. pomaganie pacjentom w podróżach w celu leczenia) prawdopodobnie przyczyniają się do ogólnych kosztów pośrednich związanych z PNH. Co istotne, wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w Polsce wskazują, że choroba dotyka głównie osób młodych, w wieku produkcyjnym - spośród 49 respondentów z PNH, najliczniejszą grupę wiekową stanowiły osoby w wieku 30-39 lat (>35%) a w drugiej kolejności w wieku 40-49 lat (około 30%), a więc grupy osób o dużym potencjale społecznym, rozpoczynających swoją karierę zawodową jak i osób z dużym doświadczeniem zawodowym. Zaledwie 6% respondentów stanowiły osoby w wieku emerytalnym, tj. co w wieku najmniej 60 lat [5]. Ogółem 12% osób posiadało rentę z tytułu niezdolności do pracy. Respondenci aktywni zawodowo wskazali, że w ciągu ostatniego roku przebywali na zwolnieniu od 3 do 180 dni. Koszt dłuższych zwolnień lekarskich ponosi ZUS, natomiast krótszych zwolnień lekarskich czy obniżonej produktywności także pracodawca, który jest zmuszony zorganizować zastępstwo lub redystrybucję zadań powierzonych nieobecnemu pracownikowi. Ogółem 57% pacjentów z PNH stwierdziło, że regularne wizyty w celu podawania leku powodują obawy przez zmianą pracy, z powodu lęku, że nowy pracodawca nie zaakceptuje nieobecności; a u aż 20% ankietowanych leczenie uniemożliwiło kontynuowanie aktywności zawodowej. W przypadku pacjentów leczonych ekulizumabem w zależności od sytuacji zawodowej i indywidualnych ustaleń z pracodawcą, by przyjąć lek pacjenci byli zmuszeni korzystać z urlopu wypoczynkowego, zwolnienia lekarskiego lub innych form usprawiedliwienia nieobecności w pracy – 20% pacjentów korzysta ze zwolnienia lekarskiego, a blisko 40% wykorzystuje na ten cel urlop wypoczynkowy, w wymiarze od 4 do nawet 20 dni [5]. W badaniu z USA oszacowano, że rzadsze dawkowanie rawulizumabu przełożyłoby się na zmniejszenie utraconej produktywności pacjentów o 64% [75].

Koszty niewymierne

Nocna napadowa hemoglobinuria generuje także wysokie koszty niewymierne, takie jak utrata czasu wolnego, obniżenie jakości życia, zmęczenie [5], [60], stanowiąc obciążenie zarówno dla zdrowia fizycznego, jak i psychicznego pacjentów i ich rodzin/otoczenia. Wyniki badania ankietowego w populacji polskich pacjentów wskazują, że choroba wpływa na wiele aspektów życia pacjenta, w tym na najważniejsze decyzje życiowe, takie jak np., założenie rodziny - 26% pacjentów nie decyduje się na potomstwo z powodu choroby, a 47% - na więcej niż jedno dziecko [5]. Potrzeba dojazdów do często oddalonego szpitala ograniczają w znacznej mierze aktywność zawodową zarówno pacjentów, jak i ich bliskich, wpływając negatywnie na funkcjonowanie społeczne, życie osobiste i psychikę chorych oraz ich rodzin, których życie podporządkowane jest rygorowi terapii [5].

Podsumowując, nocna napadowa hemoglobinuria generuje znaczne obciążenie zarówno ekonomiczne i społeczne. Odpowiednia kontrola choroby, w tym hemolizy oraz redukcja nasilenia zmęczenia oraz częstości hospitalizacji mogą przyczynić się do obniżenia kosztów leczenia PNH. Dogodne formy podania leków, niewymagające częstych i obciążających wizyt w placówkach służby zdrowia również mogą przyczynić się do mniejszego wykorzystania zasobów służby zdrowia i pozwalają na zmniejszenie obciążenia chorobą zarówno pacjentów jak i ich bliskich.

2.8. METODY LECZENIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Krwi i Szpiku (ang. *European Society for Blood and Marrow Transplantation*; EBMT) oceniło, że cele leczenia pacjentów z PNH obejmują normalizację poziomu hemoglobiny i zmniejszenie hemolizy. W ten sposób leczenie ma na celu zmniejszenie przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z PNH, zminimalizowanie ryzyka powikłań (tj. częstości występowania poważnych zdarzeń naczyniowych), zmniejszenie konieczności przeprowadzania transfuzji czerwonych krwinek, poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia i ostatecznie zmniejszenie śmiertelności [71].

Wybór leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii zależy od rodzaju i nasileniu objawów choroby:

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

Opcje leczenia PNH można ogólnie podzielić na:

- opcje lekowe (farmakologiczne) zmieniające przebieg choroby;
- opcje nielekowe;
- terapie wspomagające.

Opcje lekowe - modyfikujące przebieg choroby, działające na układ dopełniacza

Wprowadzenie do lecznictwa inhibitorów dopełniacza zmieniających przebieg choroby było przełomem terapeutycznym w leczeniu PNH. Zastosowanie tego typu leków pozwala na poprawę stężenia hemoglobiny, redukcję poziomu LDH, zmniejszenie ryzyka konieczności transfuzji, redukcję zmęczenia a długoterminowo – redukcję śmiertelności pacjentów z PNH. Do aktualnie zarejestrowanych na terenie Unii Europejskiej inhibitorów dopełniacza należą:

- ekulizumab;
- rawulizumab;
- pegcetakoplan;
- danikopan stosowany w skojarzeniu z ekulizumabem lub rawulizumabem;
- iptakopan.

Kluczowe informacje o powyższych opcjach terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kluczowe informacje na temat zarejestrowanych na terenie Unii Europejskiej inhibitorów dopełniacza.

Lek	Mechanizm działania	Droga podania i dawkowanie
Inhibitory końcowe (terminalne) dopełniacza – inhibitory C5		
Ekulizumab [5], [61]	<ul style="list-style-type: none"> - pierwsze zarejestrowane przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw składowej C5 układu dopełniacza; - zapobiega powstawaniu C5a i C5b i w konsekwencji zapobiega powstawaniu C5b-9 – kompleksowi atakującemu błonę (MAC), przeciwdziałając hemolizie; - jednocześnie ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych 	<p>ekulizumab podawany jest w postaci wlewu dożylnego podawanego co tydzień w czasie 4-tygodniowej fazy leczenia początkowego, a następnie co 2 tygodnie w leczeniu podtrzymującym</p> <p>szacuje się, że zastosowanie ekulizumabu spowodowało wzrost przeżycia pięcioletniego pacjentów z PNH z 65% do 97%</p>
Rawulizumab [5], [62]	<ul style="list-style-type: none"> - humanizowane przeciwciała monoklonalne wiążące się specyficznie ze składową C5 dopełniacza, co przeciwdziała aktywacji kaskady dopełniacza C5b-C9 i hamuje hemolizę wewnątrznaczyniową u chorych na PNH; lek ten po przyłączeniu do C5 wnika do komórki (np. erytrocytu), ulega odłączeniu od składowej dopełniacza, która jest niszczona w komórce, a uwolniony rawulizumab przedostaje się do krążenia i ponownie łączy się z C5, co powoduje wydłużenie czasu działania leku 	<p>rawulizumab stosuje się we wlewie dożylnym co 8 tygodni;</p> <p>rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych</p>
Inhibitory proksymalne dopełniacza		
Pegcetakoplan [5], [63]	<ul style="list-style-type: none"> - symetryczna cząsteczka złożona z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalennie z końcami liniowej cząsteczki PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa; - fragmenty peptydowe wiążą się ze składową dopełniacza C3 i wywierają silne działanie hamujące na kaskadę dopełniacza; - fragment PEG zwiększa rozpuszczalność i wydłuża czas obecności produktu leczniczego w organizmie po jego podaniu. Pegcetakoplan wiąże się z dużym powinowactwem z białkiem dopełniacza C3 i jego fragmentem aktywacyjnym C3b, regulując w ten sposób rozkład C3 i tworzenie efektorów na dalszym etapie kaskady aktywacji dopełniacza; - u pacjentów z PNH do hemolizy pozanaczyniowej przyczynia się opsonizacja przez C3b, podczas gdy do hemolizy wewnątrznaczyniowej dochodzi z udziałem MAC, znajdującego się na dalszym etapie kaskady aktywacji; - pegcetakoplan wywiera rozległe działanie regulujące kaskadę dopełniacza poprzez działanie na wcześniejszych etapach kaskady aktywacji w stosunku do C3b i formowania MAC, w ten sposób kontrolując mechanizmy, które prowadzą do hemolizy wewnątrznaczyniowej i pozanaczyniowej 	<p>pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej</p>
Danikopan [47]	<ul style="list-style-type: none"> - danikopan wiąże się odwracalnie z czynnikiem D dopełniacza (ang. factor D, FD) i działa jako selektywny inhibitor funkcji FD. Hamując FD, danikopan selektywnie blokuje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza (AP), co prowadzi do zapobiegania wytwarzaniu wielu efektorów, w tym fragmentów C3, po aktywacji AP; - pozostałe 2 szlaki dopełniacza (klasyczny i lektynowy) pozostają aktywne. Hamujący wpływ danikopanu na aktywację AP blokuje odkładanie się fragmentów C3 na czerwonych krwinkach pacjentów z PNH; takie odkładanie się jest kluczową przyczyną hemolizy zewnątrznaczyniowej, która u małej podgrupy pacjentów z PNH leczonych inhibitorem C5 może stać się istotna klinicznie 	<p>zalecana dawka początkowa to 150 mg trzy razy na dobę, podawane doustnie w odstępie około 8 godzin (\pm 2 godziny). Dawkę można zwiększyć do 200 mg trzy razy na dobę po co najmniej 4 tygodniach leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej.</p> <p>danikopan stosuje się w terapii skojarzonej z rawulizumabem lub ekulizumabem</p>
Iptakopan [2], [76]	<ul style="list-style-type: none"> - pierwszy doustny, proksymalny inhibitor dopełniacza, którego działanie jest ukierunkowane na czynnik B (ang. <i>Factor B</i>, FB) i selektywne hamowanie alternatywnej ścieżki 	<p>zalecana dawka iptakopanu wynosi 200 mg doustnie dwa razy na dobę</p>

Lek	Mechanizm działania	Droga podania i dawkowanie
	kaskady dopełniacza, co skutkuje kontrolą zarówno końcowej hemolizy wewnątrznaczyniowej za pośrednictwem dopełniacza, jak i zapobieganiem hemolizie zewnątrznaczyniowej za pośrednictwem C3b	

Pacjenci leczeni terapią inhibitorami C5 lub C3 są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju infekcji meningokokowych/bakteriami otoczkowymi [61], [62], [63]. Aby zminimalizować to ryzyko, na całym świecie wdrażane są środki łagodzące, obejmujące szczepienia przeciwko meningokokom i profilaktyczne leczenie antybiotykami, karty bezpieczeństwa oraz materiały edukacyjne dla pacjentów i lekarzy. Zahamowanie dopełniacza może również skutkować pojawieniem się przełomów hemolitycznych w trakcie leczenia. Nie ma formalnej definicji tego zjawiska, ale często charakteryzuje się ona nawrotem pozanaczyniowej hemolizy i ponownym pojawieniem się klasycznych objawów PNH. Przełom hemolityczny może wystąpić w wyniku suboptymalnego hamowania dopełniacza (przełom farmakokinetyczny) i (lub) stanów wzmacniających dopełniacz, takich jak infekcja, operacja lub ciąża (przełom farmakodynamiczny) [33], [65].

Opcje nielekowe

Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (allo-HSCT)

Niezależnie od podtypu PNH allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych jest jedyną metodą wyleczenia z PNH [3], [5], [37], jednakże obciążona ryzykiem licznych komplikacji. U 40-50% chorych poddanych allo-HSCT rozwija się choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, a ponadto z terapią związana jest także wysoka śmiertelność na poziomie 26-63 % (zależna od zastosowanego kondycjonowania i doboru dawcy). Szacuje się, że po 2 latach od przeszczepienia żyje około 50% chorych [5]. Skuteczność allo-HSCT w leczeniu poważnych powikłań zakrzepowo-zatorowych wydaje się być dyskusyjna w dobie dostępności inhibitorów C5 ze względu na niedopuszczalnie wysoką toksyczność i wspomnianą powyżej wysoką śmiertelność [20]. Z uwagi na powyższe ryzyka, allo-HSCT zaleca się jedynie w specyficznych sytuacjach klinicznych, u wybranych pacjentów: w klasycznej postaci PNH w krajach bez dostępu do inhibitorów C5, chorych z współistnieniem niewydolności szpiku (anemia aplastyczna/PNH) lub ewolucją klonalną (zespół mielodysplastyczny/PNH) zależnie od przynależności do grupy ryzyka według indeksu prognostycznego dla zespołu mielodysplastycznego [5]. U pacjentów leczonych ekulizumabem tę opcję proponuje się w przypadku braku odpowiedzi hematologicznej (polimorfizm genu powodujący brak odpowiedzi na inhibitor dopełniacza) albo pojawienia się niewydolności lub dysplazji szpiku kostnego [3], [37].

Terapie wspomagające - leczenie objawowe

Do leczenia objawowego zalicza się:

- transfuzje krwi;
- leczenie przeciwzakrzepowe;

- kortykosteroidy;
- suplementację witamin i żelaza [20], [64], [66], [67].

Transfuzja krwi (koncentratu krwinek czerwonych)

Transfuzje tymczasowo poprawiają hemolizę i podwyższają poziom hemoglobiny, ponieważ przetoczone komórki prezentujące CD59 i CD55 na swojej powierzchni komórkowej są odporne na lizę inicjowaną przez dopełniacz. Przetaczanie krwi, jak każdy inny zabieg medyczny, niesie ze sobą ryzyko wystąpienia powikłań. Ryzyko dla pacjenta stanowią zakażenia bakteryjne, wirusowe i inne przeniesione przez przetoczony preparat, w tym ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), wirusami zapalenia wątroby, cytomegalowirusem itp. Mimo dokładnych badań eliminujących ryzyko pod kątem zanieczyszczenia krwi drobnoustrojami, zawsze istnieje pewne prawdopodobieństwo zakażenia. Ryzyko dla pacjenta to także powikłania bezpośrednio związane z przetaczaniem krwi wynikające z błędów ludzkich np. omyłkowe podłączenie niezgodnej grupy krwi czy nieprzestrzeganie zasad aspektyki/Ponadto istnieje ryzyko powikłań immunologicznych i alergicznych [68]. Wprowadzenie leków immunoterapeutycznych, takich jak ekulizumab i rawulizumab, istotnie zmniejszyło jednak częstość transfuzji w porównaniu z brakiem leczenia [67].

Leczenie przeciwzakrzepowe

W celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy ważną opcją terapeutyczną może być profilaktyczna terapia przeciwzakrzepowa. Nawet przy zapobiegawczej terapii przeciwzakrzepowej ryzyko trombohemolizy pozostaje jednak wysokie [66]. Zasadność pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej jest dyskutowana. Przed wdrożeniem leczenia należy wziąć pod uwagę wielkość klonu, wiek, choroby współistniejące, preferencje oraz pochodzenie pacjenta [7]. U chorych stosujących ekulizumab pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa za pomocą warfaryny lub acenokumarolu przynosi niewielkie korzyści i może zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych. U chorych nieleczonych ekulizumabem należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub acenokumarolem w przypadku obecności dużego klonu PNH i przy braku przeciwwskazań do takiego leczenia. W okresie okołoperacyjnym należy stosować profilaktykę heparyną drobnocząsteczkową i unieruchomienia, a także od pierwszego trymestru ciąży do końca połogu. Ostre epizody zakrzepowo-zatorowe leczone są fibrynolitycznie, a w przypadku klinicznie istotnej zakrzepicy – terapię przeciwzakrzepową stosuje się długotrwale [7], [20].

Suplementacja/odpowiednia dieta

Niedobór kwasu foliowego może towarzyszyć hemolizie, ponieważ organizm próbuje zrekompensować utratę komórek krwi poprzez ich większą produkcję. W celu wspomagania zwiększonej erytropoezy w szpiku kostnym może być stosowana suplementacja kwasem foliowym, żelazem i witaminą B12 [67].

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy są zalecane tylko do krótkotrwałej terapii w objawowej hemolizie pozanaczyniowej ze względu na znaczne skutki uboczne [67]. Wykazano pewne korzyści ze stosowania prednizonu u chorych z przełomem hemolitycznym niemiej jednak stosowanie kortykosteroidów w celu poprawy niedokrwistości hemolitycznej jest kontrowersyjne [5].

2.8.1. MONITOROWANIE PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIA

Systematyczne monitorowanie przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii obejmuje przede wszystkim badania krwi, poziomu LDH, bilirubiny, a także ocenę funkcji nerek, parametrów związanych z metabolizmem żelaza czy ocenę wielkości klonów PNH. Chorych należy ponadto obserwować pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, będących najpoważniejszą konsekwencją PNH [20].

W przypadku pacjentów leczonych inhibitorami dopełniacza, badania wymagane w trakcie terapii obejmują systematyczną ocenę [20], [32]:

- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- morfologii krwi obwodowej z rozmazem, w tym ocenę liczby retikulocytów;
- funkcji nerek: stężenia kreatyniny w surowicy krwi; stężenia mocznika w surowicy krwi, wskaźnika filtracji kłębuszkowej, elektrolitów;
- metabolizmu żelaza;
- stężenia witaminy B12 i kwasu foliowego;
- aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej;
- wielkości klonu PNH;
- stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.

Z uwagi na fakt, że terapia inhibitorami dopełniacza może predysponować niektóre osoby do ciężkich zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe [5], [61], [62], [63] chorych należy monitorować pod kątem wystąpienia tego typu zdarzeń.

Ważne jest także monitorowanie odpowiedzi na leczenie inhibitorami dopełniacza, a tym nasilenia zmęczenia, czy innych objawów PNH a także konieczności wykonywania transfuzji krwi (koncentratu krwinek czerwonych). Kategorie odpowiedzi na leczenie inhibitorem dopełniacza zostały opracowane przez *Severe Aplastic Anemia Working Party of European Society of Blood and Marrow Transplantation (SAAWP EBMT)*, w oparciu konieczność transfuzji koncentratu krwinek czerwonych i ocenę stężenia hemoglobiny; poziom LDH i retikulocytoza służą jako wskaźniki pomocnicze. W ocenie odpowiedzi na

leczenie PNH wydzielono 6 kategorii: odpowiedź całkowitą, większą dobrą, częściową, mniejszą i brak odpowiedzi [3], zgodnie z kryteriami zamieszczonymi w poniższej tabeli.

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

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

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

2.8.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 lipca 2024 roku [32], w Polsce w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii aktualnie refundowane są substancje trzy czynne: ekulizumab, rawulizumab i pegcetakoplan (każda w oddzielnej grupie limitowej), w ramach programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego B.96 zamieszczono w aneksie, w rozdziale 9.2.

Aktualnie (sierpień 2024) iptakopan nie jest refundowany w Polsce w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, jak również w żadnym innym wskazaniu.

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

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

Poniżej podsumowano najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce (najnowsze dostępne) i na świecie dotyczące leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (opublikowane po 2016 roku):

- międzynarodowy konsensus ekspertów z 2024 roku [33];
- konsensus ekspertów z Europy Centralnej [34];
- niemieckie Deutsche Gesellschaft für Hematologie und medizinische Onkologie (DGHO) z 2023 roku [17];
- brazylijskie Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHHTC) z 2021 roku [37];
- belgijskie z 2018 roku [35];
- kanadyjskie Canadian PNH Network (CPNHN) z 2018 roku [36];
- tureckie PNH Education and Study Group (PESG) z 2016 roku [38].

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia PNH z poszczególnych wytycznych zamieszczono w aneksie, w tabeli znajdującej się w rozdziale 9.3.

W zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej [17], [33]-[38], oprócz allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (zarezerwowanego w szczególnych przypadkach klinicznych) oraz terapii wspomagających, wskazano:

- ekulizumab będący inhibitorem C5 dopełniacza, do stosowania u pacjentów PNH [33], [34], [35], [37], [36], [38], objawowych z zakrzepicą związaną z PNH lub powikłaniami związanymi z hemolizą [17];
- rawulizumab będący inhibitorem C5 dopełniacza [17], [34], [37], [33], jako lek o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie do ekulizumabu, ale o dłuższym biologicznym okresie półtrwania [37];
- pegcetakoplan będący inhibitorem proksymalnym [17], [34], [33], jako opcję leczenia u pacjentów z PNH z objawami hemolizy, z niedokrwistością (stężeniem hemoglobiny <10,5 g/dL) w trakcie leczenia ekulizumabem [17];
- iptakopan będący inhibitorem proksymalnym jako opcję leczenia u pacjentów z PNH [33].

- danikopan będący inhibitorem proksymalnym jako opcję leczenia u pacjentów z PNH [33].

Podsumowując, w najnowszym konsensusie ekspertów z 2024 roku [33] wymieniono iptakopan jako opcję leczenia PNH a w konsensusie ekspertów z Europy Centralnej z 2023 roku [34] wymieniono iptakopan jako farmakoterapię w trakcie oceny w badaniach III fazy, natomiast w większości odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie odniesiono się do możliwości stosowania iptakopanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, co wynika z faktu, że ww. wytyczne zostały opublikowane przed jego rejestracją we wnioskowanym wskazaniu i przed ukazaniem się wyników badań III fazy [76], [78].

2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ

Pomimo dostępności 3 refundowanych opcji terapeutycznych (inhibitorów C3 i C5 dopełniacza) w ramach programu lekowego B.96 dedykowanemu leczeniu PNH, wciąż istnieją niezaspokojone potrzeby pacjentów w tym obszarze, wynikające z:

- niedogodnych i uciążliwych dla pacjentów form podania refundowanych leków (tylko dożylnych w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych) lub tylko podskórnych, w populacji pacjentów leczonych inhibitorem C5, co wpływa na jakość życia pacjentów;
- brakiem zadowalającej skuteczności dostępnych opcji leczenia u niektórych pacjentów;
- zwiększenia różnorodności dostępnych opcji terapeutycznych pod względem mechanizmów działania.

Niezaspokojona potrzeba stosowania terapii o wygodnej formie podania

Z punktu widzenia chorego bardzo ważna jest droga podawania leku i czas między kolejnymi dawkami, a także możliwość podawania leku przez samego chorego [5]. Aktualnie refundowane inhibitory C5 – ekulizumab i rawulizumab, podawane są we wlewach dożylnych odpowiednio co 2 [61] lub 8 tygodni [62]. Z kolei pegcetaoplan, podawany podskórnie, dwa razy w tygodniu, jest refundowany jedynie w populacji pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość, w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [63]. 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 [63]. 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 możliwości ich zawodowe i/lub plany życiowe, generując poczucie „uwiązania” [5].

Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba poszukiwania i wdrażania w tej grupie chorych terapii o dogodnych formach podania, możliwych do samodzielnego podania przez pacjenta. 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 [5].

Niewystarczająca skuteczność dostępnych opcji terapeutycznych

Pomimo, że stosowanie inhibitorów C5 wiąże się z udokumentowanymi korzyściami klinicznymi, to część chorych wciąż może doświadczać objawów hemoglobinurii:

- u nawet do 2/3 chorych w pewnym momencie terapii występuje niedokrwistość, tj. stężenie hemoglobiny wynosi $<10,5$ g/dl [69], powodując uzależnienie od transfuzji i zmęczenie; istotnym czynnikiem przyczyniającym się do utrzymującej się anemii w trakcie terapii inhibitorami C5 jest pojawienie się hemolizy pozanaczyniowej, której doświadcza nawet u 50% pacjentów [71], [72];
- w przypadku pacjentów leczonych rawulizumabem, u których nie wystąpiła poprawa stężenia hemoglobiny po sześciu miesiącach leczenia, notowano większą liczbę wizyt szpitalnych w ciągu 180 dni w porównaniu z pacjentami z podwyższonym stężeniem hemoglobiny (średnia liczba wizyt odpowiednio 1,3 vs. 0,9). Dodatkowo, w tej grupie średni czas pobytu w szpitalu w tym samym okresie był dłuższy, w porównaniu z pacjentami, u których zaobserwowano poprawę poziomu hemoglobiny (średnia liczba dni: odpowiednio 2,2 vs. 0,2), co wiąże się z wyższym wykorzystaniem zasobów służby zdrowia [70];
- w wyniku utrzymującej się niedokrwistości odpowiednio aż 52,2% i 26,3% pacjentów leczonych ekulizumabem i rawulizumabem w dalszym ciągu może wymagać transfuzji czerwonych krwinek (tj. są zależni od transfuzji), co również stanowi obciążenie dla pacjentów a ponadto zwiększa koszty terapii [69], [73].

Dlatego nadal istnieje duża potrzeba kompleksowej kontroli choroby w celu redukcji objawów choroby i poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z PNH.

Zwiększenie różnorodności dostępnych opcji terapeutycznych pod względem mechanizmów działania

Biorąc pod uwagę indywidualny przebieg choroby u pacjentów z PNH, różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, przewidywany stopień przestrzegania zaleceń a także preferencje chorego co do drogi podania, **ważne jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji leczenia modyfikujących przebieg choroby, działających na różne składowe układu dopełniacza.**

Istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba poszukiwania i wdrażania wysoce skutecznych terapii o zróżnicowanych mechanizmach działania, w celu dostosowania leczenia i drogi podania do indywidualnych potrzeb pacjentów z PNH. Dzięki umożliwieniu dostępu do większej liczby leków modyfikujących przebieg choroby dla pacjentów z PNH, lekarz będzie mógł dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi iptakopan (produkt leczniczy FABHALTA®, kapsułki twarde), stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje niedokrwistość hemolityczna, zgodnie z kryteriami zdefiniowanym w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.96 [1].

Mechanizm działania iptakopanu

Iptakopan jest pierwszym doustnym, proksymalnym inhibitorem dopełniacza, którego działanie jest ukierunkowane na czynnik B (ang. *Factor B*, FB) i selektywne hamowanie alternatywnej ścieżki kaskady dopełniacza, co skutkuje kontrolą zarówno końcowej hemolizy wewnątrznaczyniowej za pośrednictwem dopełniacza, jak i zapobieganiem hemolizie pozanaczyniowej za pośrednictwem C3b [2], [76].

Początek hamowania alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza, mierzony przy użyciu testu *ex vivo* alternatywnej drogi aktywacji, poziomu Bb (fragmentu b Czynnika B) i stężenia C5b-9 w osoczu następował po ≤ 2 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki iptakopanu u zdrowych ochotników [2].

Porównywalne działanie iptakopanu obserwowano u pacjentów z PNH z wcześniejszą ekspozycją na przeciwciała anti-C5 oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych.

U wcześniej nieleczonych pacjentów z PNH iptakopan w dawce 200 mg dwa razy na dobę zmniejszał aktywność LDH o $>60\%$ względem wartości początkowych po 12 tygodniach i efekt ten utrzymywał się do końca badania [2].

Oprócz nocnej napadowej hemoglobinurii, aktualnie trwają badania nad efektywnością iptakopanu w leczeniu innych schorzeń, w których pośredniczy układ dopełniacza, takich jak nefropatia IgA (IgAN), glomerulopatia C3 (C3G), błonoproliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek z kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN) i atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) [80].

Dawkowanie iptakopanu

Zalecana dawka iptakopanu wynosi 200 mg doustnie dwa razy na dobę.

Osoby z fachowego personelu medycznego powinny pouczyć pacjentów z PNH o istotnym znaczeniu przestrzegania schematu dawkowania, aby zminimalizować ryzyko hemolizy.

W przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek, należy doradzić pacjentowi, by jak najszybciej przyjął jedną dawkę (nawet jeśli do przyjęcia kolejnej dawki według planu pozostało niewiele czasu), a następnie by powrócił do ustalonego schematu dawkowania. Pacjenci, u których doszło do pominięcia kilku kolejnych dawek powinni być monitorowani pod kątem potencjalnych przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy [2].

Czas trwania terapii iptakopaniem

PNH jest chorobą wymagającą przewlekłego leczenia. Zgodnie z zapisami z ChPL, nie zaleca się przerywania przyjmowania tego produktu leczniczego, chyba że wystąpią wskazania kliniczne [2]. Wskazania te zostały sprecyzowane w proponowanym programie lekowym [1], w sekcji „kryteria wyłączenia” (por. Tabela 1).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iptakopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią na podstawie badań rejestracyjnych

Efektywność stosowania iptakopanu w leczeniu PNH oceniano w dwóch kluczowych, rejestracyjnych badaniach III fazy:

- randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym o akronimie APPLY-PNH, przeprowadzonym w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z klonem PNH $\geq 10\%$, średnim stężeniem hemoglobiny wynoszącym < 10 g/dL i w stabilnym stanie podczas terapii ekulizumabem/rawulizumabem, stosowanym przez co najmniej 6 miesięcy; w badaniu porównano zastosowanie iptakopanu względem kontynuacji terapii inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) [2], [78], [79];
- jednoramiennym badaniu klinicznym o akronimie APPOINT-PNH, przeprowadzonym w populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z klonem PNH $\geq 10\%$, średnim stężeniem hemoglobiny wynoszącym < 10 g/dL; poziomem LDH $> 1,5$ x górnej granicy normy, nieleczonych wcześniej inhibitorem C5; w badaniu oceniano zastosowanie iptakopanu w dawce 200 mg/2x dobę [2], [76], [77].

Wyniki badania APPLY-PNH

Ogółem spośród 90 pacjentów zakwalifikowanych do badania, 62 zrandomizowano do grupy badanej, leczonej iptakopaniem w dawce 200 mg 2x dobę a 35 do kontynuacji terapii ekulizumabem lub rawulizumabem. Okres leczenia i obserwacji w fazie randomizowanej trwał do 24 tygodni [78].

Głównymi punktami końcowymi w badaniu był odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dL w porównaniu z wartością wyjściową oraz odsetek pacjentów ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 g/dL, w każdym przypadku bez konieczności transfuzji krwi (koncentratu krwinek czerwonych) [78].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna iptakopanu w porównaniu z ekulizumabem/rawulizumabem w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z badania APPLY-PNH, po 24 tygodniach (data odcięcia zbierania danych: wrzesień 2023) [2], [78].

Punkt końcowy	Grupa badana – iptakopan	Grupa kontrolna – ekulizumab lub rawulizumab	Różnica w marginalnym odsetku pomiędzy grupami % [95% CI]*	Wartość p*
Odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 mg/dL względem wartości wyjściowych, bez konieczności transfuzji, n/N	51/60 (85%) Marginalny odsetek: 82,3 [73,4; 90,2]	0/35 (0%) Marginalny odsetek: 1,1; 4,1]	80,3 [71,3; 87,6]	<0,0001
Odsetek pacjentów ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 mg/dL, bez konieczności transfuzji, n/N	42/60 (70%) Marginalny odsetek: 68,8 [58,3; 78,9]	0/35 (0%) Marginalny odsetek: 1,8 [0,9; 4,0]	67,0 [56,3; 76,9]	<0,0001
Pacjenci bez transfuzji, n/N	60/62 Marginalny odsetek: 96,4 [90,7; 100,0]	14/35 Marginalny odsetek: 26,1 [12,4; 42,7]	70,3 [52,6; 84,9]	<0,0001
Punkt końcowy	Grupa badana – iptakopan	Grupa kontrolna – ekulizumab lub rawulizumab	Skorygowana średnia różnica względem wartości wyjściowych [95% CI]*	Wartość p*
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych, [g/dL]	3,59 [3,32; 3,86]	-0,04 [-0,42; 0,35]	3,63 [3,18; 4,08]	<0,0001
Średnia zmiana wyniku w FACIT-F względem wartości wyjściowych, [g/dL]	8,59 [6,72; 10,47]	0,31 [-2,20; 2,81]	8,29 [5,28; 11,29]	<0,0001
Średnia bezwzględna zmiana liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych [$\times 10^9/l$]	-115,89 [-126,49; -105,30]	0,37 [-13,03; 13,77]	-116,26 [-132,17; -100,36]	<0,0001

*wartości podane w referencji. FACIT-F – (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue questionnaire*) kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia.

Wykazano, że stosowanie iptakopanu u pacjentów z PNH leczonych wcześniej inhibitorami C5, w porównaniu do kontynuacji leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem wiąże się z istotnie statystycznie:

- większym odsetkiem chorych, którzy uzyskali wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 mg/dL względem wartości wyjściowych, bez konieczności transfuzji;
- większym odsetkiem pacjentów ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 mg/dL, bez konieczności transfuzji;
- większym odsetkiem pacjentów niewymagających transfuzji krwi;
- większą redukcją stężenia hemoglobiny;
- większą poprawą wyniku w kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (FACIT-F), co świadczy o redukcji zmęczenia;
- większą redukcją liczby retikulocytów [78];

w 24 tygodniu terapii.

Nie odnotowano żadnych zgonów ani poważnych infekcji bakteryjnych otoczkowych. U jednego pacjenta leczonego iptakopaniem wystąpił niezwiązany z leczeniem przejściowy atak niedokrwienny. Ból głowy

(iptakopan: 16,1% vs. inhibitory C5: 2,9%) i biegunka (14,5% vs. 5,7%) były częściej zgłaszane w przypadku iptakopanu, podczas gdy infekcje/zakażenia (38,7% vs. 48,6%) i przełomy hemolityczne (3,2% vs. 17,1%) były częściej zgłaszanych w grupie kontrolnej, stosującej ekulizumab lub rawulizumab [78].

Wyniki badania APPOINT-PNH

Do badania zrekrutowano dorosłych 40 pacjentów z PNH, wcześniej nieleczonych inhibitorem dopełniacza. Okres leczenia i obserwacji w głównej części badania wynosił 24 tygodnie (następnie dodatkowo, w fazie rozszerzonej pacjenci kontynuowali terapię przez kolejne 24 tygodnie), a głównym punktem końcowym była odpowiedź hematologiczna, zdefiniowana jako wzrost poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dL w stosunku do wartości wyjściowych (oceniana pomiędzy 126. dniem i 168) w przypadku braku transfuzji czerwonych krwinek (od 14. do 168. dnia) [2], [76].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z badania APPOINT-PNH, po 24 tygodniach [2], [76].

Punkt końcowy	Iptakopan, N=40
Pacjenci z odpowiedzią hematologiczną [wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowych, bez transfuzji czerwonych krwinek], % [95% CI], n/N	92,2% [82,5; 100], 31/33
Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny ≥ 12 mg/dl, bez transfuzji krwi, % [95% CI], n/N	62,8 [47,5; 77,5], 19/33
Pacjenci bez transfuzji krwi, % [95% CI], n/N	97,6 [92,5; 100], 40/40
Pacjenci z klinicznym przełomem hemolitycznym, n/N	0/40 (0%)
Średnia zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych, g/dL [95% CI]	4,28 [3,87; 4,70]
Średnia zmiana wyniku w FACIT-F względem wartości wyjściowych, g/dL [95% CI]	10,75 [8,66; 12,84]
Średnia bezwzględna zmiana liczby retikulocytów względem wartości wyjściowych $\times 10^9/l$ [95% CI]	-82,48 [-89,33; -75,62]

FACIT-F – (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue questionnaire*) kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia.

Stosowanie iptakopanu w populacji pacjentów z PNH, wcześniej nieleczonych inhibitorami składowych dopełniacza wiązało się z wysokim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi hematologicznej (którą uzyskało ponad 90% pacjentów), wzrostu stężenia hemoglobiny do wartości ≥ 12 mg/dL, bez transfuzji krwi czy uniknięcia transfuzji krwi. Odnotowano ponadto znaczne zwiększenie stężenia hemoglobiny, redukcję zmęczenia ocenianego w FACIT-F oraz redukcję liczby retikulocytów [76].

Terapia iptakopanem była dobrze tolerowana przez pacjentów. Podczas badania nie odnotowano zgonów, przypadków wystąpienia przełomu hemolitycznego czy ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia; ponadto żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (27,5%), COVID-19 (15,0%), infekcje górnych dróg oddechowych (12,5%) i biegunka (7,5%) [76].

Podsumowując, wyniki badań klinicznych III fazy wskazują, że terapia iptakopanem wiąże się z istotną poprawą wszystkich kluczowych parametrów hematologicznych, związanych z przebiegiem choroby, świadczących o redukcji nasilenia hemolizy zarówno wewnątrznaczyniowej i pozanaczyniowej. Efektem poprawy parametrów hematologicznych była poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, przejawiająca się zmniejszeniem nasilenia zmęczenia, zarówno u pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych inhibitorem C5.

Co istotne, wnioskowana interwencja, w przeciwieństwie do aktualnie refundowanych inhibitorów dopełniacza (podawanych dożylnie lub podskórnie) jest stosowana doustnie, a więc w dogodnej dla pacjentów formie podania, która nie wymaga każdorazowego udawania się do placówki służby zdrowia w celu podania leku, co dodatkowo wpływa na poprawę jakości życia pacjentów

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – iptakopanu (produkt leczniczy FABHALTA®; kapsułki twarde 200 mg) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [82] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2023 roku [80], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

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

Do rekomendowanych w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii [17], [33]-[38] należą:

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

Z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji wykluczono opcje leczenia wspomagającego, ponieważ:

- są to terapie których skuteczność jest dyskusyjna;
- stosowane są w leczeniu objawowym PNH i nie modyfikują przebiegu choroby;
- mogą być stosowane jednocześnie z wnioskowaną interwencją [17]-[38];

zatem iptakopan nie będzie ich zastępował w przypadku uzyskania refundacji w rozpatrywanym wskazaniu.

Następnie z grona komparatorów wykluczono allo-HSCT, ponieważ nie jest zalecany jako terapia początkowa 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 powikłaniami PNH nieodpowiadającymi na terapię ekulizumabem lub w klasycznej postaci PNH w krajach bez dostępu do inhibitorów dopełniacza;
- z niewydolnością szpiku kostnego; nie zaleca się stosowania u pacjentów z PNH i powikłaniami zakrzepowymi. Ze względu na ryzyko zachorowalności i śmiertelności związanej z przeszczepieniem allo-HCT należy rozważać jedynie w wybranych grupach pacjentów, takich jak pacjenci oporni na profilaktykę przeciwzakrzepową i leczenie inhibitorami C5 oraz pacjenci z PNH/anemia aplastyczną i PNH/zespołem mielodysplastycznym, ze znaczną niewydolnością szpiku kostnego;

a więc w innej, bardziej obciążonej PNH populacji chorych niż wnioskowana [3], [5], [17]-[38].

Co istotne, zarówno terapie wspomagające jak i allo-HSCT nie stanowiły komparatorów dla innych leków działających na układ dopełniacza, we wcześniejszych ocenach przeprowadzonych przez AOTMiT [4], [56] jak również w trakcie aktualnie prowadzonej przez brytyjską agencję NICE oceny iptakopanu w leczeniu PNH [84].

Z grona komparatorów wykluczono ponadto danikopan, ponieważ nie jest refundowanym w Polsce w leczeniu PNH.

Za odpowiednie komparatory dla iptakopanu uznano zatem inne refundowane w Polsce leki modyfikujące przebieg choroby w ramach programu lekowego B.96: ekulizumab, rawulizumab oraz pegcetakoplan [32]. 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, 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. Zatem w populacji pacjentów:

- wcześniej nieleczonych inhibitorami C5, komparatorami dla iptakopanu będą: ekulizumab i rawulizumab;
- leczonych wcześniej inhibitorami C5, z utrzymującą się niedokrwistością, podstawowym komparatorem będzie pegcetakoplan; niemniej jednak wytyczne kliniczne [36], [37] oraz opinie ekspertów klinicznych ankietowanych w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [4] i pegcetakoplanu [56] wskazują, że w rozpatrywanym schorzeniu u części pacjentów możliwa jest kontynuacja stosowania inhibitora C5 z ewentualną modyfikacją częstotliwości podawania tych leków, zatem dotychczasowymi komparatorami w tej subpopulacji pacjentów będzie kontynuacja stosowania ekulizumabu lub rawulizumabu.

Podsumowując jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym FABHALTA® (iptakopan, tabletki powlekane), w leczeniu osób dorosłych z nocną napadową hemoglobinurią wybrano:

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

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

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;
- ocena wielkości klonu PNH;

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

c) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*);
- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
- zmiany dawkowania z powodu zdarzeń/działania niepożądanych;
- wystąpienia zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa oraz jakości życia) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji. Ponadto wymienione punkty końcowe zostały zaakceptowane przez AOTMiT podczas oceny innych terapii stosowanych w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii [4], [56], [83].

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

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

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

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana (iptakopan) oraz komparatory (ekulizumab, pegcetakoplan, rawulizumab), w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT we wskazaniu dotyczącym leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (sierpień 2024)

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Iptakopan [interwencja wnioskowana]	Brak opinii [85]	Brak rekomendacji [85]
Ekulizumab [Komparator]	<u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku [86]</u> Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiołka o pojemności 30 ml., kod EAN 5909990643776; w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem bardzo znacznego obniżenia ceny leku do wartości ją uzasadniającej. Rada zgłasza uwagi dotyczące kryteriów włączenia do leczenia oraz stosowania ekulizumabu profilaktycznie.	<u>Rekomendacja nr 70/2016 z dnia 10 listopada 2016 roku [88]</u> Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiołka o pojemności 30 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”.
	<u>Uchwała Rady Przejrzystości nr 442/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku [87]</u> Niniejszą uchwałą Rada Przejrzystości zmienia treść stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2016 z dnia 7 listopada 2016, usuwając treść pierwszych zdzięciu akapitów uzasadnienia i zastępując ją treścią podaną w Uchwale *	-
Rawulizumab [komparator]	<u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku [89]</u> Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego	<u>Rekomendacja nr 42/2021 z dnia 7 kwietnia 2021 roku [90]</u> Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego:

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	<p>Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN 05391527743552, w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem”, w ramach istniejącej grupy limitowej dla ekulizumabu i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem który został utajniony.</p> <p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2022 z dnia 7 listopada 2022 roku [91]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162 • Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179, będących inhibitorem C5, w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem radykalnego obniżenia kosztów terapii, w ramach ceny podstawowej lub instrumentu podziału ryzyka. <p>Dodatkowo rada zgłosiła uwagi do programu lekowego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05391527743552, [proponowana cena zbytu netto utajniona] we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, na proponowanych warunkach. <p><u>Rekomendacja nr 101/2022 z dnia 10 listopada 2022 roku [92]</u></p> <p>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Prezes wskazał na niepewności związane z danymi klinicznymi i kosztowymi.</p>
<p>Pegcetakoplan [komparator]</p>	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku [93]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295, • Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301, w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. <p>Jednocześnie Rada zgłosiła uwagi do programu lekowego oraz propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 37/2023 z dnia 14 kwietnia 2023 roku [94]</u></p> <p>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295, • Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301, we wskazaniu: w ramach istniejącego programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, na zaproponowanych warunkach.

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

Jak dotychczas (sierpień 2024) zastosowanie iptakopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią nie stanowiło przedmiotu oceny AOTMiT, i zarówno Rada Przejrzystości (RP) przy AOTMiT jak i Prezes AOTMiT nie wydali stanowisk/rekomendacji w tym zakresie [85].

Natomiast w przypadku wszystkich komparatorów, tj. ekulizumabu [86]-[87], rawulizumabu [89], [91] i pegcetakoplanu [93] Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowiska odnoszące się do ich refundacji

w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, podczas gdy Prezes AOTMiT nie zarekomendował finansowania ze środków publicznych żadnego z tych leków [88], [94], [90], [92].

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

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

Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana (iptakopan) oraz komparatory (ekulizumab, pegcetakoplan, rawulizumab), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (sierpień 2024).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Iptakopan [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [95]	-
	Ekulizumab [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [96], [97] PBAC rekomenduje finansowanie ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii	Listopad 2008 - 2014
	Rawulizumab [komparator]	Po początkowym odrzuceniu wniosku o refundację rawulizumabu w lipcu 2020 roku [100], PBAC zarekomendował finansowanie rawulizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [98].	Lipiec 2021
		Następnie w lipcu 2023 roku PBAC [99] zarekomendował finansowanie rawulizumabu w leczeniu pediatrycznych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią	Lipiec 2023
Pegcetakoplan [komparator]	Negatywna rekomendacja [101] PBAC nie rekomenduje finansowania pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii	Marzec 2022	
	Pozytywna rekomendacja [102] PBAC rekomenduje finansowanie pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem C5	Lipiec 2022	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Iptakopan [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [103] CADTH prowadzi ocenę zastosowania iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których nie występuje wystarczająca odpowiedź na inhibitor C5 lub występuje nietolerancja tego leku	Przewidywana data oceny: sierpień 2024
	Ekulizumab [Komparator]	Negatywna rekomendacja [104] CADTH nie rekomenduje finansowania ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii	Luty 2010

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Rawulizumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja, warunkowa [105] CADTH rekomenduje finansowanie rawulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, u dorosłych pacjentów (wymagane zrównanie ceny leku z ekulizumabem)	Marzec 2022
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja, warunkowa [106] CADTH rekomenduje finansowanie pegcetakoplanu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na terapię inhibitorem C5 lub u których występuje nietolerancja na takie leczenie (pod warunkiem redukcji ceny leku)	Kwiecień 2023
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Iptakopan [interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [107] NICE rekomenduje finansowanie iptakopanu, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcję leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, pod warunkiem, że firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową.	Wrzesień 2024
	Ekulizumab [Komparator]	Brak rekomendacji [108]	-
	Rawulizumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [109] NICE rekomenduje rawulizumab, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcję w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u dorosłych, u których wystąpiła hemoliza sugerująca wysoką aktywność choroby lub osób w stabilnym stanie klinicznym po stosowaniu ekulizumabu przez co najmniej 6 miesięcy, pod warunkiem, że firma dostarczy pegcetakoplan zgodnie z umową handlową	Maj 2021
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja [110] NICE rekomenduje pegcetakoplan, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcję w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u dorosłych, u których wystąpiła niedokrwistość po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem C5, pod warunkiem, że firma dostarczy pegcetakoplan zgodnie z umową handlową	Marzec 2022
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Iptakopan [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [111] SMC rozpoczął przygotowania do oceny zastosowania iptakopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z anemią hemolityczną	-
	Ekulizumab [Komparator]	Negatywna rekomendacja [113] SMC nie rekomenduje finansowania ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii.	Kwiecień 2016
	Rawulizumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [114] SMC rekomenduje rawulizumab w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii, u dorosłych, u których wystąpiła hemoliza z objawami klinicznymi sugerującymi wysoką aktywność choroby lub osób w stabilnym stanie klinicznym po stosowaniu ekulizumabu przez co najmniej 6 miesięcy (pacjenci muszą być leczeni zgodnie z zaleceniami National PNH Service)	Styczeń 2021
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja (ograniczony dostęp) [115] SMC rekomenduje finansowanie pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych z napadową nocną hemoglobinurią z niedokrwistością po co najmniej 3 miesiącach leczenia inhibitorem dopełniacza. Pegcetakoplan jest rekomendowany w ramach ograniczonego dostępu (pacjenci muszą być leczeni zgodnie z zaleceniami National PNH Service; SMC uwzględniła poufną zniżkę oferowaną przez firmę farmaceutyczną, która poprawia opłacalność pegcetakoplanu)	Lipiec 2022

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Iptakopan [interwencja wnioskowana]	Brak własnej oceny [116] Iptakopan stosowany w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii nie będzie oceniany przez AWMSG, z uwagi na ocenę przeprowadzaną przez NICE [107]	Maj 2024
	Ekulizumab [Komparator]	Pozytywna rekomendacja (ograniczony dostęp) [117] Ekulizumab jest zalecany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Wales zgodnie z uzgodnionymi wytycznymi dotyczącymi leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii. AWMSG jest zdania, że ekulizumab nie nadaje się do farmakoterapii w ramach NHS Wales	Czerwiec 2009
	Rawulizumab [komparator]	Brak rekomendacji [118] AWMSG nie wydała rekomendacji dotyczącej rawulizumabu powołując się na rekomendacje NICE W lutym 2022 roku AWMSG wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania rawulizumabu u pacjentów pediatrycznych (o masie ciała od 10 kg) z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła hemoliza z objawami klinicznymi sugerującymi wysoką aktywność choroby lub u osób w stabilnym stanie klinicznym po stosowaniu ekulizumabu przez co najmniej 6 miesięcy [119]	Lipiec 2020 Luty 2022
	Pegcetakoplan [komparator]	Brak rekomendacji [120] AWMSG nie wydała rekomendacji dotyczącej pegcetakoplanu powołując się na rekomendację wydaną przez NICE	Grudzień 2021
Haute Autorité de Santé (HAS)	Iptakopan [interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja dotycząca wcześniejszego dostępu do terapii [121] HAS wydało pozytywną rekomendację odnośnie wcześniejszego dostępu do iptakopanu (produktu leczniczego FABHALTA®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością (poziom hemoglobiny <10 g/dl) pomimo leczenia inhibitorem dopełniacza C5	Maj 2024
	Ekulizumab [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [122] HAS rekomenduje wpisanie ekulizumabu do wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania przez szpitale i różne służby publiczne we wskazaniach i dawkach uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu	Październik 2007
	Rawulizumab [komparator]	Rekomendacja pozytywna [123] Rawulizumab jest rekomendowany przez HAS w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, z hemolizą z objawami klinicznymi sugerującymi aktywność choroby lub ze stabilną chorobą podczas leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy. W czerwcu 2022 roku rozszerzono rekomendację o pacjentów pediatrycznych [125], w czerwcu 2024 roku podtrzymano pozytywną rekomendację [124]	Sierpień 2021
	Pegcetakoplan [komparator]	Pozytywna rekomendacja [126] HAS pozytywnie opiniuje wpisanie pegcetakoplanu na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania szpitalnego, w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością, po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, tylko w przypadku stężenia hemoglobiny <10,5 g/dL.	Luty 2022 (odnowienie decyzji w lutym 2023 [127])
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Iptakopan [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [128] G-Ba prowadzi ocenę zastosowania iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z niedokrwistością hemolityczną	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Ekulizumab [Komparator]	Brak rekomendacji [128]	-
	Rawulizumab [komparator]	<p>Rekomendacja pozytywna [130] G-Ba pozytywnie zarekomendowało finansowanie rawulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, u dorosłych, u których wystąpiła hemoliza z objawami klinicznymi sugerującymi wysoką aktywność choroby lub osób w stabilnym stanie klinicznym po stosowaniu ekulizumabu przez co najmniej 6 miesięcy. Nie udowodniono dodatkowej korzyści z leczenia rawulizumabem względem ekulizumabu. Oszacowane roczne koszty terapii rawulizumabem są niższe od terapii ekulizumabem.</p> <p>W marcu 2022 roku G-Ba rozszerzyło rekomendację na pacjentów pediatrycznych (o masie ciała od 10 kg) [129].</p>	<p>Luty 2020</p> <p>Marzec 2022</p>
	Pegcetakoplan [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [131] G-Ba rekomenduje finansowanie pegcetakoplanu w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, u których niedokrwistość utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące pomimo leczenia inhibitorem C5. Ponadto G-Ba prowadzi ocenę zastosowania pegcetakoplanu w populacji pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych [132].</p>	Wrzesień 2022
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Iptakopan [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [133] podczas szybkiej oceny – agencja zaleciła przygotowanie pełnego raportu HTA	Lipiec 2024
	Ekulizumab [Komparator]	Rekomendacja negatywna [134] NCPE nie rekomenduje finansowania ekulizumabu w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii	Październik 2013
	Rawulizumab [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja, warunkowa [135] NCPE zaleca rozważenie refundacji rawulizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, pod warunkiem spełnienia określonych warunków. Oznacza to, że koszt rawulizumabu nie powinien przekraczać kosztów jakichkolwiek produktów ekulizumabu dostępnych obecnie lub w najbliższej przyszłości. Wyższa cena w porównaniu z ekulizumabem nie jest uzasadniona, biorąc pod uwagę, że oba sposoby leczenia wydają się mieć podobną skuteczność. Ponadto w badaniach klinicznych rawulizumab nie wykazał poprawy w zakresie obciążenia związanego z leczeniem w porównaniu z ekulizumabem.</p>	Maj 2022
	Pegcetakoplan [komparator]	<p>Rekomendacja warunkowa [136] NCPE zaleca, aby nie uwzględniać pegcetakoplanu w programie refundacji w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią, którzy mają anemię po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej trzy miesiące, chyba że można poprawić opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia</p>	Kwiecień 2024

Jak dotychczas, spośród analizowanych światowych agencji HTA, dwie – francuska HAS oraz brytyjska NICE zakończyły ocenę zasadności finansowania iptakopanu w PNH. Francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację odnośnie wcześniejszego dostępu do iptakopanu (produktu leczniczego FABHALTA®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością

(poziom hemoglobiny <10 g/dl) pomimo leczenia inhibitorem dopełniacza C5 [121]. Podobnie brytyjska agencja NICE [107] zarekomendowała finansowanie iptakopanu we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcję leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii u dorosłych pacjentów z niedokrwistością hemolityczną.

Szkocka agencja SMC [111], kanadyjska CADTH [103], niemiecka G-Ba [128], które rozpoczęły przygotowania do oceny zastosowania iptakopanu w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią. Z kolei walijska agencja AWMSG nie planuje własnej oceny [116], z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE. Irlandzka agencja NCPE po szybkiej ocenie zastosowania iptakopanu w PHN zaleciła przygotowanie pełnego raportu HTA [133]. Jedynie australijska agencja PBAC nie prowadzi/nie prowadziła dotychczas oceny zastosowania iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany zmodyfikowany o zapisy dla iptakopanu Program lekowy „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWA HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)”.
- [2] ChPL FABHALTA® (iptakopan) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/FABHALTA-epar-product-information_pl.pdf
- [3] Piekarska A, Lewandowski K. Nocna napadowa hemoglobinuria — aktualny stan wiedzy, diagnostyka, dostępne terapie i perspektywy na przyszłość. *Hematologia* 2020, 11(1): 30–44.
- [4] AWA dla Ultomiris https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/AWA/2022%2010%2026%20OT%20AWA%20Ultomiris%20PNH%20BIP_REOPTR.pdf
- [5] Modern Healthcare Institute. Raport. Sytuacja chorych na nocną napadową hemoglobinurię w Polsce. Warszawa, 2023.
- [6] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/D50-D89/D55-D59/D59-/D59.5> (sierpień 2024)
- [7] Boguradzki P, Hoffman A. Nocna napadowa hemoglobinuria – od teorii do praktyki klinicznej. *Onkologia po Dyplomie*, 2017, 5. <https://podyplomie.pl/onkologia/28778,nocna-napadowa-hemoglobinuria-od-teorii-do-praktyki-klinicznej?page=2>
- [8] Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.
- [9] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria without GPI-anchor deficiency. *J Clin Invest* 2019;129 (12): 5074-5076.
- [10] Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Frontiers in immunology* 2015; 6.
- [11] Jalink M, de Boer ECW, Evers D i wsp. Halting targeted and collateral damage to red blood cells by the complement system. *Semin Immunopathol* 2021; 43 (6): 799-816.
- [12] Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):208-216.
- [13] Risitano AM, Notaro R, Marando L i wsp. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2009; 113 (17): 4094-4100.
- [14] 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. *The Lancet Haematology* 2021; 8 (5): e344-e354.
- [15] Schubart A, Anderson K, Mainolfi N i wsp. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2019;116 (16): 7926-7931.
- [16] Körper S, Höchsmann B, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria revisited: news on pathophysiology, clinical course and treatment. *LaboratoriumsMedizin* 2015; 39 (2): 87-96.
- [17] 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-naechtlige-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
- [18] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct;124(18):2804-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215311/>
- [19] Gediz F, Payzin BK, Cakmak OZ i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the differential diagnosis of thrombocytopenia. *Hematol Rep*. 2017;9(1):6862.
- [20] Szlendak U, Budziszewska B, Sychalska J i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE* 2022; 132 (6).
- [21] Sychalska J, Brojer E. Nocna napadowa hemoglobinuria — patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka. *Hematology in Clinical Practice*, 2013; 4(4).

- [22] Hillmen P, Lewis SM, Bessler M i wsp. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995; 333 (19): 1253-1258.
- [23] Socie G, Mary JY, de Gramont A i wsp. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996; 348 (9027): 573-577. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(95\)12360-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(95)12360-1/abstract)
- [24] Fu R, Li L, Li L i wsp. Analysis of clinical characteristics of 92 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single institution experience in China. *J Clin Lab Anal* 2020; 34 (1): e23008.
- [25] Jang JH, Kim JS, Yoon SS i wsp. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci* 2016; 31 (2): 214-221.
- [26] Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121 (25): 4985-4996; quiz 5105.
- [27] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM i wsp. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2011; 117 (25): 6786-6792.
- [28] 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.
- [29] Kokoris SI, Gavriilaki E, Miari A i wsp. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an update on clinical features, pathophysiology and treatment. *Hematology*. 2018;23(8):558-566.
- [30] Brodsky RA, DeLaTour RP, Rottinghaus St i wsp. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2018,132, Supplement 1, 2330. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649711938379X>
- [31] Panse J, O'Neill C, Wiyani A i wsp. Humanistic Burden of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from the Patient Perspective: Results from a Cross-Sectional Study. (#PCR42) ISPOR. Europe. 2023; November 12-15. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(23\)05611-5/abstract](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(23)05611-5/abstract)
- [32] 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)
- [33] Dingli D, De Castro C, Koprivnikar J i wsp. Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*, 29:1, 2329030, DOI: 10.1080/16078454.2024.2329030 <https://www.pharllc.com/wp-content/uploads/2024/04/Dingli-et-al.-2024-Expert-consensus-on-the-management-of-pharmacodyna.pdf>
- [34] Bodo 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; 40:2752–2772.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Cañado 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.
- [38] Sahin F, Akay OM, Ayer M i wsp. PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines, *Am J Blood Res* 2016, 6 (2): 19-27.
- [39] Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2023 roku <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html> (sierpień 2024)

- [40] Hillmen P, Szer J, Weitz I i wsp. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-1037.
- [41] Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ i wsp. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020; 99(7):1505-14.
- [42] Badireddy M, Baradhi KM. Chronic anemia. In: *StatPearls.* Treasure Island, FL: 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521224> (sierpień 2022)
- [43] Schneider AL, Jonassaint C, Sharrett AR i wsp. Hemoglobin, anemia, and cognitive function: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(6):772-9.
- [44] Corey-Lisle PK, Desrosiers MP, Collins H i wsp. Transfusions and patient burden in chemotherapy-induced anaemia in France. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(4):146-53.
- [45] Gao C, Li L, Chen B i wsp. Clinical outcomes of transfusion-associated iron overload in patients with refractory chronic anemia. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:513-7.
- [46] 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.
- [47] ChPL Voydeya (danikopan) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162306/anx_162306_pl.pdf (sierpień 2024)
- [48] Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI i wsp. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol.* 2018;101(1):3-11.
- [49] Portal Orphanet <https://www.orpha.net/en/disease/detail/447?name=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&mode=name> (sierpień 2024)
- [50] Hansen DL, Möller S, Andersen K i wsp. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol.* 2020;12:497-508.
- [51] Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M i wsp. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:375-96.
- [52] Richards SJ, Painter, D, Dickinson AJ i wsp. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *European Journal of Haematology,* 2021. 107(2), 211–218.
- [53] Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H i wsp. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood* 2019; 134, Supplement 1; 3407. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118613369>
- [54] Dingli D, Maciejewski JP, Larratt L i wsp. Relationship of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) granulocyte clone size to disease burden and risk of major vascular events in untreated patients: results from the International PNH Registry. *Annals of Hematology,* 2023; 102:1637–1644.
- [55] Żupańska B, Spychalska J i wsp. Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylfosfatydylinozytolowej (GPI), PTHiT, 2012. [https://doi.org/10.1016/S0001-5814\(12\)31008-6](https://doi.org/10.1016/S0001-5814(12)31008-6) (sierpień 2024)
- [56] 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 (sierpień 2024)
- [57] https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en (sierpień 2024)
- [58] Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich. Monitor Polski, Dziennik Urzędowy Rzeczypospolitej Polskiej. https://monitorpolski.gov.pl/M2021000088301.pdf#xd_co_f=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdjLWE4ZTgtZDNkODhjOWFiOTZi (sierpień 2024)
- [59] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536> (sierpień 2024)

- [60] Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Raport. Warszawa. 2014.
- [61] ChPL Soliris https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2024)
- [62] ChPL Ultomiris https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2024)
- [63] ChPL Aspaveli https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2024)
- [64] Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H i wsp. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 1):S1-S16.
- [65] Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST i wsp. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021; 106 (1): 230-237.
- [66] Schrezenmeier H, Muus P, Socie G i wsp. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International PNH Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-9.
- [67] Parker C, Omine M, Richards S i wsp. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(12):3699-709. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895106/>
- [68] Nowicki GJ, Gadzała D, Ślusarska B i wsp. Postępowanie w przypadku powikłań poprzetoczeniowych leczenia krwią – udział pielęgniarki. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne* 2016; 2: 52–57.
- [69] Dingli D, maros JE, Lehaupt K i wsp. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Annals of Hematology* 2022; 101:251–263.
- [70] Fishman J, Kuranz S, Yeh M i wsp. A Real-World Analysis of Healthcare Resource Utilization Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Received Treatment with Ravulizumab. *Hemisphere.* 2022 Jun; 6(Suppl): 1628-1629. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9430833/>
- [71] 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.
- [72] Shammo J, Kim J, Georget M i wsp. HOSPITALIZATION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF OBSERVATIONAL STUDY DATA FROM THE UNITED STATES. *Hemisphere.* 2023 Aug; 7(Suppl): e22585a2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10430668/>
- [73] Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggini 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.
- [74] Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N i wsp. Real-World Healthcare Resource Utilization (HRU) and Costs of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Receiving Eculizumab in a US Population. *Adv Ther* 2021; 38 (8): 4461-4479.
- [75] Levy AR, Tomazos I, Patel Y i wsp. Comparison of lost productivity due to eculizumab and ravulizumab treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States. *Value in Health* 2019; 22 (Supplement 2): S377. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(19\)32032-7/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(19)32032-7/fulltext)
- [76] de Latour RP, Han B, Maciejewski JP 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-naïve PNH patients. Poster presented at EHA 2023 hybrid congress, held virtually and in person in Frankfurt, Germany on 8–11 June 2023. https://www.medicalcongress.novartisoncology.com/EHA23/PNH/pdf/Latour_Poster_P774.pdf
- [77] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530> (sierpień 2024)
- [78] de Latour RP, 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

- (Supplement 2): LBA-2. <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%20/LBA-2/493431/Oral-Monotherapy-with-Iptacopan-a-Proximal>
- [79] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558918> (sierpień 2024)
- [80] <https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/ea64bd01-6a15-412f-8319-afd18046acc0> (sierpień 2024)
- [81] 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-splniac-analizy-uwzględnione-we-wnioskach-o-objęciu-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objęciu-refundacja-i-ustalenie.html> (sierpień 2024).
- [82] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (sierpień 2024).
- [83] AWA Soliris https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/AWA/2022%2010%2026%20OT%20AWA%20Ultomiris%20PNH%20BIP_REOPTR.pdf (sierpień 2024)
- [84] <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11132/documents/final-scope> (sierpień 2024)
- [85] AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/> (sierpień 2024)
- [86] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/SRP/U_40_430_20161107_stanowisko_118_Soliris_hemoglobinuria.pdf (sierpień 2024)
- [87] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/SRP/U_41_442_20161121_korekta_stanowiska_118_Soliris_hemoglobinuria.pdf (sierpień 2024)
- [88] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/182/REK/RP_70_2016_Soliris_PNH_MKP.pdf (sierpień 2024)
- [89] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku Ultomiris https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/SRP/U_15_97_06042021_s_42_Ultomiris_ravulizumabum.pdf (sierpień 2024)
- [90] Rekomendacja nr 42/2021 z dnia 7 kwietnia 2021 r https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/016/REK/42_2021_Ultomiris.pdf (sierpień 2024)
- [91] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2022 z dnia 7 listopada 2022 roku Ultomiris https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/SRP/U_44_276_07112022_s_98_Ulomiris_PNH_art_35.pdf (sierpień 2024)
- [92] Rekomendacja nr 101/2022 z dnia 10 listopada 2022 r. Ultomiris https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/REK/RP_nr_101_2022_Ultomiris_BIP_REOPTR.pdf (sierpień 2024)
- [93] AOTMiT Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2023 Aspaveli https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/145/SRP/U_14_87_3042023_s_38_Aspaveli_pegcetakoplan_w%20ref_zacz.pdf (sierpień 2024)
- [94] AOTMiT Rekomendacja Prezesa nr 37/2023 Aspaveli https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/145/REK/2023_04_14_BP_RP_37_2023_Aspaveli_PUBLIKACJA_REOPTR.pdf (sierpień 2024)
- [95] <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (sierpień 2024)
- [96] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-08/eculizumab-psd-07-2014.pdf> (sierpień 2024)
- [97] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/pbac-psd-ekulizumab-july08> (sierpień 2024)

- [98] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/ravulizumab-psd-july-2021.pdf> (sierpień 2024)
- [99] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/ravulizumab-pnh-psd-july-2023.pdf> (sierpień 2024)
- [100] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/ravulizumab-psd-july-2020.pdf> (sierpień 2024)
- [101] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/pegcetacoplan-psd-march-2022.pdf> (sierpień 2024)
- [102] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/pegcetacoplan-psd-july-2022.pdf> (sierpień 2024)
- [103] <https://www.cadth.ca/iptacopan> (sierpień 2024)
- [104] https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf (sierpień 2024)
- [105] <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0700%20Ultomiris%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf> (sierpień 2024)
- [106] https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0748REC-Empaveli_KT-meta.pdf (sierpień 2024)
- [107] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/chapter/1-Recommendation> (wrzesień 2024)
- [108] <https://www.nice.org.uk/> (sierpień 2024)
- [109] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/chapter/1-Recommendations> (sierpień 2024)
- [110] NICE pegcetacoplan <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/resources/pegcetacoplan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82611503088325> (sierpień 2024)
- [111] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/iptacopan-FABHALTA-full-smc2676/> (sierpień 2024)
- [112] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6980/de-pegcetacoplan-aspaveli-smc2451.pdf> (sierpień 2024)
- [113] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/ekulizumab_soliris_pnh_final_march_2016_for_website.pdf (sierpień 2024)
- [114] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5756/ravulizumab-ultomiris-final-jan-2021-for-website.pdf> (sierpień 2024)
- [115] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6980/de-pegcetacoplan-aspaveli-smc2451.pdf> (sierpień 2024)
- [116] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/iptacopan/> (sierpień 2024)
- [117] <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-ekulizumab-soliris-117/> (sierpień 2024)
- [118] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ravulizumab-ultomiris1/> (sierpień 2024)
- [119] <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-ravulizumab-ultomiris-4869/> (sierpień 2024)
- [120] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pegcetacoplan-aspaveli/> (sierpień 2024)
- [121] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3517015/fr/FABHALTA-iptacopan-hemoglobinurie-paroxystique-nocturne (sierpień 2024)
- [122] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf (sierpień 2024)
- [123] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281239/fr/ultomiris-300-mg/3-ml-ravulizumab (sierpień 2024)
- [124] https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20855_ULTOMIRIS_PIS_RAD_AvisDef_CT20855.pdf (sierpień 2024)
- [125] https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19811_ULTOMIRIS_EXT%20IND%20PED_Avisdef_CT-19811.pdf (sierpień 2024)
- [126] HAS pegcetacoplan https://www.has-sante.fr/jcms/p_3322083/fr/aspaveli-16022022-avis-ct19617 (sierpień 2024)
- [127] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3317823/fr/aspaveli-pegcetacoplan (sierpień 2024)
- [128] <https://www.g-ba.de/beschluesse/6757/> (sierpień 2024)
- [129] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5335/2022-03-18_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-720_BAnz.pdf (sierpień 2024)
- [130] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4155/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_BAnz.pdf (sierpień 2024)
- [131] https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-812/2022-09-15_Geltende%20Fassung_Pegcetacoplan_D-770.pdf (sierpień 2024)
- [132] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1092/#beschluesse> (sierpień 2024)
- [133] <https://www.ncpe.ie/iptacopan-FABHALTA-hta-id-24023/> (sierpień 2024)
- [134] <https://www.ncpe.ie/eculizumab-soliris/> (sierpień 2024)

[135] <https://www.ncpe.ie/ravulizumab-ultomiris-for-the-treatment-of-adult-patients-with-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pnh-hta-id-19054/> (sierpień 2024)

[136] <https://www.ncpe.ie/pegcetacoplan-aspaveli-hta-id-21064/> (sierpień 2024)

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia iptakopanem chorych na nocna napadowa hemoglobinuria w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę zmodyfikowanego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [1].	12
Tabela 2. Kliniczne objawy nocnej napadowej hemoglobinurii [20].	15
Tabela 3. Pacjenci wysokiego ryzyka, których należy zbadać pod kątem napadowej nocnej hemoglobinurii [20].	18
Tabela 4. Badania stosowane w diagnostyce PNH [3], [5], [7], [12], [20], [37].	19
Tabela 5. Przeżycie pacjentów z PNH w Polsce w latach 2014-2020 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia, oszacowane w analizie weryfikacyjnej [4].	22
Tabela 6. Wpływ nocnej napadowej hemoglobinurii na różne aspekty życia pacjentów [3], [5].	23
Tabela 7. Chorobowość i zapadalność na nocną napadową hemoglobinurię na świecie.	25
Tabela 8. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem o kodzie D59.5, niezależnie od zaszeregowania w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem współczynnika chorobowości (Metoda I = Metoda II), oszacowana przez AOTMiT [4].	27
Tabela 9. Charakterystyka populacji włączonej i leczonej w ramach programu lekowego B.96 [4].	28
Tabela 10. Kluczowe informacje na temat zarejestrowanych na terenie Unii Europejskiej inhibitorów dopełniacza.	34
Tabela 11. Klasyfikacja odpowiedzi hematologicznej na inhibitory dopełniacza w nocnej napadowej hemoglobinurii według SAAWP EBMT [3].	38
Tabela 12. Skuteczność kliniczna iptakopanu w porównaniu z ekulizumabem/rawulizumabem w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z badania APPLY-PNH, po 24 tygodniach (data odcięcia zbierania danych: wrzesień 2023) [2], [78].	44
Tabela 13. Skuteczność kliniczna iptakopanu w populacji pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, z badania APPOINT-PNH, po 24 tygodniach [2], [76].	45
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana (iptakopan) oraz komparatory (ekulizumab, pegcetakoplan, rawulizumab), w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT we wskazaniu dotyczącym leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (sierpień 2024).	50
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana (iptakopan) oraz komparatory (ekulizumab, pegcetakoplan, rawulizumab), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (sierpień 2024).	52
Tabela 16. Wykaz leków modyfikujących przebieg choroby refundowanych w Polsce w rozpoznaniu: D59.5 – nocna napadowa hemoglobinuria (stan na sierpień 2024) [32].	68
Tabela 17. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po 2016 roku, odnoszących się do leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (stan na sierpień 2024).	71
Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego FABHALTA®.	77
Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris® i Ultomiris®.	81
Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli®.	91

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat obrazujący działanie układu dopełniacza.	66
Rysunek 2. Patogeneza nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) - schemat z referencji [7].	67

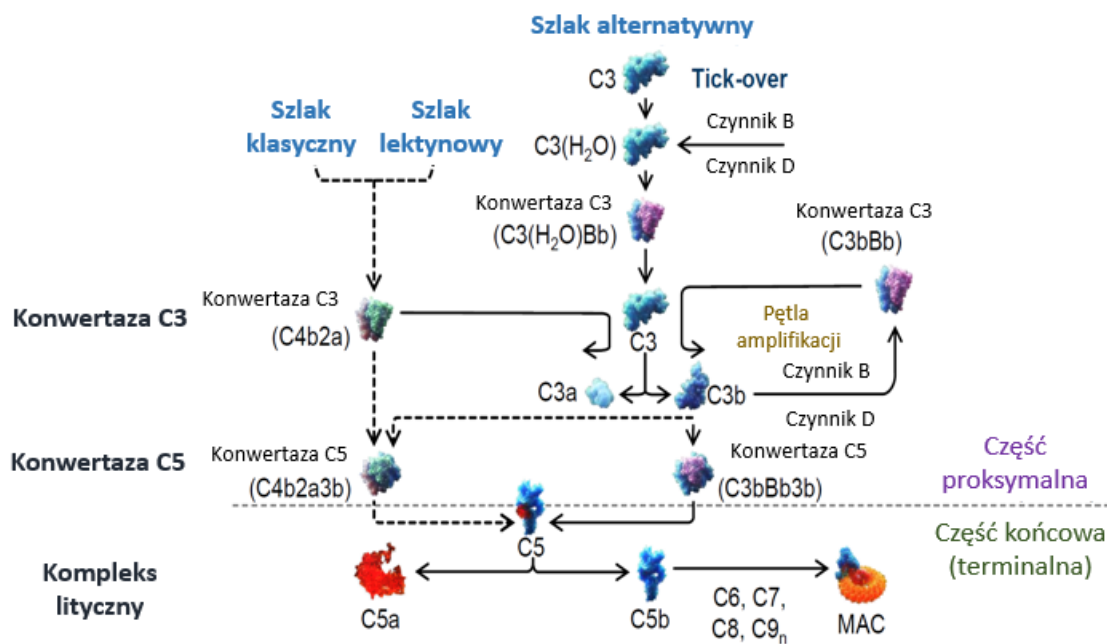
9. ANEKS

9.1. SZCZEGÓLWE INFORMACJE O ETIOLOGII I PATOGENEZIE NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Układ dopełniacza jest aktywowany trzema drogami: klasyczną, lektynową i alternatywną; składa się z ponad 30 białek obecnych w osoczu i/lub na powierzchni komórek, które odgrywają główną rolę we wrodzonej i nabytej odporności. Aktywacja szlaku dopełniacza przez patogeny powoduje ich zniszczenie poprzez utworzenie kompleksu atakującego błonę (ang. *membrane attack complex*, MAC) na powierzchni komórki patogenu (w wyniku lizy komórki) lub poprzez oznaczenie patogenu do zniszczenia przez układ odpornościowy (tj. opsonizację). Ze względu na mutację PIGA obserwowaną w PNH, klony PNH nie wykazują CD55 i CD59 na powierzchni komórek, są podatne na opsonizację lub lizę przez układ dopełniacza [3], [9], [10], [13], [18].

W typowych warunkach fizjologicznych głównym szlakiem aktywnego dopełniacza jest szlak alternatywny [11]. Szlak ten pozostaje stale aktywowany poprzez spontaniczną aktywację (powszechnie określaną jako „*tick-over*”), co przyczynia się do przewlekłej hemolizy za pośrednictwem dopełniacza obserwowanej w PNH [12]. Kiedy konwertazy C3 przekształcają C3 w dwa funkcjonalne fragmenty, C3a i C3b, można aktywować pętlę amplifikacji w szlaku alternatywnym (poprzez utworzenie dodatkowej konwertazy C3 [C3bBb]), co dodatkowo przyczynia się do dodatkowego rozszczepienia C3 na C3a i C3b [10]. Funkcjonalne składniki rozszczepienia C3 mogą wpływać na sposób, w jaki klony PNH są celem w PNH. Po rozszczepieniu C3, C3a działa jako mediator stanu zapalnego, podczas gdy C3b służy jako opsonina zdolna do kowalencyjnego wiązania i znakowania klonów PNH. C3b na znakowanych klonach oddziałuje z konwertazami C3, tworząc nowy kompleks enzymatyczny, konwertazę C5, która rozszczepia C5 na C5a i C5b [10]. Z kolei C5b wraz z innymi składnikami dopełniacza tworzy MAC na powierzchni klonu, co powoduje lizę komórek w krwiobiegu (tj. hemolizę wewnątrznaczyniową). Opsonizacja C3b na klonach PNH może również skutkować fagocytozą w śledzionie lub wątrobie (tj. hemolizą pozanaczyniową), chociaż hemoliza pozanaczyniowa jest widoczna tylko podczas terapii inhibitorem C5 (C5i) [17].

Czynnik B jest ważnym składnikiem szlaku alternatywnego, ponieważ hamowanie czynnika B blokuje aktywność konwertazy C3 szlaku alternatywnego, co skutkuje zmniejszonym rozszczepieniem C3 do C3a i C3b [14], [15]. Jak opisano powyżej, hamowanie rozszczepienia C3 hamowałoby dalsze skutki C3a (zapalenie) i C3b (tworzenie konwertaz C5 i tworzenie MAC) [10]. Zatem oddziaływanie na czynnik B na szlak proksymalny mogłoby skutkować zahamowaniem kaskady terminalnej dopełniacza, aby zahamować tworzenie MAC i zapobiec hemolizie wewnątrznaczyniowej klonów PNH.

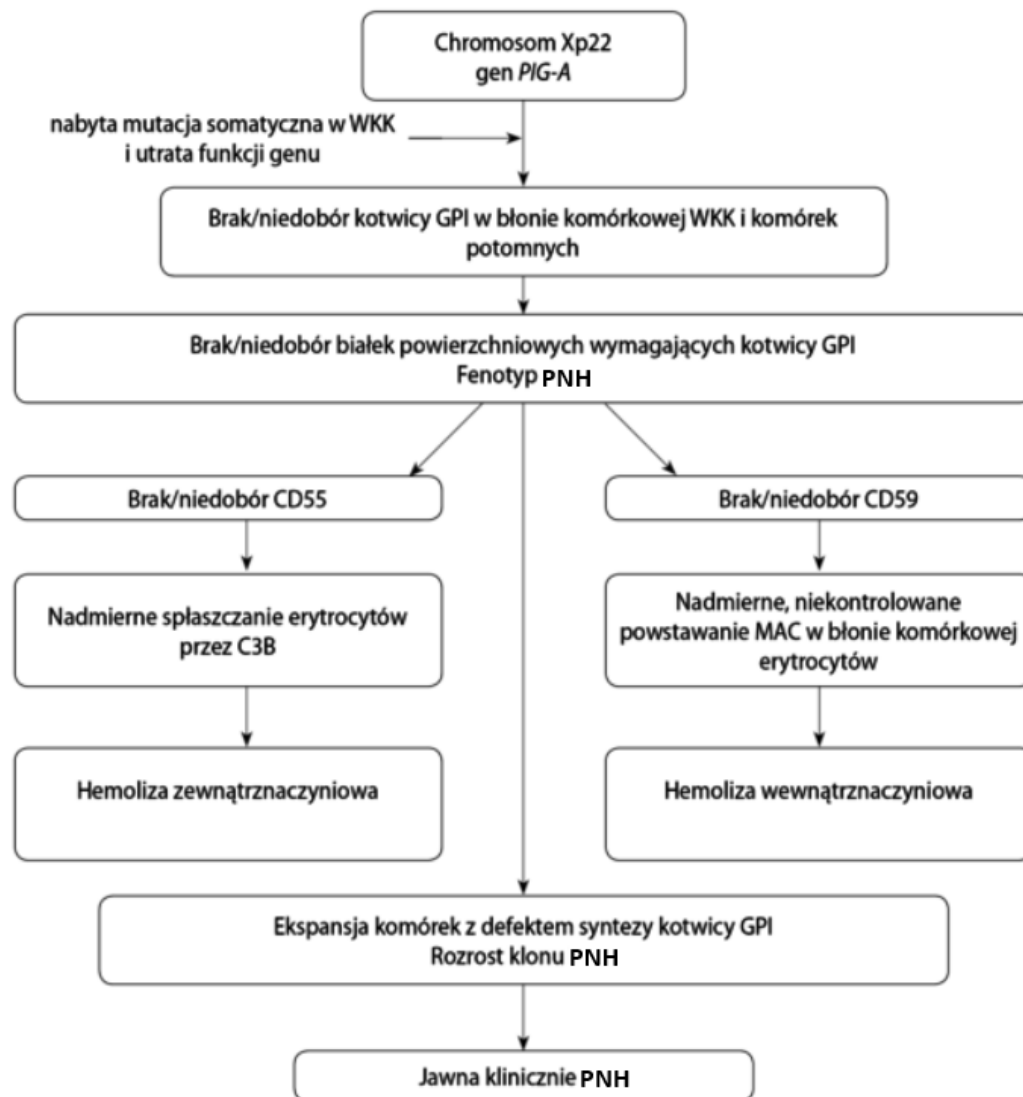


Rysunek 1. Schemat obrazujący działanie układu dopełniacza.

MAC – kompleks atakujący błonę.

Jeśli wzrost zmutowanych krwiotwórczych komórek macierzystych jest szybszy niż prawidłowych, niezmutowanych komórek, a populacja zmutowanych komórek PIGA osiąga pewną proporcję, to występują kliniczne objawy PNH. Jak do tej pory nie wyjaśniono, w jaki sposób zmutowane klony uzyskują przewagę wzrostu nad prawidłowymi komórkami. Postuluje się, że szkodliwa mutacja w PIGA nie jest jedyną determinantą, ale ma kluczowe znaczenie dla PNH [8], [12].

U pacjentów z PNH hemoliza może skutkować uwolnieniem hemoglobiny z czerwonych krwinek, co powoduje anemię i zmniejszenie poziomu tlenu azotu [16].



Rysunek 2. Patogeneza nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) - schemat z referencji [7].

GPI - kotwica glikozylfosfatydyloinozytolowa; MAC – kompleks atakujący błonę; WKK – wielopotencjalna komórka krwi (hematopoetyczna komórka macierzysta).

9.2. SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE ODNOŚNIE REFUNDACJI W POLSCE LEKÓW W TERAPII NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Tabela 16. Wykaz leków modyfikujących przebieg choroby refundowanych w Polsce w rozpoznaniu: D59.5 – nocna napadowa hemoglobinuria (stan na sierpień 2024) [32].

Substancja czynna	Grupa limitowa	Kryteria włączenia do leczenia
Leki refundowane w ramach programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” Kategoria dostępności - bezpłatne		
Ekulizumab	1171.0, Ekulizumab	<p>1) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowowej i co najmniej jeden z poniższych:</p> <p>a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN), <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność nerek, - nadciśnienie płucne, - znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność; b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: <ul style="list-style-type: none"> • zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, <ul style="list-style-type: none"> • zator tętnicy płucnej, • zdarzenia mózgowo-naczyniowe, <ul style="list-style-type: none"> • amputacja, • zawał mięśnia sercowego, • napad przemijającego niedokrwienia, • niestabilna dławica piersiowa, • zakrzepica żyły nerkowej, • zakrzepica żył krezkowych, • zakrzepica żyły wrotnej, <ul style="list-style-type: none"> • zgorzel, • ostre zamknięcia naczyń obwodowych; <p>2) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom – profilaktyka antybiotykowa;</p> <p>3) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;</p> <p>4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.</p>
Rawulizumab	1285.0, Rawulizumab	<p style="text-align: center;">Chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem:</p> <p>1) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowowej i co najmniej jeden z poniższych:</p> <p>a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN),

Substancja czynna	Grupa limitowa	Kryteria włączenia do leczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność nerek, • nadciśnienie płucne lub duszność, • znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność, <ul style="list-style-type: none"> • hemoglobinuria, • bóle brzucha, • niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10g/dL), <ul style="list-style-type: none"> • dysfagia, • zaburzenia erekcji, b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: <ul style="list-style-type: none"> • zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, <ul style="list-style-type: none"> • zator tętnicy płucnej, • zdarzenia mózgowo-naczyniowe, <ul style="list-style-type: none"> • amputacja, • zawał mięśnia sercowego, • napad przemijającego niedokrwienia, • niestabilna dławica piersiowa, • zakrzepica żyły nerkowej, • zakrzepica żył kręzkowych, • zakrzepica żyły wrotnej, <ul style="list-style-type: none"> • zgorzel, • ostre zamknięcia naczyń obwodowych; <p>3) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom – profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia;</p> <p>4) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.</p> <p style="text-align: center;">Chorzy stabilni klinicznie po terapii ekulizumabem: Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek \geq 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej; 3) stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy; 4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) \leq 1,5 górnej granicy normy (GGN); 5) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 7) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.

Substancja czynna	Grupa limitowa	Kryteria włączenia do leczenia
Pegcetakoplan	1286.0, Pegcetakoplan	1) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) obecność niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego; 4) nieobecność niewyleczonego zakażenia wywołanego przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> ; 5) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia), <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> , w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepień – profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia; 6) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.

9.3. SZCZEGÓŁOWE OMÓWIENIE WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ DOTYCZĄCYCH LECZENIA NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Tabela 17. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po 2016 roku, odnoszących się do leczenia pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (stan na sierpień 2024).

Kraj/ Region Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocna napadowa hemoglobinurią		
Międzynarodowy konsensus ekspertów 2024 [33]	<p>Konsensus 13 ekspertów dotyczący postępowania w przypadku farmakodynamicznego przełomu hemolitycznego w leczonej napadowej nocnej hemoglobinurii</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p> <p>W wytycznych wymieniono następujące inhibitory dopełniacza, które mogą być stosowane ogólnie w leczeniu PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - końcowe (tj. inhibitory C5; ekulizumab, rawulizumab); - proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan). <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące dawkowania inhibitorów dopełniacza podczas przełomu hemolitycznego.</p>		
	Obniżenie stężenia hemoglobiny	Stosowany inhibitor dopełniacza	Zalecenie
	≥1,5–<2,5 g/dL	Końcowy (terminalny)	<ul style="list-style-type: none"> - jeśli lek jest na początku przerwy między dawkami (np. w pierwszej połowie przerwy między dawkami) lub jeśli nie powoduje żadnych objawów, należy utrzymać bieżący schemat dawkowania; - w przypadku spóźnienia się z przerwą w dawkowaniu (np. w drugiej połowie przerwy w dawkowaniu) i wystąpienia spłycenia oddechu, bólu w klatce piersiowej lub bólu brzucha, należy skrócić odstępy w dawkowaniu terminalnego inhibitora dopełniacza (tj. podać tę samą dawkę wcześniej); - nie należy dodawać inhibitora proksymalnego, ponieważ obecnie nie ma danych pozwalających określić jego przydatność.
	≥2,5–<4 g/dL	Końcowy (terminalny)	<ul style="list-style-type: none"> - jeżeli nie występują objawy, należy zachować aktualny schemat dawkowania; - w przypadku objawów innych niż spłycenie oddechu, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha, należy rozważyć dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza, jeśli jest to wskazane klinicznie; - w przypadku skrócenia oddechu, bólu w klatce piersiowej lub brzucha i nasilającego się stanu wzmacniającego dopełniacz (ang. <i>complement amplifying condition</i>), należy najpierw spróbować dodać dawkę inhibitora dopełniacza proksymalnego. Jeżeli dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza okazało się nieskuteczne, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza.

Kraj/ Region Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocna napadowa hemoglobinurią		
		Proksymalny	<ul style="list-style-type: none"> - najpierw spróbuj dodać dawkę inhibitora proksymalnego dopełniacza; - jeśli dodanie dawki inhibitora proksymalnego dopełniacza okazało się nieskuteczne, a u pacjenta występuje skrócenie oddechu, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha oraz pogarszający się CAC, należy zastosować terminalny inhibitor dopełniacza
	≥4 g/dL	Końcowy (terminalny)	<ul style="list-style-type: none"> - skróć odstępy między dawkami końcowego inhibitora dopełniacza
		Proksymalny	<ul style="list-style-type: none"> - najpierw spróbuj dodać dawkę inhibitora dopełniacza proksymalnego; - jeżeli dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza okazało się nieskuteczne, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza.
Konsensus ekspertów z Europy Centralnej 2023 [34]	Konsensus ekspertów z Europy Centralnej dotyczący hamowania układu dopełniacza w PNH.		
	<p>Na podstawie wstępnej dyskusji na posiedzeniu rady doradczej przygotowano zalecenia i poddano je przeglądowi w ramach ankiety Delphi mającej na celu sprawdzenie zgodności pomiędzy ekspertami.</p> <p>W wytycznych jako opcje leczenia PNH wymieniono: ekulizumab, rawulizumab i pegcetakoplan. Jako opcja będące ówczasie w fazie badań wymieniono między innymi: iptakopan, danikopan, cemdisiran, rVA576, wermikopan.</p> <p>U pacjentów, u których występują klasyczne objawy PNH wskazujące na wysoką aktywność choroby, niezależnie od historii przetoczeń i ze stężeniem LDH $\geq 1,5$ górnej granicy normy (GGN), zaleca się leczenie inhibitorem C5 [standardowym leczeniem (SOC) ekulizumabem lub rawulizumabem]. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi dawkę i częstotliwość można zwiększyć zgodnie z wytycznymi informacjami o produkcie. Pacjenci ze znacznym klonem PNH (> 50% granulocytów PNH), hemolizą wewnątrznaczyniową (znaczne podwyższenie poziomu LDH $\geq 1,5$ GGN) i odpowiednią rezerwą szpiku kostnego (duża liczba retikulocytów) najprawdopodobniej odniosą korzyść z leczenia inhibitorem C5. Leczenie inhibitorem C5 należy rozważyć nawet w przypadku braku niedokrwistości zależnej od transfuzji. Allo-HCT jest jedyną metodą prowadzącą potencjalnie do wyleczenia, ale nie jest zalecana jako terapia początkowa, z wyjątkiem przypadku PNH związanego z niewydolnością szpiku kostnego. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z PNH i powikłaniami zakrzepowymi. Ze względu na ryzyko zachorowalności i śmiertelności związanej z przeszczepieniem allo-HCT należy rozważyć jedynie w wybranych grupach pacjentów, takich jak pacjenci oporni na profilaktykę przeciwzakrzepową i leczenie inhibitorami C5 oraz pacjenci z PNH/anemia aplastyczną i PNH/zespołem mielodysplastycznym, ze znaczną niewydolnością szpiku kostnego.</p> <p>U pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego, u których występuje znaczny rozmiar klonu PNH i aktywna hemoliza, zaleca się leczenie inhibitorem C5 (standard terapii).</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące zmiany terapii inhibitorem C5 na C3 w specjalnych populacjach pacjentów z PNH.</p>		
Specyficzna subpopulacja pacjentów z PNH	Rekomendacja		Poziom zgodności ekspertów
Pacjenci z przełomową hemolizą	- rozważ badanie kliniczne, jeśli jest dostępne;		11 (100%)

Kraj/ Region Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocna napadowa hemoglobinurią		
	<p>wewnątrznaczyniową podczas regularnego leczenia inhibitorem C5 przez ≥ 3 miesiące</p>	<p>- w przypadku nawrotu farmakokinetycznego przełomu hemolitycznego (zwykle u 10,0–15,0% pacjentów) rozważyć badanie kliniczne; alternatywnie zwiększyć dawkę ekulizumabu do 1200 mg lub zmniejszyć odstęp między dawkami do 10 dni; - alternatywnie zmienić leczenia na rawulizumab; - alternatywnie zmienić leczenia na pegcetakoplan; - w przypadku sporadycznej farmakodynamicznej przełomowej hemolizy nie należy zmieniać terapii.</p>	
	<p>Pacjenci z klinicznie istotną hemolizą pozanaczyniową zależną od C3, leczeni inhibitorem C5 przez ≥ 3 miesiące</p>	<p>- rozważ badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - alternatywnie zmienić leczenia na pegcetakoplan.</p>	<p>11 (100%)</p>
	<p>Pacjenci z niesprowokowanym zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym podczas stosowania inhibitora C5 przez ≥ 3 miesiące (rzadkie zdarzenie)</p>	<p>- rozważ badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - rozważyć wtórną profilaktykę zakrzepicy z antykoagulantami, chyba że jest to przeciwwskazane; - alternatywnie przejść na pegcetakoplan i leczyć antykoagulantami; zdecydowanie rozważ zmianę leczenia, jeśli podczas leczenia profilaktycznego wystąpi zdarzenie zakrzepowo-zatorowe. Uwaga: wszystkich pacjentów należy zbadać pod kątem dodatkowych markerów zakrzepicy</p>	<p>11 (100%)</p>
	<p>Pacjenci ze znacznym zmęczeniem i obniżoną jakością życia pomimo leczenia inhibitorem C5 przez ≥ 3 miesiące</p>	<p>- rozważ badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - przejrzyj markery hemolizy i zmień terapię na pegcetakoplan. Uwaga: wszystkich pacjentów należy oceniać pod kątem poziomu hemoglobiny</p>	<p>9 (72%)</p>
	<p>Pacjenci z PNH i rzadkimi polimorfizmami C5 (głównie pochodzenia japońskiego) niereagujący na hamowanie C5</p>	<p>- rozważ badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - zmień terapię na pegcetakoplan</p>	<p>11 (100%)</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Hematologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2023 [17] Kraj: Niemcy</p>	<p>Wytyczne dotyczące między innymi diagnostyki i leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii opracowane przez Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p> <p>Terapie wspomagające w leczeniu PNH: - przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych; - suplementację: kwasem foliowym, ewentualnie witaminą B12, kontrolowaną suplementację żelazem; - wczesną i konsekwentną antybiotykoterapię w przypadku wystąpienia zakażeń bakteryjnych;</p>		

Kraj/ Region Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocna napadowa hemoglobinurią
	<p>- wystarczające nawodnienie w kontekście krytycznej hemolizy; - terapie przeciwzakrzepową; - terapię immunosupresyjną.</p> <p>Wytyczne wskazują na rolę allo-HSCT w przypadku PNH współistniejącej z ciężką niedokrwistością aplastyczną, jako terapię leczniczą. Jednak przeszczep ten wiąże się ze znacznym obciążeniem i śmiertelnością, a długoterminowe przeżycie wynosi zaledwie 50% - 60%.</p> <p><u>Hamowanie składowej C5 dopełniacza</u></p> <p>- humanizowane przeciwciała monoklonalne, ekulizumab lub rawulizumab wiążą czynnik C5 dopełniacza, zapobiegają jego rozszczepieniu na fragmenty C5a i C5b, a tym samym blokują późniejsze tworzenie końcowego kompleksu dopełniacza; - w przypadku leczenia tymi lekami konieczne jest jednoczesne szczepienie przeciwko meningokokom;</p> <p>- ekulizumab należy stosować przede wszystkim w przypadku powikłań, takich jak konieczność przetoczeń krwi z powodu hemolizy, po wystąpieniu zdarzeń zakrzepowozatorowych, niewydolności nerek związanej z PNH i innych poważnych objawów związanych z PNH</p> <p>- rawulizumab został w 2019 roku zarejestrowany do leczenia pacjentów PNH, hemolizą i: --- jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; --- u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.</p> <p><u>Inhibitory składnika dopełniacza C3 lub jego wzmacniacze</u></p> <p>- pegcetakoplan jest bezpośrednim inhibitorem C3 i C3b; - w badaniu III fazy był wyraźnie lepszy od ekulizumabu u pacjentów z PNH z objawami hemolizy mierzonymi na podstawie istotnej retikulocytozy, którzy mieli niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10,5 g/dL) w trakcie leczenia ekulizumabem. Pegcetakoplan okazał się lepszy w zakresie poprawy niedokrwistości, braku przetoczeń, a także w odniesieniu do jakości życia pacjentów;</p> <p>- EMA zarejestrowała pegcetakoplan do stosowania u pacjentów, którzy byli leczeni inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 3 miesiące i mieli objawową niedokrwistość, która rozwinęła się z powodu hemolizy pozanaczyniowej. Kryteria rozpoznania hemolizy pozanaczyniowej podczas aktywnej blokady C5 opierają się na widocznej retikulocytozie, tylko nieznacznie podwyższonym poziomie LDH ($\leq 1,5$-krotność górnej granicy normy) oraz wzroście bilirubiny. Należy jednak wykluczyć nowo powstałą niewydolność szpiku.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania iptakopanu w leczeniu PNH.</p>
<p>Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHHTC) 2021 [37]</p> <p>Kraj: Brazylia</p>	<p>Konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii opracowany przez brazylijskie Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p> <p>Opcje leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii obejmują: - leczenie wspomagające; - allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; - blokadę dopełniacza przez stosowanie inhibitora C5 - ekulizumabu.</p> <p><u>Do terapii ekulizumabem kwalifikowani są pacjenci z hemolizą (LDH $\geq 1,5$ ULN), z objawami choroby i spełniający poniższe kryteria:</u> - Hb <7 g/dL lub Hb <10 g/dL, stwierdzone w co najmniej dwóch niezależnych pomiarach u pacjentów z objawami ze strony układu sercowego</p>

Kraj/ Region Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocna napadowa hemoglobinurią
	<p>- zakrzepica związana z PNH; - powikłania hemolizy: niewydolność nerek, nadciśnienie płucne; - ból podbrzusza i/lub dysfagia i/lub zaburzenia erekcji; - ciąża, zwłaszcza u pacjentek z komplikacjami ciążowymi w wywiadzie.</p> <p>Należy podkreślić, że powyższe kryteria są wystarczające, aby rozważyć włączenie terapii ekulizumabem niezależnie od konieczności wykonania transfuzji, ani od wielkości klonu PNH (pomimo, iż wiadomo, że wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia hemolizy wewnątrznaczyniowej występuje u pacjentów z dużym odsetkiem klonu PNH [$>50\%$]).</p> <p>Postępowanie w różnych postaciach PNH: - klasyczna: ekulizumab; - PNH w kontekście innych pierwotnych zaburzeń szpiku kostnego: ekulizumab może przynieść korzyści; - subkliniczna: brak specyficznej terapii, leczenie zależne od nasilenia niewydolności szpiku kostnego.</p> <p>Rawulizumab - podobna skuteczność i bezpieczeństwo do ekulizumabu, dłuższy biologiczny okres półtrwania, i rzadsze podawanie (co 8 tygodni).</p> <p>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania iptakopanu w leczeniu PNH.</p>
<p>Devos 2018 [35] Kraj: Belgia</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia PNH opracowane przez panel 8 belgijskich ekspertów</p> <p><i>Sila rekomendacji:</i> A: rekomendacja powstała w oparciu o spójne dowody wysokiej jakości B: rekomendacja powstała w oparciu o niespójne dowody niższej jakości.</p> <p>Allo-HSCT jest jedyną opcją terapeutyczną prowadzącą potencjalnie do wyleczenia PNH.</p> <p>W przeszłości leczenie PNH polegało głównie na stosowaniu środków wspomagających, obejmujących transfuzję czerwonych krwinek, suplementację kwasu foliowego, androgeny i podawanie kortykosteroidów. Jednak długotrwałe skutki uboczne (np. kortykosteroidów) i słaba skuteczność ograniczają ich stosowanie.</p> <p>Terapia ekulizumabem – rewolucja w leczeniu PNH: - dawka indukcyjna 600 mg jest podawana dożylnie co 7 dni czterokrotnie, następnie dawka podtrzymująca 900 mg wymaga podawania 900 mg ekulizumabu co 14 dni (poziom rekomendacji A); - pacjenci z dużym odsetkiem klonu PNH ($>50\%$ granulocytów PNH i $>10\%$ erytrocytów PNH) w połączeniu ze wzrostem stężenia LDH (wskaźnik hemolizy wewnątrzmięśniowej) i dużą liczbą retikulocytów (wskaźnik właściwej rezerwy szpikowej) powinni skorzystać z terapii ekulizumabem. Leczenie początkowe ekulizumabem pacjentów z poważnymi objawami PNH można rozważyć nawet u pacjentów, u których nie wystąpiła anemia zależna od transfuzji (poziom rekomendacji B).</p> <p>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania iptakopanu w leczeniu PNH.</p>
<p>Canadian PNH Network (CPNHN) 2018 [36]</p>	<p>Wytyczne w zakresie diagnostyki oraz leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii kanadyjskiej Canadian PNH Network i przegląd krajowego rejestru</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

Kraj/ Region Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane postępowanie w leczeniu pacjentów z mocna napadowa hemoglobinurią
<p>Kraj: Kanada</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące terapii ekulizumabem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapię ekulizumabem należy rozpocząć u pacjentów z cPNH leukocytów >10%, ze znaczącą hemolizą wewnątrznaczyniową i objawową niedokrwistością, zakrzepicą, niewydolnością nerek, niewydolnością lub nadciśnieniem płucnym, bólem brzucha lub dysfagią wymagającymi przyjęcia lub analgezji opioidowej; - terapię ekulizumabem należy rozważyć u pacjentów z cPNH leukocytów >10%, ze znaczącą hemolizą wewnątrznaczyniową, którzy odczuwają zmęczenie uniemożliwiające działanie oraz u pacjentek w ciąży; <ul style="list-style-type: none"> - ekulizumab i terapia immunosupresyjna powinny być stosowane jednocześnie w sytuacjach, w których obie terapie są wskazane; - w przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego należy monitorować przyczynę i okoliczności jego wystąpienia. W pojedynczych przypadkach nie będzie potrzebna zmiana dawkowania ekulizumabu; standardowo, zaleca się zwiększyć dawkę ekulizumabu lub skrócić czas pomiędzy infuzjami; - terapia ekulizumabem powinna być kontynuowana w trakcie ciąży po rozważeniu ryzyka i korzyści, z uwagi na fakt, iż objawy PNH zwykle nasilają się w trakcie ciąży i aktualne dowody naukowe nie wskazują jasne ryzyko dla noworodków. Należy monitorować pacjentki ciężarne, szczególnie po zakończeniu pierwszego semestru, jako że ponad połowa pacjentek wymaga zwiększenia dawki lub częstości podawania ekulizumabu. <p>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania iptakopanu w leczeniu PNH.</p>
<p>PNH Education and Study Group (PESG) 2016 [38]</p> <p>Kraj: Turcja</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki, obserwacji i leczenia wydane przez PNH Education and Study Group</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</u></p> <p><u>Leczenie PNH obejmuje trzy aspekty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie wspomagające – transfuzje krwi/koncentratu krwinek czerwonych, suplementacje kwasu foliowego czy witaminy B12, żelaza, stosowanie kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, preparaty przeciwzakrzepowe; <ul style="list-style-type: none"> - leczenie modyfikujące przebieg choroby - ekulizumab; - terapie prowadzące potencjalnie do wyleczenia - allo-HSCT. <p>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania iptakopanu w leczeniu PNH.</p>

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

9.4. CHARAKTERYSTYKA PRODUKU LECZNICZEGO FABHALTA® (INTERWENCJA WNIOSKOWANA)

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla interwencji wnioskowanej – FABHALTA® (iptakopan).

Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego FABHALTA®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde) [2] Interwencja wnioskowana
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza, kod ATC: L04AJ08.
Mechanizm działania	<p>Iptakopan jest inhibitorem proksymalnego etapu aktywacji dopełniacza, którego działanie ukierunkowane jest na czynnik B (ang. <i>Factor B</i>, FB) w celu selektywnego zahamowania alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. Zahamowanie FB w alternatywnej drodze kaskady aktywacji dopełniacza zapobiega aktywacji konwertazy C3, a następnie powstawaniu konwertazy C5 w celu kontrolowania zarówno hemolizy pozanaczyniowej (ang. <i>extravascular haemolysis</i>, EVH) zachodzącej za pośrednictwem C3, jak i hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. <i>intravascular haemolysis</i>, IVH) związanej z końcową fazą aktywacji dopełniacza.</p> <p style="text-align: center;"><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Początek hamowania alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza, mierzony przy użyciu testu <i>ex vivo</i> alternatywnej drogi aktywacji, poziomu Bb (fragmentu b Czynnika B) i stężenia C5b-9 w osoczu następował po ≤2 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki iptakopanu u zdrowych ochotników.</p> <p>Porównywalne działanie iptakopanu obserwowano u pacjentów z PNH z wcześniejszą ekspozycją na przeciwciała anti-C5 oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych.</p> <p>U wcześniej nieleczonych pacjentów z PNH iptakopan w dawce 200 mg dwa razy na dobę zmniejszał aktywność LDH o >60% względem wartości początkowych po 12 tygodniach i efekt ten utrzymywał się do końca badania.</p>
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy FABHALTA jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. <i>paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> , PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna.
Dawkowanie i sposób podania	<p style="text-align: center;">Zalecana dawka wynosi 200 mg doustnie dwa razy na dobę.</p> <p>Osoby z fachowego personelu medycznego powinny pouczyć pacjentów z PNH o istotnym znaczeniu przestrzegania schematu dawkowania, aby zminimalizować ryzyko hemolizy.</p> <p>W przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek, należy doradzić pacjentowi, by jak najszybciej przyjął jedną dawkę (nawet jeśli do przyjęcia kolejnej dawki według planu pozostało niewiele czasu), a następnie by powrócił do ustalonego schematu dawkowania. Pacjentów, u których doszło do pominięcia kilku kolejnych dawek należy kontrolować pod kątem potencjalnych przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.</p> <p>PNH jest chorobą wymagającą przewlekłego leczenia. Nie zaleca się przerywania przyjmowania tego produktu leczniczego, chyba że wystąpią wskazania kliniczne.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci zmieniający leczenie z przeciwciał anti-C5 (ekulizumab, rawulizumab) lub innych terapii stosowanych w PNH na iptakopan</u></p> <p style="text-align: center;">Aby zmniejszyć potencjalne ryzyko hemolizy w wyniku nagłego zakończenia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu podawanie iptakopanu należy rozpocząć nie później niż po upływie 1 tygodnia od przyjęcia ostatniej dawki ekulizumabu. • U pacjentów zmieniających leczenie z rawulizumabu podawanie iptakopanu należy rozpocząć nie później niż po upływie 6 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki rawulizumabu. <p style="text-align: center;">Nie badano zmiany leczenia z inhibitorów układu dopełniacza innych niż ekulizumab i rawulizumab.</p>

Cecha	<p style="text-align: center;">Nazwa handlowa (substancja czynna) FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde) [2] Interwencja wnioskowana</p>
	<p style="text-align: center;"><u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p style="text-align: center;">Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>, eGFR] pomiędzy 60 a <90 ml/min) lub umiarkowanymi (eGFR pomiędzy 30 a <60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych nie są obecnie dostępne i nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Stosowanie iptakopanu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh). Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p style="text-align: center;">Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego FABHALTA u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u> Podanie doustne.</p> <p style="text-align: center;">Ten produkt leczniczy może być przyjmowany z pokarmem lub bez pokarmu.</p>
Postać farmaceutyczna	<p style="text-align: center;">Każda kapsułka zawiera iptakopanu chlorowodurek jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg iptakopanu. Kapsułka, twarda (kapsułka)</p> <p>Bładożółta, nieprzejrzysta kapsułka twarda w rozmiarze 0 (21,2 do 22,2 mm) z napisem „LNP200” na korpusie i „NVR” na wieczku kapsułki, zawierająca proszek w kolorze białym lub prawie białym do bladofioletowo-różowego.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • Pacjenci bez aktualnego szczepienia przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i>, chyba że ryzyko opóźnienia leczenia przewyższa ryzyko wystąpienia zakażenia tymi bakteriami otoczkowymi. • Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu B, w chwili rozpoczęcia leczenia.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;"><u>Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe</u></p> <p>Stosowanie inhibitorów układu dopełniacza, takich jak iptakopan, może predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu lub powodujących zgon zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym <i>Neisseria meningitidis</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Zaleca się zaszczepienie pacjentów przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> 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</p>

Cecha	<p style="text-align: center;">Nazwa handlowa (substancja czynna) FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde) [2] Interwencja wnioskowana</p>
	<p>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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Laboratoryjna kontrola PNH</u></p> <p>Pacjentów z PNH otrzymujących iptakopan należy regularnie kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy, w tym oznaczać aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>, LDH).</p> <p style="text-align: center;"><u>Kontrola objawów PNH po zakończeniu leczenia</u></p> <p>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. <i>major adverse vascular events</i>, MAVE), w tym zakrzepica żył lub tętnic. Jeśli zakończenie leczenia jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii.</p> <p>Jeśli po odstawieniu iptakopanu wystąpi hemoliza, należy rozważyć wznowienie leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p>Jednoczesne stosowanie iptakopanu z silnymi induktorami CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP i OATP1B1/3 nie było badane klinicznie; dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z powodu możliwego zmniejszenia skuteczności iptakopanu. Jeśli do jednoczesnego podawania nie można wybrać innych produktów leczniczych, pacjentów należy kontrolować pod kątem potencjalnych przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Materiały edukacyjne</u></p> <p>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.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p style="text-align: center;"><u>Wpływ innych produktów leczniczych na iptakopan</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Silne induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP i OATP1B1/3</u></p> <p>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 iptakopaniem nie jest zalecane z uwagi na możliwość zmniejszenia skuteczności iptakopanu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wpływ iptakopanu na inne produkty lecznicze</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Substraty CYP3A4</u></p> <p>Dane z badań <i>in vitro</i> 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).</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	FABHALTA® (iptakopan, kapsułki twarde) [2] Interwencja wnioskowana
	<u>Substraty CYP2C8</u> Dane z badań <i>in vitro</i> 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.
Działania niepożądane	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%). Szczegóły znajdują się w ChPL.
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/24/1802/001-003
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	17 maja 2024
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę.

9.5. CHARAKTERYSTYKI PRODUKÓW LECZNICZYCH STANOWIĄCYCH KOMPARATORY DLA INTERWENCJI WNISKOWANEJ

W tabelach poniżej zestawiono informacje z ChPL dla komparatorów dla interencji wniskowanej (refundowanych technologii opcjonalnych) – pegcetakoplanu, ekulizumabu i rawulizumabu.

Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris® i Ultomiris®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna selektywne leki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AJ01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA43.
Mechanizm działania	<p>Ekulizumab, substancja czynna produktu Soliris, jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p> <p>U pacjentów z PNH niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do hemolizy wewnątrznaczyniowej wywołanej przez dopełniacz jest blokowana przez leczenie produktem Soliris. U większości pacjentów z PNH stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 35 mikrogramów/ml wystarcza do właściwie całkowitego uniknięcia hemolizy wewnątrznaczyniowej wskutek aktywacji końcowej fazy dopełniacza.</p> <p>U pacjentów z PNH długotrwałe podawanie produktu Soliris powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie działania hemolitycznego wywołanego przez aktywację dopełniacza. U pacjentów z aHUS niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do wywołanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii jest blokowana w wyniku stosowania produktu Soliris.</p> <p>U wszystkich pacjentów podawanie produktu Soliris zgodnie z zaleceniami, powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U wszystkich pacjentów z aHUS stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 50-100 mikrogramów/ml jest wystarczające do zasadniczo całkowitego zablokowania aktywacji końcowej fazy dopełniacza.</p>	<p>Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG 2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. membrane attack complex, MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
	U pacjentów z aHUS długotrwałe podawanie produktu Soliris powodowało szybkie i trwałe złagodzenie zakrzepowej mikroangiopatii wywołanej przez dopełniacz.	
Wskazania do stosowania	<p>Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń; - atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome); - oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG, ang. generalised myasthenia gravis) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. acetylcholine receptor); <p>Soliris jest wskazany w leczeniu dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorder) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. aquaporin-4) w przypadku rzutowego przebiegu choroby 	<p><u>Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; - u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy. <p><u>Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical haemolytic uremic syndrome, aHUS)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 10 kg z aHUS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.</p> <p><u>Uogólniona miastenia (ang. generalised myasthenia gravis, gMG)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholininy (ang. anti-acetylcholine receptor, AChR).</p> <p><u>Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. aquaporin-4, AQP4).</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Soliris musi być podawany przez personel medyczny, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.</p> <p>U pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje podawane w placówce medycznej, można rozważyć podawanie wlewu w warunkach domowych. Decyzję o wykonywaniu infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i</p>	<p>Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.</p> <p style="text-align: center;">Dawkowanie <u>Dorośli pacjenci z PNH, aHUS, gMG lub NMOSD</u></p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
	<p>zalecenia lekarza prowadzącego. Infuzje w warunkach domowych powinien prowadzić wykwalifikowany personel medyczny.</p> <p>Dawkowanie Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH) u osób dorosłych Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut \pm 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut \pm 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut \pm 10 minut) co 14 \pm 2 dni. <p>Dzieci i młodzież z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG Dzieci i młodzież z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG o masie ciała ≥ 40 kg są leczone zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych. U dzieci i młodzieży z PNH, aHUS lub oporną na leczenie gMG o masie ciała poniżej 40 kg oraz dawkowanie w innych wskazaniach znajduje się w ChPL [61].</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku Soliris można podawać pacjentom w wieku 65 lat i starszym. Dostępne dane nie wskazują na to, aby w leczeniu osób w podeszłym wieku konieczne były szczególne środki ostrożności, choć doświadczenie ze stosowaniem produktu Soliris w tej populacji pacjentów jest wciąż ograniczone.</p> <p>Niewydolność nerek Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością nerek.</p> <p>Niewydolność wątroby Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Soliris u pacjentów z niewydolnością wątroby.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Soliris u dzieci w wieku poniżej 6 lat z oporną na leczenie gMG. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Soliris u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z NMOSED.</p>	<p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta, w sposób przedstawiony w Tabeli 1. U dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Dozwolone są sporadyczne odstępstwa od schematu dawkowania o ± 7 dni względem zaplanowanego dnia infuzji (z wyjątkiem pierwszej dawki podtrzymującej rawulizumabu), lecz kolejna dawka powinna zostać podana zgodnie z pierwotnym schematem.</p> <p>Dzieci i młodzież o masie ciała od ≥ 10 kg do <40 kg Dawki zależne od masy ciała i odstępy między dawkami stosowane u dzieci i młodzieży o masie ciała od ≥ 10 kg do <40 kg przedstawiono w ChPL. U pacjentów zmieniających leczenie ekulizumabem na leczenie rawulizumabem dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać 2 tygodnie po ostatnim wlewie ekulizumabu, a następnie podawać dawki podtrzymujące zgodnie ze schematem dawkowania opartym na masie ciała, rozpoczynając 2 tygodnie po podaniu dawki nasycającej.</p> <p>Dawkowanie w oparciu o masę ciała u dzieci i dorosłych, oraz dotyczące rozpoczynania leczenia u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub którzy przechodzą z leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych znajdują się w ChPL [62].</p> <p>Osoby w podeszłym wieku Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z PNH, aHUS, gMG lub NMOSED w wieku 65 lat i powyżej. Nie ma danych wskazujących na konieczność stosowania specjalnych środków ostrożności w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku, jednak doświadczenie ze stosowania rawulizumabu w badaniach klinicznych w grupie pacjentów w podeszłym wieku z PNH, aHUS lub NMOSED jest ograniczone.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rawulizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby,</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Nie należy podawać leku we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). Produkt Soliris należy podawać jedynie w infuzji dożylnej, zgodnie z poniższym opisem.</p> <p>Rozcieńczony roztwór produktu Soliris należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) w przypadku dorosłych pacjentów oraz 1–4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńzonego roztworu produktu Soliris przed światłem podczas podawania go pacjentowi. Pacjenta należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylnej. W razie wystąpienia działania niepożądanego podczas podawania produktu Soliris, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylnej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych oraz czterech godzin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infuzji w warunkach domowych są ograniczone. Dlatego zaleca się zastosowanie dodatkowych środków ostrożności, takich jak dostępność do możliwości doraźnego leczenia reakcji na wlew lub reakcji anafilaktycznej.</p>	<p>jednak dane farmakokinetyczne sugerują brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzieży</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS o masie ciała poniżej 10 kg. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rawulizumabu u dzieci i młodzieży z gMG ani NMOSD. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Wyłącznie do infuzji dożylnej. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie jest przeznaczony do podania podskórnego. Produkt leczniczy należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 µm i nie należy go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Nie mieszać produktu leczniczego Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z produktami leczniczymi Ultomiris 300 mg/3 ml lub 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Ultomiris koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostarczany w fiolkach o pojemności 3 ml i 11 ml (100 mg/ml) i konieczne jest jego rozcieńczenie do końcowego stężenia 50 mg/ml. Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ultomiris należy podawać drogą infuzji dożylnej za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Minimalny czas infuzji wynosi od 0,17 do 1,3 godziny (od 10 do 75 minut) w zależności od masy ciała</p>
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny roztwór o pH 7,0.	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty roztwór, bezbarwny do żółtawego, o pH 7,4. Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty do przejrzystego roztwór o lekko białawym zabarwieniu i pH 7,0.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Soliris u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> - z niewyleczonym zakażeniem <i>Neisseria meningitidis</i>, - którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> (o ile nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu). 	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - pacjenci z niewyleczonym zakażeniem <i>Neisseria meningitidis</i> w momencie rozpoczęcia leczenia; - pacjenci niemający aktualnego szczepienia przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>, chyba że będą otrzymywać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Nie przypuszcza się, aby Soliris miał wpływ na aplastyczną składową niedokrwistości u pacjentów z PNH.</p> <p><u>Zakażenia meningokokowe</u></p> <p>Ze względu na mechanizm działania, stosowanie produktu Soliris zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwóinkami zapalenia opon mózgowych (Neisseria meningitidis). Może wystąpić zakażenie meningokokami jakiegokolwiek grupy serologicznej. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia, każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniu meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y i W 135. Zalecana jest także szczepionka przeciwko grupie serologicznej B, jeśli jest dostępna. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych. Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy zwrócić uwagę na oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U pacjentów leczonych produktem Soliris notowano przypadki ciężkiego lub śmiertelnego zakażenia meningokokowego. Posocznica jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych produktem Soliris. Każdego pacjenta należy obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokami; jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o tych</p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Ciężkie zakażenie meningokokowe</u></p> <p>Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocznicę meningokokową (wywołane przez Neisseria meningitidis).</p> <p>Możliwe jest wystąpienie choroby meningokokowej wywołanej przez dowolną grupę serologiczną. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie rawulizumabem wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu zaszczepienia przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiednie antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli są dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni lub ponownie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek. Jeśli u pacjenta dokonywana jest zmiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić, czy pacjent ma aktualne szczepienie przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek.</p> <p>Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p> <p>U pacjentów leczonych rawulizumabem i u pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a także o konieczności podjęcia działań celem niezwłocznego otrzymania pomocy</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
	<p>objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu Soliris i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania (ich opis można znaleźć w Ulotce dołączonej do opakowania).</p> <p><u>Inne zakażenia układu</u></p> <p>Ze względu na mechanizm działania leku, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Soliris pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. U pacjentów może występować zwiększona podatność na zakażenia, zwłaszcza na infekcje spowodowane przez bakterie z rodzaju Neisseria i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju Neisseria (innymi niż Neisseria meningitidis), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe.</p> <p>Pacjentowi należy udostępnić informacje znajdujące się w Ulotce dołączonej do opakowania w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych poważnych zakażeniach i ich objawach podmiotowych i przedmiotowych. Lekarz powinien poinformować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.</p> <p><u>Reakcje na infuzję dożylną</u></p> <p>Podanie produktu Soliris może wywołać reakcje na infuzję lub odczyn immunologiczne, które mogą powodować alergię lub reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne). W badaniach klinicznych u 1 (0,9%) pacjenta z oporną na leczenie gMG wystąpiła reakcja na infuzję dożylną, która spowodowała konieczność przerwania podawania produktu Soliris. U żadnego pacjenta pediatrycznego z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG lub NMOSD nie wystąpiły reakcje na infuzję dożylną, które powodowałyby konieczność przerwania podawania produktu Soliris. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną, należy przerwać podawanie produktu Soliris i zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Immunogenność</u></p> <p>Niezbyt często, we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących pacjentów leczonych produktem Soliris obserwowano pojawianie się przeciwciał. W badaniach kontrolowanych placebo dotyczących PNH stwierdzano pojawienie się niewielkiej ilości przeciwciał, z częstością (3,4%) zbliżoną do obserwowanej w przypadku placebo (4,8%). U 3 na 100 (3%) pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris wykryto przeciwciała specyficzne względem produktu Soliris, wykorzystując oznaczenia metodą mostkowania ECL. U 1 na 100 (1%) pacjentów z aHUS stwierdzono słabo pozytywny wynik badań na obecność przeciwciał neutralizujących. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym</p>	<p>lekarskiej. Lekarz powinien wręczyć pacjentowi broszurę dla pacjenta oraz kartę bezpieczeństwa pacjenta.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami wyzwalanymi przez dopełniacz, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej. Dlatego po wykonaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów chorobowych.</p> <p>Pacjenci w wieku poniżej 18 lat muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie Haemophilus influenzae i pneumokoki, przy czym w każdej grupie wiekowej należy się ściśle stosować do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.</p> <p><u>Inne zakażenia układu</u></p> <p>Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju Neisseria i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju Neisseria (innymi niż Neisseria meningitidis), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe. Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce dla pacjenta w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach przedmiotowych i podmiotowych. Lekarze powinni informować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją</u></p> <p>Podanie rawulizumabu może wywołać ogólnoustrojowe reakcje związane z infuzją oraz reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. W przypadku ogólnoustrojowych reakcji związanych z infuzją, jeżeli dojdzie do wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego, należy przerwać podawanie rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające.</p> <p><u>Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH</u></p> <p>Jeśli pacjent z PNH przerwie leczenie rawulizumabem, należy go ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
	<p>opornej na leczenie gMG u żadnego (0/62) z pacjentów otrzymujących produkt Soliris nie stwierdzono odpowiedzi w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwekowych w ciągu 26 tygodni aktywnego leczenia, natomiast w badaniu przedłużonym dotyczącym opornej na leczenie gMG ogółem u 3 na 117 (2,6%) pacjentów stwierdzono dodatni wynik na obecność ADA w czasie dowolnej wizyty po ocenie wyjściowej. Dodatkowo wyniki oznaczeń ADA wydawały się mieć charakter przemijający, gdyż nie obserwowano dodatnich mian w czasie kolejnych wizyt, a u pacjentów tych nie stwierdzono wyników klinicznych sugerujących wpływ dodatnich mian ADA. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym NMOSD u 2 na 95 (2,1%) pacjentów leczonych produktem Soliris stwierdzono odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwekowych po rozpoczęciu badania. U obu pacjentów wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był ujemny. Próbkę z dodatnim wynikiem na obecność ADA charakteryzowały się niskim mianem, a wynik dodatni miał charakter przemijający. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczepienia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Soliris zaleca się rozpoczęcie immunizacji pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji. Ponadto każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniom meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y i W 135. Zalecana jest także szczepionka przeciwko grupie serologicznej B, jeśli jest dostępna (patrz: Zakażenia meningokokowe). Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko Haemophilus influenzae i przeciwko zakażeniom pneumokokami, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle stosować się do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.</p> <p>Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza</p>	<p>hemolizy wewnątrznaczyniowej, rozpoznawanej na podstawie zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH) w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia wzroku. Każdego pacjenta przerywającego leczenie rawulizumabem należy monitorować przez co najmniej 16 tygodni, aby umożliwić wykrycie hemolizy i innych reakcji. Jeśli po przerwaniu leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy, w tym zwiększona aktywność LDH, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia rawulizumabem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zmiana leczenia ekulizumabem na leczenie rawulizumabem</u></p> <p>U pacjentów z gMG, którzy nie wykazują odpowiedzi na zatwierdzony schemat dawkowania ekulizumabu, leczenie rawulizumabem nie jest zalecane.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu w 72 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.</p> <p>Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy zawiera 2,65 g sodu w 720 ml w przypadku dawki maksymalnej, co odpowiada 133% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
	<p>(PNH), mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS), zaostrzenie MG (oporna na leczenie gMG) lub rzut choroby (NMOSD). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych.</p> <p><u>Stosowanie leków przeciwzakrzepowych</u> Leczenie produktem Soliris nie powinno mieć wpływu na stosowanie leków przeciwzakrzepowych. Terapie z zastosowaniem leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej</p> <p><u>Oporna na leczenie gMG</u> W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej konieczne jest ścisłe monitorowanie pacjentów pod kątem objawów zaostrzenia choroby. Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia leków immunosupresyjnych należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwego rzutu NMOSD.</p> <p><u>Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH</u> Należy obserwować, czy u pacjentów z PNH nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym kontrolować aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. U pacjentów z PNH leczonych produktem Soliris należy kontrolować wystąpienie hemolizy wewnątrznaczyniowej, mierząc aktywność LDH. Może być również konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 ±2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (maksymalnie co 12 dni).</p> <p><u>Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH</u> Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z PNH, którzy przerwą leczenie produktem Soliris, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę rozpoznaje się, gdy aktywność LDH w surowicy jest większa niż przed leczeniem i występuje jedno z poniższych zjawisk: bezwzględne zmniejszenie wielkości klonu komórek PNH przekraczające 25% (przy braku rozcieńczenia związanego z przetoczeniem) w ciągu jednego tygodnia lub w czasie krótszym, stężenie hemoglobiny <5 g/dl lub zmniejszenie o >4 g/dl w ciągu tygodnia lub w czasie krótszym, dławica piersiowa, zmiana stanu psychicznego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o 50% lub zakrzepica. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego produkt Soliris należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Jeżeli po odstawieniu produktu Soliris wystąpi</p>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
	<p>ciężka hemoliza, należy rozważyć następujące sposoby postępowania (leczenia): przetoczenie krwi (masy erytrocytarnej) lub transfuzja wymienna, jeżeli odsetek komórek PNH oznaczany metodą cytometrii przepływowej wynosi >50% wszystkich krwinek czerwonych, podawanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie kortykosteroidów lub ponowne zastosowanie produktu Soliris. W badaniach klinicznych dotyczących PNH 16 pacjentów przerwało leczenie produktem Soliris. Nie zaobserwowano ciężkiej hemolizy.</p> <p><u>Materiały edukacyjne</u> Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt Soliris, musi upewnić się, że zna wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu Soliris i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania.</p> <p>Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia gorączki, bólu głowy przebiegającego z gorączką i (lub) sztywnością karku lub wrażliwością na światło, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zakażenie meningokokami.</p> <p><u>Zawartość sodu</u> Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,88 g sodu w 240 ml roztworu przy dawce maksymalnej, co odpowiada 44,0% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) do wstrzykiwań produkt leczniczy zawiera 0,67 g sodu w 240 ml roztworu przy dawce maksymalnej, co odpowiada 33,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych</p>	
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na potencjalny hamujący wpływ ekulizumabu na zależną od układu dopełniacza cytotoksyczność rytuksymabu, ekulizumab może zmniejszać spodziewane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu. Wykazano, że wymiana osocza, plazmafereza, infuzja świeżego, mrożonego osocza i leczenie dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg) obniżają stężenie ekulizumabu w surowicy. W takich przypadkach wymagane jest podanie uzupełniającej dawki ekulizumabu. Wytyczne dotyczące jednoczesnego stosowania wymiany osocza, plazmaferezy, infuzji świeżego, mrożonego osocza i IVIg. Jednoczesne stosowanie ekulizumabu z dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg) może obniżać skuteczność ekulizumabu. Należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem obniżonej skuteczności ekulizumabu.</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na potencjalny hamujący wpływ rawulizumabu na zależną od układu dopełniacza cytotoksyczność rytuksymabu, rawulizumab może zmniejszać spodziewane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu.</p> <p>Wskazówki dotyczące równoczesnego leczenia z zastosowaniem PE, PP lub IVIg znajdują się w ChPL [62]</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Soliris® (ekulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [61] Komparator	Ultomiris® (rawulizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [62] Komparator
	Jednoczesne stosowanie ekulizumabu z blokerami noworodkowego receptora Fc (FcRn, ang. neonatal Fc receptor) może obniżyć ogólnoustrojową ekspozycję i zmniejszać skuteczność ekulizumabu. Należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem zmniejszonej skuteczności ekulizumabu.	
Działania niepożądane	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 33 zakończonych badań klinicznych, które obejmowały 1555 pacjentów poddanych ekspozycji na ekulizumab w populacjach osób z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD.</p> <p>Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie dawkowania), a najcięższym działaniem niepożądanym było zakażenie meningokokowe.</p> <p>Szczegółowe omówienie działań niepożądanych znajduje się w ChPL [61].</p>	<p>Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi rawulizumabu (w postaci dożylniej) są: ból głowy (26,6%), zapalenie nosa i gardła (17,5%), zakażenia górnych dróg oddechowych (16,8%), biegunka (14,2%), gorączka (12,2%), nudności (12,2%), ból stawów (11,3%), zmęczenie (11,2%), ból pleców (10,4%) i ból brzucha (10,1%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są zakażenie meningokokowe (0,6%), w tym posocznica meningokokowa i meningokokowe zapalenie mózgu.</p> <p>Szczegółowe omówienie działań niepożądanych znajduje się w ChPL [62]</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	<p>Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.</p> <p>Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Fiolki produktu Soliris w oryginalnym opakowaniu mogą zostać wyjęte z lodówki tylko raz, na okres nie dłuższy niż 3 dni. Pod koniec tego okresu produkt może zostać ponownie umieszczony w lodówce.</p>	<p>Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.</p> <p>Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Alexion Europe SAS 103-105 rue Anatole France 92300 Levallois-Perret Francja	Alexion Europe SAS 103-105, rue Anatole France 92300 Levallois-Perret FRANCJA
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/07/393/001	EU/1/19/1371/001 EU/1/19/1371/002 EU/1/19/1371/003
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2012	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2019
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli®.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [62] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA54
Mechanizm działania	<p>Pegcetakoplan jest symetryczną cząsteczką złożoną z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalentnie z końcami liniowej cząsteczki PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa. Fragmenty peptydowe wiążą się ze składową dopełniacza C3 i wywierają silne działanie hamujące na kaskadę dopełniacza. Fragment PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa zwiększa rozpuszczalność i wydłuża czas obecności produktu leczniczego w organizmie po jego podaniu.</p> <p>Pegcetakoplan wiąże się z dużym powinowactwem z białkiem dopełniacza C3 i jego fragmentem aktywnym C3b, regulując w ten sposób rozkład C3 i tworzenie efektorów na dalszym etapie kaskady aktywacji dopełniacza. U pacjentów z PNH do hemolizy pozanaczyniowej (ang. extravascular haemolysis, EVH) przyczynia się opsonizacja przez C3b, podczas gdy do hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. intravascular haemolysis, IVH) dochodzi z udziałem kompleksu atakującego błonę (ang. membrane attack complex, MAC) znajdujacego się na dalszym etapie kaskady aktywacji. Pegcetakoplan wywiera rozległe działanie regulujące kaskadę dopełniacza poprzez działanie na wcześniejszych etapach kaskady aktywacji w stosunku do C3b i formowania MAC, w ten sposób kontrolując mechanizmy, które prowadzą do EVH i IVH.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy ASPAVELI jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami hematologicznymi. U pacjentów, którzy dobrze tolerowali leczenie podawane w doświadczonych ośrodkach medycznych, można rozważyć samodzielne podawanie i wykonywanie infuzji w warunkach domowych. Decyzję o możliwości samodzielnego podawania i wykonywania infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Pegcetakoplan może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub przez pacjenta, lub opiekuna po odpowiednim poinstruowaniu. Pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej 1 080 mg za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej, która może dostarczać dawki do 20 mL. Dawkę dwa razy na tydzień należy podać w dniu 1 i dniu 4 każdego tygodnia leczenia.</p> <p>PNH jest chorobą przewlekłą i zaleca się, aby leczenie produktem leczniczym ASPAVELI kontynuować przez całe życie pacjenta, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerwania stosowania tego produktu leczniczego.</p> <p>Pacjenci zmieniający leczenie na produkt leczniczy ASPAVELI z inhibitora C5 Przez pierwsze 4 tygodnie pegcetakoplan należy podawać dwa razy na tydzień podskórnie w dawce 1 080 mg dodatkowo do aktualnie przyjmowanej przez pacjenta dawki inhibitora C5 w celu zminimalizowania ryzyka hemolizy po nagłym przerwaniu leczenia. Po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie inhibitora C5, a następnie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego ASPAVELI w monoterapii.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dostosowywanie dawki produktu leczniczego ASPAVELI</u></p> <p>Schemat dawkowania można zmienić na 1 080 mg co trzy dni (np. dzień 1, dzień 4, dzień 7, dzień 10, dzień 13 itd.), jeśli u pacjenta występuje stężenie dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH) 2 x powyżej górnej granicy normy. W przypadku zwiększenia dawki należy monitorować stężenie LDH dwa razy na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pominięcie dawki produktu leczniczego ASPAVELI</u></p> <p>W przypadku pominięcia dawki pegcetakoplanu należy ją podać możliwie jak najszybciej, a następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [62] Komparator
	<p><i>Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)</i></p> <p>Mimo że w badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych wyraźnych różnic w zależności od wieku, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca, aby móc określić, czy odpowiedź tych pacjentów na leczenie różni się od odpowiedzi na leczenie młodszych pacjentów. Nie ma dowodów wskazujących, że wymagane jest stosowanie jakichkolwiek specjalnych środków ostrożności podczas leczenia osób w podeszłym wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) nie miały wpływu na farmakokinetykę pegcetakoplanu; dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania pegcetakoplanu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymagających hemodializy.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest jednak zalecane, ponieważ nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na klirens pegcetakoplanu.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ASPAVELI u dzieci z PNH w wieku od 0 do <18 lat. Dane nie są dostępne. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku <12 lat, ponieważ dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie są dostępne dla tej grupy wiekowej.</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Produkt leczniczy ASPAVELI należy podawać wyłącznie podskórnie za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej. Ten produkt leczniczy może być podawany samodzielnie przez pacjenta. W przypadku rozpoczęcia samodzielnego podawania pacjent zostanie poinstruowany przez wykwalifikowaną osobę należącą do personelu medycznego w zakresie technik infuzji, stosowania strzykawkowej pompy infuzyjnej, prowadzenia notatek dotyczących leczenia, rozpoznawania możliwych działań niepożądanych i działań, które w takim przypadku należy podjąć.</p> <p>Produkt leczniczy ASPAVELI należy podawać w postaci infuzji w brzuch, uda lub górną część ramion. Miejsca infuzji powinny być oddalone od siebie o co najmniej 7,5 cm. Należy zmieniać miejsca infuzji pomiędzy podaniami. Należy unikać wykonywania infuzji w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona lub twarda. Należy unikać wykonywania infuzji w tatuaże, blizny lub rozstępy. Czas trwania infuzji wynosi zazwyczaj około 30 minut (w przypadku stosowania dwóch miejsc infuzji) lub około 60 minut (w przypadku stosowania jednego miejsca infuzji). Infuzję należy rozpocząć niezwłocznie po pobraniu tego produktu leczniczego do strzykawki.</p> <p>Produkt leczniczy należy podać w ciągu 2 godzin po przygotowaniu strzykawki. Instrukcja dotycząca przygotowania i infuzji produktu leczniczego.</p>
Postać farmaceutyczna	Roztwór do infuzji. Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór wodny o wartości pH 5,0.
Przeciwwskazania	<p>Leczenia pegcetakoplanem nie wolno rozpoczynać u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae; • aktualnie niezaszczepionych przeciwko Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae, dopóki nie otrzymują zapobiegawczego leczenia odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [62] Komparator
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;"><u>Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe</u></p> <p>Stosowanie pegcetakoplanu może predysponować niektóre osoby do ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko tym bakteriom zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem produktu leczniczego ASPAVELI, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia jest poważniejsze niż ryzyko rozwinięcia się zakażenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci ze znanym statusem szczepień</u></p> <p>Przed otrzymaniem leczenia produktem leczniczym ASPAVELI u pacjentów ze znanym statusem szczepień należy upewnić się, że pacjenci otrzymali szczepionki przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis typu A, C, W, Y i B oraz Haemophilus influenzae typu B w okresie 2 lat przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego ASPAVELI.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci z nieznanym statusem szczepień</u></p> <p>W przypadku pacjentów z nieznanym statusem szczepień należy podać wymagane szczepionki co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki produktu leczniczego ASPAVELI. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie, należy możliwie jak najszybciej podać wymagane szczepionki i leczyć pacjenta odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Monitorowanie pacjentów w kierunku ciężkich zakażeń</u></p> <p>Szczepienie może być niewystarczające, aby zapobiec ciężkiemu zakażeniu. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Każdego pacjenta należy monitorować w kierunku wczesnych objawów zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego ASPAVELI.</p> <p style="text-align: center;"><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego ASPAVELI i wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</u></p> <p>W przypadku podawania podskórnego produktu leczniczego ASPAVELI zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Pacjentów należy odpowiednio przeszkolić w zakresie odpowiednich technik wstrzykiwania.</p> <p style="text-align: center;"><u>Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH</u></p> <p>Pacjentów z PNH otrzymujących produkt leczniczy ASPAVELI należy regularnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy, w tym oznaczać aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) Pacjenci mogą wymagać dostosowania dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wpływ na badania laboratoryjne</u></p> <p>Pegcetakoplan może wpływać na odczynniki krzemionkowe wykorzystywane podczas badań koagulologicznych, co skutkuje sztucznie wydłużonym czasem częściowej tromboloplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time, aPTT); z tego powodu należy unikać stosowania odczynników krzemionkowych podczas badań koagulologicznych.</p>

Cecha	<p style="text-align: center;">Nazwa handlowa (substancja czynna) Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [62] Komparator</p>
	<p style="text-align: center;"><u>Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH</u></p> <p>Jeśli pacjenci z PNH przerywają leczenie produktem leczniczym ASPAVELI, należy uważnie monitorować ich stan pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę wewnątrznaczyniową rozpoznaje się na podstawie zwiększenia aktywności LDH w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia erekcji. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia tym produktem leczniczym, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej hemolizy po przerwaniu stosowania należy rozważyć następujące zabiegi/terapię: przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, transfuzję wymienną krwi, podawanie leków przeciwzakrzepowych i stosowanie kortykosteroidów. Należy dokładnie monitorować pacjentów przez co najmniej 8 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego, co odpowiada ponad 5 okresom półtrwania tego produktu leczniczego w celu wypłukania go z organizmu, w celu wykrycia ewentualnej ciężkiej hemolizy i innych reakcji. Ponadto należy rozważyć powolne odstawienie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym</u></p> <p>Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia pegcetakoplanem i przez co najmniej 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki pegcetakoplanu.</p> <p>Akumulacja polietylenu glikolowego (ang. polyethylene glycol, PEG) ASPAVELI jest pegylowanym produktem leczniczym. Potencjalny długotrwały wpływ akumulacji PEG na nerki, splot naczyniówkowy mózgu i inne narządy jest nieznan. Zaleca się regularne przeprowadzanie badań laboratoryjnych czynności nerek.</p> <p style="text-align: center;"><u>Materiały edukacyjne</u></p> <p>Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy ASPAVELI, musi upewnić się, że otrzymał i zapoznał się z materiałami edukacyjnymi dla lekarzy. Lekarz musi objaśnić pacjentowi i przedyskutować z nim korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego ASPAVELI oraz dostarczyć mu pakiet informacyjny dla pacjenta oraz kartę pacjenta. Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia jakiegokolwiek objawu przedmiotowego lub podmiotowego ciężkiego zakażenia lub nadwrażliwości podczas leczenia produktem leczniczym ASPAVELI należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, zwłaszcza jeśli objawy te mogą wskazywać na zakażenie wywołane bakteriami otoczkowymi.</p> <p style="text-align: center;"><u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u></p> <p style="text-align: center;"><i>Zawartość sorbitolu</i></p> <p>Produkt leczniczy ASPAVELI 1 080 mg zawiera 820 mg sorbitolu w każdej fiolece.</p> <p>Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.</p> <p style="text-align: center;"><i>Zawartość sodu</i></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie danych z badań in vitro pegcetakoplan ma małą zdolność interakcji klinicznych z lekami.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym ASPAVELI były reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Inne działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych u więcej niż 10% pacjentów obejmowały infekcję górnych dróg oddechowych, biegunkę, hemolizę, ból brzucha, ból głowy, zmęczenie, gorączkę, kaszel, zakażenie dróg moczowych, powikłania poszczepienne, zawroty głowy, ból kończyn, ból stawów, ból płuc, nudności. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hemoliza i posocznica.</p> <p style="text-align: center;">Dokładny opis działań niepożądanych znajduje się w ChPL [63].</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) [62] Komparator
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Sztokholm Szwecja
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1595/001 EU/1/21/1595/002
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 grudnia 2021 r.
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

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

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Iptakopan (produkt leczniczy FABHALTA®) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Sierpień 2024

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 i 9.1.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.1. i 2.4.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.1. i 2.4.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.1. i 2.4.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.

<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3., 2.4. i 2.5, rozdz. 5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7, 2.8 i 9.3.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7, 2.8 i 9.3.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7, 2.8 i 9.3.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2 i 9.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3 i 2.

<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2, 3 i 9.4.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2, 3 i 9.4.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejstry?</i> 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.