

PIASKY® (KROWALIMAB)
W LECZENIU NOCNEJ
NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII (PNH) U
DZIECI ≥ 12 ROKU ŻYCIA I DOROSŁYCH

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.0

Poznań, maj 2025

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.
ul. Matejki 6/4
60-770 Poznań
NIP / VAT 783-178-09-84
tel. + 48 799 048 842
biuro@formedis.pl

AUTORZY

+		
+		
+		
+		
+		
+		

ZAMAWIAJĄCY

Roche Polska Sp. z o.o.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Roche Polska Sp. z o.o.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY	12
2. METODYKA.....	13
2.1. ŹRÓDŁA DANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH.....	14
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	14
2.3. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	15
2.4. EKSTRAKCJA DANYCH.....	16
3. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY	17
3.1. BADANIA PIERWOTNE.....	19
3.2. OPRACOWANIA WTÓRNE	24
3.3. OCENA WIARYGODNOŚCI ODNALEZIONYCH BADAŃ	24
3.4. OCENA HETEROGENICZNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO	25
4. OCENA SKUTECZNOŚCI STOSOWANIA KROWALIMABU W POPULACJI CHORYCH NA PNH, NIELECZONEJ WCZEŚNIEJ C5I	27
4.1. BADANIE FAZY III COMMODORE 2 (ROTH 2024 [5]).....	27
4.1.1. Charakterystyka populacji	28
4.1.2. Ocena skuteczności klinicznej	30
4.1.3. Jakość życia pacjentów	32
4.1.4. Bezpieczeństwo	35
4.1.5. Wyniki długoterminowej analizy COMMODORE 2.....	37
4.2. BADANIE FAZY III COMMODORE 3 (LIU 2023 [6]).....	40
4.2.1. Charakterystyka populacji	41
4.2.2. Ocena skuteczności klinicznej	43
4.2.3. Jakość życia pacjentów	46
4.2.4. Bezpieczeństwo	46
5. OCENA SKUTECZNOŚCI KROWALIMABU PO WCZEŚNIEJSZYM STOSOWANIU EKULIZUMABU W POPULACJI STABILNYCH PACJENTÓW Z PNH – BADANIE FAZY III COMMODORE 1 (SCHEINERG 2024 [4])	49
5.1. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI.....	50
5.2. OCENA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ	52
5.3. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW	54
5.4. BEZPIECZEŃSTWO	56
6. OCENA SKUTECZNOŚCI KROWALIMABU WZGLĘDEM RAWULIZUMABU	59
6.1. POPULACJA NIELECZONA WCZEŚNIEJ C5I	60
6.2. POPULACJA ZMIENIAJĄCA LECZENIE NA TERAPIĘ KROWALIMABEM LUB RAWULIZUMABEM.....	62
6.3. POPULACJA ZBIORCZA (POPULACJA NIELECZONA WCZEŚNIEJ C5I ORAZ ZMIENIAJĄCA TERAPIĘ NA KROWALIMAB LUB RAWULIZUMAB)	65
7. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃSTWO W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ ≥12 R.Ż. I STOSUJĄCEJ WCZEŚNIEJ RAWULIZUMAB.....	67
7.1. POPULACJA PEDIATRYCZNA ≥12 R.Ż. (EPAR PIASKY® [12]).....	67
7.1.1. Charakterystyka populacji	67
7.1.2. Ocena skuteczności klinicznej	68
7.1.3. Bezpieczeństwo	68
7.1.4. Podsumowanie	69
7.2. POPULACJA DOROSŁYCH PACJENTÓW, PO ZMIANIE LECZENIA RAWULIZUMABEM (EPAR PIASKY® [12])	69
7.2.1. Charakterystyka populacji	69
7.2.2. Ocena skuteczności klinicznej	69
7.2.3. Bezpieczeństwo	70
8. DODATKOWE BADANIA OCENIAJĄCE SKUTECZNOŚĆ KROWALIMABU W PNH.....	71

8.1. BADANIE FAZY I/II COMPOSER (ROTH 2020 [7], ROTH 2023 [8])	71
8.1.1. Charakterystyka populacji	72
8.1.2. Ocena skuteczności klinicznej	73
8.1.3. Bezpieczeństwo	79
8.1.4. Analizy dodatkowe	85
8.2. SOLDATI 2024 [14] – DODATKOWE DANE Z BADAŃ COMMODORE	86
8.3. KULASEKARAJ 2023 [15] – DODATKOWE DANE Z BADAŃ COMMODORE	87
8.4. OCENA BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA SUBSTANCJI KROWALIMAB WZGLĘDEM EKULIZUMABU W BADANIACH COMMODORE 1, 2 I 3 (ROTH 2025 [18]) [1])	89
9. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA – URPL, WHO, FDA	93
9.1. EMA (CHPL PIASKY® [16])	93
9.2. FDA [17]	97
9.3. BAZY DANYCH RAPORTOWANYCH ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH	98
10. DYSKUSJA I OGRANICZENIA	99
11. WNIOSKI	105
12. ZGODNOŚĆ ANALIZY KLINICZNEJ I APD Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI OPISANYMI W ROZPORZĄDZENIU MZ	106
13. ZAŁĄCZNIKI	108
13.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	108
13.2. NARZĘDZIA OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	108
13.3. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA COMMODORE 1	112
13.4. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA COMMODORE 2	116
13.5. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA COMMODORE 3	119
13.6. OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA COMPOSER WRAZ Z PRZEDŁUŻENIEM BADANIA	120
13.7. CHARAKTERYSTYKA BADANIA COMMODORE 1	122
13.8. CHARAKTERYSTYKA BADANIA COMMODORE 2	128
13.9. CHARAKTERYSTYKA BADANIA COMMODORE 3	133
13.10. CHARAKTERYSTYKA BADANIA COMPOSER	137
13.11. FORMULARZ PREFERENCJI PACJENTÓW DO STOSOWANIA TERAPII KROWALIMABEM LUB EKULIZUMABEM	142
13.12. KWESTIONARIUSZ FACIT-FATIGUE	144
14. PUBLIKACJE WŁĄCZONE DO PRZEGLĄDU NA PODSTAWIE ANALIZY PEŁNYCH TEKSTÓW	145
15. PUBLIKACJE WYŁĄCZONE Z PRZEGLĄDU NA PODSTAWIE ANALIZY PEŁNYCH TEKSTÓW	147
16. SPIS TABEL	150
17. SPIS RYSUNKÓW	152
18. BIBLIOGRAFIA	153

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

AE	Zdarzenie niepożądane	<i>adverse event</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
CEA	Analiza efektywności kosztów	<i>cost-effectiveness analysis</i>
CFB	Zmiana od poziomu wyjściowego	<i>change from baseline</i>
CI	Przedział ufności	<i>confidence interval</i>
CMA	Analiza minimalizacji kosztów	<i>cost-minimization analysis</i>
CUA	Analiza użyteczności kosztów	<i>cost-utility analysis</i>
EMA	Europejska Agencja Leków	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdania oceniające	<i>European Public Assessment Report</i>
FAERS		<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	<i>Food and Drug Administration</i>
GGN	Górna granica normy	
GHS		<i>Global Health Status</i>
HCP	Pracownik ochrony zdrowia / personel medyczny	<i>health care professional</i>
HR	Współczynnik ryzyka	<i>hazard ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych	<i>Health Technology Assessment</i>
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności	<i>incremental cost-utility ratio</i>
IS	Istotność statystyczna	<i>statistical significance</i>
LY	Rok życia	<i>life year</i>
LYG	Zyskane lata życia	<i>life years gained</i>
MAIC	Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji	<i>matching-adjusted indirect comparison</i>
MD	Różnica średnich, średnia różnica	<i>mean difference</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia	
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	
NICE		<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OLE	Faza przedłużona badania	<i>open-label extension</i>
OR	Iloraz szans	<i>odds ratio</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto	<i>Gross Domestic Product</i>
PLN	Polski złoty (ISO 4217:985)	
QALY	Rok życia skorygowany o jakość	<i>quality-adjusted life year</i>
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	<i>randomized controlled trial</i>
REMS		<i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i>
RR	Ryzyko względne, iloraz ryzyk	<i>risk ratio</i>
RWE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	<i>real-world evidence</i>
SD	Odchylenie standardowe	<i>standard deviation</i>
SE	Błąd standardowy	<i>standard error</i>
SMD	Standaryzowana różnica średnich	<i>standardized mean difference</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	
WD	Różnica ważona	<i>weighted difference</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	<i>World Health Organization</i>
VBA		<i>Visual Basic for Applications</i>

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

AA	Anemia aplastyczna	<i>aplastic anemia</i>
ADA	Przeciwciała przeciw lekom	<i>anti drug antibodies</i>
aHUS	Atypowy zespół hemolityczno - mocznicowy	<i>atypical hemolytic uremic syndrome</i>
allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych	<i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>
BMF	Niewydolność szpiku kostnego	<i>bone marrow failure</i>

BTH	Przełom hemolityczny	<i>breakthrough hemolysis</i>
C5i	Inhibitor składnika C5 dopełniacza	<i>C5 complement inhibitor</i>
CAC	Czynnik aktywujący układ dopełniacza	<i>complement-amplifying condition</i>
CAP	Droga alternatywna aktywacji dopełniacza	<i>complement alternative pathway</i>
CCP	Klasyczna droga aktywacji układu dopełniacza	<i>classical complement pathway</i>
CKD	Przewlekła choroba nerek	<i>chronic kidney disease</i>
CROV	krowalimab	<i>crovalimab</i>
DAF	Czynnik przyspieszający rozkład	<i>decay-accelerating factor</i>
DTDC	Kompleksy lek-białko-lek	<i>drug-target-drug complexes</i>
ECU	ekulizumab	<i>eculizumab</i>
EORTC		<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESRF	Schyłkowa niewydolność nerek	<i>end-stage renal failure</i>
FACIT-F	Kwestionariusz oceny zmęczenia w skali FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
G-CSF	Czynnik wzrostu granulocytów	<i>granulocyte colony stimulating factor</i>
Hb	Hemoglobina	
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa	<i>lactate dehydrogenase</i>
MAVE	Poważne zdarzenia naczyniowe	
MDS	Zespół mielodysplastyczny	<i>myelodysplastic syndrome</i>
OAIIT	Oddział anestezjologii i intensywnej terapii	
PNH	Nocna napadowa hemoglobinuria	<i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>
pRBC	Jednostka (do przetoczenia) krwinek czerwonych	
RAV	rawulizumab	
RBC	Krwinki czerwone	<i>red blood cells</i>
SARS-CoV-2		<i>Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2</i>
TA	Unikanie przetoczenia krwi	<i>transfusion avoidance</i>
TE	Choroba zakrzepowo-zatorowa	<i>thromboembolism</i>
TICR	Przejściowe kompleksy immunologiczne	<i>transient immune complement reactions</i>
TISS	Terapeutyczna skala interwencji medycznych	<i>therapeutic intervention scoring system</i>
TSQM	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>	

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Analiza Kliniczna	Analiza Kliniczna Piasky® (krowalimab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) u dzieci ≥12. roku życia i dorosłych
Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2024 r. poz. 137)
Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych	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 (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 2561 z późn. zm.)
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

WSTĘP

Celem Analizy klinicznej jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Piasky (krowalimab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) u pacjentów od 12 roku życia, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 (C5i) lub stabilnych, leczonych C5i co najmniej 6 miesięcy.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie badań klinicznych, które zostały zidentyfikowane i opracowane zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych oraz Wytycznymi HTA Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*.

Systematyczny przegląd literatury przeprowadzono w bazach danych medycznych (MEDLINE przez PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library). Do analizy włączano kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (RCT) lub bez randomizacji, badania obserwacyjne z grupą kontrolną oraz badania jednoramienne. Punkty końcowe dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania krowalimabu.

MATERIAŁ DOWODOWY

Do analizy włączono dwa badania RCT fazy III (COMMODORE 1 i COMMODORE 2) oraz jedno badanie jednoramienne fazy III (COMMODORE 3). Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2 jest zbliżona do populacji polskiej, a kryteria włączenia odpowiadają kryteriom kwalifikacji projektu Programu Lekowego B.96:

- + COMMODORE 2 to badanie RCT III fazy oceniające skuteczność krowalimabu w porównaniu do ekulizumabu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych C5i.
- + COMMODORE 3 to badanie jednoramienne, oceniające skuteczność stosowania krowalimabu, przeprowadzone w populacji azjatyckiej, wśród pacjentów wcześniej nieleczonych C5i.
- + COMMODORE 1 to badanie RCT III fazy oceniające skuteczność stosowania krowalimabu w porównaniu do ekulizumabu w populacji chorych na PNH, którzy wcześniej stosowali C5i.
- + Do badań w cyklu COMMODORE włączano w ramach osobnych ramion populację pediatryczną.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono badanie fazy I/II (COMPOSER) wraz z jego przedłużeniem. COMPOSER to czteroczęściowe badanie fazy I/II, otwarte, przeprowadzone w celu określenia poziomu bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz oceny skuteczności krowalimabu w ramach eksploracyjnych punktów końcowych.

Krowalimab stosowano zgodnie z dawkowaniem opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Produkt podawany był podskórnie, w fazie podtrzymującej w cyklu co 4 tygodnie (Q4W).

W ramach porównania z rawulizumabem przedstawiono wyniki niepublikowanej meta-analizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę, opartej na wynikach badań Study 301 i Study 302 porównujących rawulizumab z ekulizumabem oraz COMMODORE 1 i COMMODORE 2.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych zgodnych z kryteriami włączenia.

CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

Krowalimab jest podawany podskórnie co 4 tygodnie (Q4W), natomiast ekulizumab co 2 tygodnie (Q2W) i rawulizumab co 8 tygodni (Q8W) – obie te substancje są podawane drogą infuzji dożylną.

Krowalimab, dzięki podskórnej drodze podania, umożliwia pacjentom oraz ich opiekunom samodzielne stosowanie leku w warunkach domowych, w przeciwieństwie do ekulizumabu i rawulizumabu, które wymagają dożylnego podania w placówkach medycznych.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA KROWALIMAB WZGLĘDEM EKULIZUMABU

Krowalimab względem ekulizumabu w populacji z PNH wcześniej nieleczonych inhibitorami C5

Zastosowanie krowalimabu zamiast ekulizumabu wiąże się z nie gorszą skutecznością¹ (*non-inferiority*) w zakresie kontroli aktywności hemolitycznej, uniknięcia przetoczeń krwi, częstości występowania przełomów hemolitycznych oraz stabilizacji hemoglobiny. Włączone badania nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na wyższość żadnej z porównywanych terapii w ramach testowania hipotezy *superiority* wykonanego po wcześniejszym, pomyślnym odrzuceniu hipotezy *non-inferiority*.

W badaniu COMMODORE 2:

- + Kontrola aktywności hemolitycznej definiowana poprzez poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. lactate dehydrogenase) $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN) została uzyskana u 79,3% pacjentów (95% CI: 72,9; 84,5) w grupie krowalimabu oraz u 79,0% pacjentów (95% CI: 69,7; 86,0) w grupie ekulizumabu, OR = 1,0 (95%CI: 0,6; 1,8)¹.
- + Uniknięcie przetoczeń krwi (TA, ang. transfusion avoidance) było możliwe u 65,7% pacjentów w grupie krowalimabu (95% CI: 56,9; 73,5) oraz u 68,1% pacjentów w grupie ekulizumabu (95% CI: 55,7; 78,5), WD = -2,8 p% (95% CI: -15,7; 11,1)².
- + Przełom hemolityczny (BTH, ang. breakthrough hemolysis) wystąpił u 10,4% pacjentów w grupie krowalimabu (95% CI: 6,0; 17,2) oraz u 14,5% pacjentów w grupie ekulizumabu (95% CI: 7,5; 25,5), WD = -3,9 p% (95% CI: -14,8; 5,3).
- + Stabilizacja hemoglobiny została uzyskana u 63,4% pacjentów w grupie krowalimabu (95% CI: 54,6; 71,5) w porównaniu do 60,9% pacjentów w grupie ekulizumabu (95% CI: 48,4; 72,2), WD = 2,2 p% (-11,4; 16,3).

W badaniu COMMODORE 3:

- + Kontrola aktywności hemolitycznej ($LDH \leq 1,5 \times GGN$) została osiągnięta u 78,7% pacjentów do 25. tygodnia (95% CI: 67,8; 86,6).
- + Uniknięcie przetoczeń krwi było możliwe u 51% pacjentów ($p < 0,0001$). Zaobserwowano znaczące zmniejszenie liczby przetoczonych jednostek krwi –

¹ Margines non-inferiority dla kontroli aktywności hemolitycznej: 0,2

² Margines non-inferiority dla uniknięcia przetoczeń krwi, przełomu hemolitycznego i stabilizacji hemoglobiny: -20%

z poziomu średnio 10,8 jednostek w okresie 24 tygodni przed badaniem do 4,6 jednostek w okresie 24 tygodni po podaniu krowalimabu, co oznacza średnią redukcję o 6,1 jednostek, czyli 64,8% (95% CI: 51,5; 78,1).

- + Przełom hemolityczny wystąpił u 2 pacjentów (3,9%).
- + Stabilizację hemoglobiny osiągnęło 51% pacjentów do 25. tygodnia.

W aspekcie zmęczenia mierzonego za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue wyniki wskazują na przewagę krowalimabu nad ekulizumabem, jednak nie testowano różnic w tym punkcie końcowym.

- + W kwestionariuszu FACIT-Fatigue (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) średnia zmiana wyniosła 7,8 punktu w grupie krowalimabu (95% CI: 6,5; 9,1) oraz 5,2 punktu w grupie ekulizumabu (95% CI: 3,4; 6,9), różnica wyniosła 2,6 punktu (95% CI: 0,7; 4,6).

Krowalimab względem kontynuacji ekulizumabu w populacji pacjentów z PNH leczonych C5i co najmniej 6 miesięcy

Stosowanie krowalimabu względem ekulizumabu wykazuje zbliżoną skuteczność³ stosowania w zakresie kontroli aktywności hemolitycznej, uniknięcia przetoczeń krwi, częstości występowania przełomów hemolitycznych oraz stabilizacji hemoglobiny.

W badaniu COMMODORE 1:

- + Kontrolę aktywności hemolitycznej osiągnęło 92,9% pacjentów w grupie krowalimabu (95% CI: 86,6; 96,4) oraz 93,7% w grupie ekulizumabu (95% CI: 87,3; 97,0), OR = 0,88 (95%CI: 0,28; 2,77).
- + Uniknięcie transfuzji krwi było możliwe u 79,5% (95%CI: 63,1; 90,1) pacjentów w grupie krowalimabu oraz u 78,4% (95%CI: 61,3; 89,6) pacjentów w grupie ekulizumabu, WD = 1,8 (95%CI: -16,7; 19,9).
- + Przełom hemolityczny wystąpił u 10,3% (95%CI: 3,3; 25,2) pacjentów w grupie krowalimabu oraz u 13,5% (95%CI: 5,1; 29,6) pacjentów w grupie ekulizumabu, WD = -3,5 (95%CI: -19,2; 11,7).
- + Stabilizację hemoglobiny uzyskano u 59% (95%CI: 42,2; 74,0) pacjentów w grupie krowalimabu oraz u 70,3% (95%CI: 52,8; 83,6) pacjentów w grupie ekulizumabu, WD = -10,8 (95%CI: -30,8; 10,4).
- + W kwestionariuszu FACIT-Fatigue średnia zmiana wyniosła 1,1 (95%CI: -1,5; 3,7) punktu w grupie krowalimabu oraz -2,6 (95%CI: -5,4; 0,1) punktu w grupie ekulizumabu, różnica wyniosła 3,7 punktu (95% CI: 0,1; 7,4), wskazująca na korzyść krowalimabu.

³ Ze względu na brak osiągniętej zamierzonej liczebności populacji badanej w obydwu ramionach, analizę skuteczności przedstawiono jedynie w formie analizy eksploracyjnej – nie testowano hipotezy *non-inferiority* ani *superiority*.

⁴ Przedstawiono minimalne wartości prawdopodobieństwa, uwzględniające model efektów losowych

+	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]

Wyniki skuteczności klinicznej w populacji pediatrycznej stosującej krowalimab pochodzące z badań COMMODORE, a opublikowane w EPAR Piasky są zbieżne z wynikami pochodzącymi z populacji pacjentów dorosłych. Ze względu na fakt, iż PNH jest chorobą bardzo rzadką, naturalne ograniczenie stanowi bardzo niska liczebność populacji pediatrycznej chorującej na tę chorobę, dlatego też wyniki dotyczące skuteczności stosowania w populacji pediatrycznej zostały zaprezentowane bez wykonanego porównania z populacją stosującą ekulizumab – dla ramienia którego nie rekrutowano chorych w wieku poniżej 17 lat. Na podstawie stwierdzenia o porównywalnej skuteczności stosowania krowalimabu w populacji pediatrycznej oraz populacji dorosłej można wnioskować również o przekładającej się nie gorszej (non-inferiority) skuteczności stosowania względem ekulizumabu w populacji od 12. roku życia.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA KROWALIMAB WZGLĘDEM RAWULIZUMABU

Stosowanie krowalimabu względem rawulizumabu wykazuje nie mniejszą skuteczność stosowania w aspekcie uniknięcia przetoczeń krwi u pacjentów, redukcji częstości występowania przełomów hemolitycznych oraz stabilizacji poziomu hemoglobiny (wyniki meta-analiz sieciowej).

[REDACTED]

+	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]

Krowalimab względem rawulizumabu w populacji z PNH wcześniej nieleczonych inhibitorami C5

+	[REDACTED]
	[REDACTED]
+	[REDACTED]
	[REDACTED]
+	[REDACTED]
	[REDACTED]
+	[REDACTED]
	[REDACTED]

Krowalimab względem rawulizumabu w populacji pacjentów z PNH leczonych C5i co najmniej 6 miesięcy

+	[REDACTED]
	[REDACTED]
+	[REDACTED]
	[REDACTED]



BEZPIECZEŃSTWO

Analiza bezpieczeństwa krowalimabu względem obydwu komparatorów (rawulizumabu i ekulizumabu) wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest porównywalna, a sam profil bezpieczeństwa stosowania krowalimabu jest akceptowalny.

- + W zakresie bezpieczeństwa, w badaniu COMMODORE 2 zdarzenia niepożądane (AE, ang. adverse events) wystąpiły u 77,8% pacjentów w grupie krowalimabu oraz u 79,7% pacjentów w grupie ekulizumabu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były bóle głowy oraz bóle brzucha. Zgłoszono jedno poważne zdarzenie naczyniowe prowadzące do zgonu w każdej grupie: zawał mięśnia sercowego w grupie krowalimabu oraz udar niedokrwienny w grupie ekulizumabu. Infekcje zdiagnozowano u 23,7% pacjentów w grupie krowalimabu oraz u 36,2% pacjentów w grupie ekulizumabu – nie stwierdzono przypadków zakażeń meningokokowych.
- + W badaniu COMMODORE 3 najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych (47%) oraz przyrost masy ciała (12%). Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 2% pacjentów, jednak nie doprowadziły do przerwania leczenia. Krowalimab był dobrze tolerowany, bez przypadków zakażeń meningokokowych ani wykrycia przeciwciał przeciw lekowi (ADA, ang. anti-drug antibody).
- + W badaniu COMMODORE 1 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 77% pacjentów w grupie krowalimabu oraz u 67% pacjentów w grupie ekulizumabu, a najczęściej zgłaszanymi AE były gorączka i bóle głowy. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 14% pacjentów w grupie krowalimabu (infekcje, neutropenia, gorączka, hiperbilirubinemia) oraz u 2% pacjentów w grupie ekulizumabu (infekcje, przemijający atak niedokrwienny). Specyficzne dla krowalimabu były reakcje immunologiczne (kompleksy immunologiczne typu III), które wystąpiły u 7 pacjentów, ale miały przebieg łagodny lub umiarkowany. Infekcje wystąpiły u 41% pacjentów w grupie krowalimabu oraz u 36% pacjentów w grupie ekulizumabu, a poważne infekcje odnotowano u 3 pacjentów w grupie krowalimabu oraz u 1 pacjenta w grupie ekulizumabu
- + W badaniu COMPOSER zdarzenia niepożądane wystąpiły u 93,1% pacjentów. Najczęściej zgłaszane AE to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (31%), zakażenia górnych dróg oddechowych (24,1%) oraz bóle głowy (17,2%). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,2% pacjentów i obejmowały migotanie przedsionków, zwężenie tętnicy wieńcowej oraz hemolizę. U dwóch pacjentów konieczna była zmiana dawkowania na cotygodniowe wstrzyknięcia z powodu łagodnych reakcji skórnych. W fazie rozszerzenia badania z próbą otwartą (OLE, ang. open-label extension) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 95% pacjentów, z czego 32% było związanych z leczeniem, ale nie zgłoszono przypadków zakażeń meningokokowych ani poważnych powikłań zakrzepowych.

W związku z mechanizmem działania krowalimabu Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zaleca szczepienie czterowalentną szczepionką meningokokową co najmniej 2 tygodnie przed podaniem leku.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wprowadziła program Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) dla krowalimabu, w ramach którego lek dostępny jest wyłącznie dla certyfikowanych lekarzy, a pacjenci muszą być poinformowani o ryzyku i zaszczepieni przed rozpoczęciem leczenia.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- + Analiza skuteczności klinicznej krowalimabu względem komparatorów została oparta na badaniach III fazy COMMODORE 1, COMMODORE 2 i COMMODORE 3, niepublikowanej meta-analizie oraz na badaniu fazy I/II COMPOSER.
- + Zastosowanie krowalimabu zamiast ekulizumabu w populacji nieleczonej wcześniej C5i wiąże się z nie gorszą skutecznością (non-inferiority) w zakresie kontroli aktywności hemolitycznej, uniknięcia przetoczeń krwi, częstości występowania przełomów hemolitycznych oraz stabilizacji hemoglobiny.
- + Wykazano nie-gorszą skuteczność stosowania krowalimabu względem ekulizumabu w populacji zmieniającej leczenie w zakresie uniknięcia przetoczeń krwi, częstości występowania przełomów hemolitycznych oraz stabilizacji hemoglobiny.
- + Nie mniejszą skuteczność leczenia za pomocą krowalimabu względem rawulizumabu oraz ekulizumabu wykazano w ramach nieopublikowanego porównania pośredniego z meta-analizą, dostarczonego przez Zleceniodawcę, opartego na wynikach badań Study 301 i 302 (rawulizumab vs. ekulizumab) oraz COMMODORE 1 i COMMODORE 2.
- + Dodatkowo skuteczność w ocenianych populacjach udowodniono w badaniu COMPOSER, w poszczególnych częściach badania (2, 3 i 4).
- + Analiza bezpieczeństwa krowalimabu względem obydwu komparatorów (rawulizumabu i ekulizumabu) wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest porównywalna, a profil bezpieczeństwa stosowania krowalimabu jest akceptowalny.
- + Większość pacjentów w badaniach COMMODORE 1 i COMMODORE 2 (odpowiednio 85% i 84%), po zmianie terapii na krowalimab preferowała stosowanie krowalimabu, szczególnie zwracając uwagę na łatwiejszy sposób podawania leku oraz rzadsze wizyty w szpitalu.
- + Analiza bezpieczeństwa krowalimabu względem obydwu komparatorów (rawulizumabu i ekulizumabu) wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest porównywalna, a sam profil bezpieczeństwa stosowania krowalimabu jest akceptowalny.
- + Na podstawie uzyskanych wyników analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa krowalimabu względem komparatorów należy uznać, że krowalimab stanowi ważny element rozszerzający wachlarz możliwości terapeutycznych w leczeniu PNH, przy jednoczesnej istotnej poprawie standardu leczenia dzięki rzadszym podaniom leku oraz możliwości samodzielnego stosowania.
- + Możliwość szybkiego, samodzielnego podania krowalimabu podskórnie w warunkach domowych pozwala na zaoszczędzenie czasu pacjenta oraz na odciążenie personelu medycznego, w porównaniu z komparatorami, podawanymi w warunkach szpitalnych.

1. Cel analizy

Celem Analizy Klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Piasky® (*krowalimab*) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) u pacjentów od 12. roku życia, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 (C5i) lub stabilnych, leczonych C5i co najmniej 6 miesięcy.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1] z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza skuteczności i bezpieczeństwa *krowalimabu* zostanie przedstawiona względem refundowanych technologii opcjonalnych (komparatorów), a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi.

2. Metodyka

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) [1], zwanego dalej Rozporządzeniem, przegląd systematyczny definiuje się jako badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.

Spełniając wymogi formalne, wynikające z Wytycznych Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) 2016 [2] stanowiących załącznik do Rozporządzenia, przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera:

- 1) porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi;
- 2) wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4;
- 3) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- 4) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- 5) charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, – wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, – wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
 - charakterystyki grupy osób badanych,
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;

- 6) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, ang. Food and Drug Administration).

W przypadku, gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Przegląd systematyczny zrealizowany został uwzględniając następujące etapy:

- + Opracowanie strategii wyszukiwania,
- + Przeszukanie najważniejszych medycznych baz danych,
- + Odnalezienie potencjalnie przydatnych pełnych tekstów publikacji naukowych,
- + Selekcja badań klinicznych w oparciu o wspomniane powyżej kryteria włączenia i wykluczenia,
- + Ekstrakcja i ocena istotności statystycznej wyników,
- + Analiza danych,
- + Opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.1. Źródła danych pierwotnych i wtórnych

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Wytycznych Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) 2016 [2] wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzono w bazach medycznych Cochrane Library, Medline (via Pubmed) oraz Embase. Dodatkowo przeszukiwano strony takie jak: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, strony URPLWMiPB, EMA, FDA, Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). W ramach wyszukiwania uzupełniającego wykonano przegląd niesystematyczny z pomocą przeglądarki internetowej i przeszukiwano odniesienia bibliograficzne z publikacji włączonych do Analizy Klinicznej.

2.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Analiza efektywności klinicznej składa się z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę jej wykonania oparto o zalecenia umieszczone w aktualnych na dzień złożenia wniosku wytycznych AOTMiT 2016 [2], zgodnie ze schematem PICOS, zdefiniowanej i przedstawionej w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD Piasky 2024) . Przegląd wykonany został zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [1] z dnia 24 października 2023 r. oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [3].

Strategię opracowano uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując wyniki odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe zostały zastosowane do zdefiniowania obszaru wyszukiwania, zapewniając wysoką czułość procesu.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, nie zaleca się stosowania słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, ponieważ celem wyszukiwania jest odnalezienie wszystkich publikacji, w tym również tych, które uwzględniają potencjalne efekty leczenia oraz zdarzenia niepożądane.

2.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy w ramach przeglądu. Kryteria odnoszą się zarówno do badań pierwotnych, jak i wtórnych.

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, spełnia następujące kryteria:

- + zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;
- + zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.

Do analizy klinicznej włączone zostały raporty z przeprowadzonych badań, spełniających kryteria w odniesieniu do charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania, oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach. Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych, zgodnie z zaleceniami nie stosowano zawężenia w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań.

Kwerendy w bazach bibliograficznych przeprowadzone zostały w języku angielskim.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Element PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci >12 r.ż. chorzy na nocną napadową hemoglobinurię (PNH, ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby lub pacjenci, którzy są stabilni klinicznie po leczeniu inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Krowalimab stosowany w dawce zgodnej z ChPL: U pacjentów od 40 do 100 kg: Dawka nasycająca, 1. dzień 1000 mg dożylnie, następnie 2., 8., 15., 22. dnia 340 mg podskórnie Dawka podtrzymująca, dzień 29., a następnie co 4 tygodnie 680 mg podskórnie U pacjentów od 100 kg: Dawka nasycająca, 1. dzień 1500 mg dożylnie, następnie 2., 8., 15., 22. dnia 340 mg podskórnie Dawka podtrzymująca, dzień 29., a następnie co 4 tygodnie 1020 mg podskórnie	Dawkowanie w badaniu inne niż wskazane w ChPL
Komparator	Brak ograniczenia	-
Efekty zdrowotne	Oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania krowalimabu	Niezgodne z kryteriami włączenia, w tym farmakokinetyka, farmakodynamika
Typy badań	Badania randomizowane, badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną, badania jednoramienne. Do analizy włączano publikacje pełnotekstowe. W przypadku odnalezienia abstraktu konferencyjnego przedstawiającego wyniki dla dłuższego okresu obserwacji lub analizę z podziałem w podgrupach, taki abstrakt włączano do analizy. Włączano jedynie publikacje w języku polskim i angielskim.	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne. Wyłączano publikacje w językach innych niż polskim lub angielskim.

2.4. Ekstrakcja danych

Selekcja badań pierwotnych i wtórnych, została przeprowadzona przez dwóch analityków (M.C. i D.B.), zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia oraz kryteriami wyłączenia przeglądu. W przypadku niezgodności między analitykami, dotyczących zasadności włączenia badania do analizy, dążono do porozumienia z pomocą trzeciej osoby.

3. Badania włączone do analizy

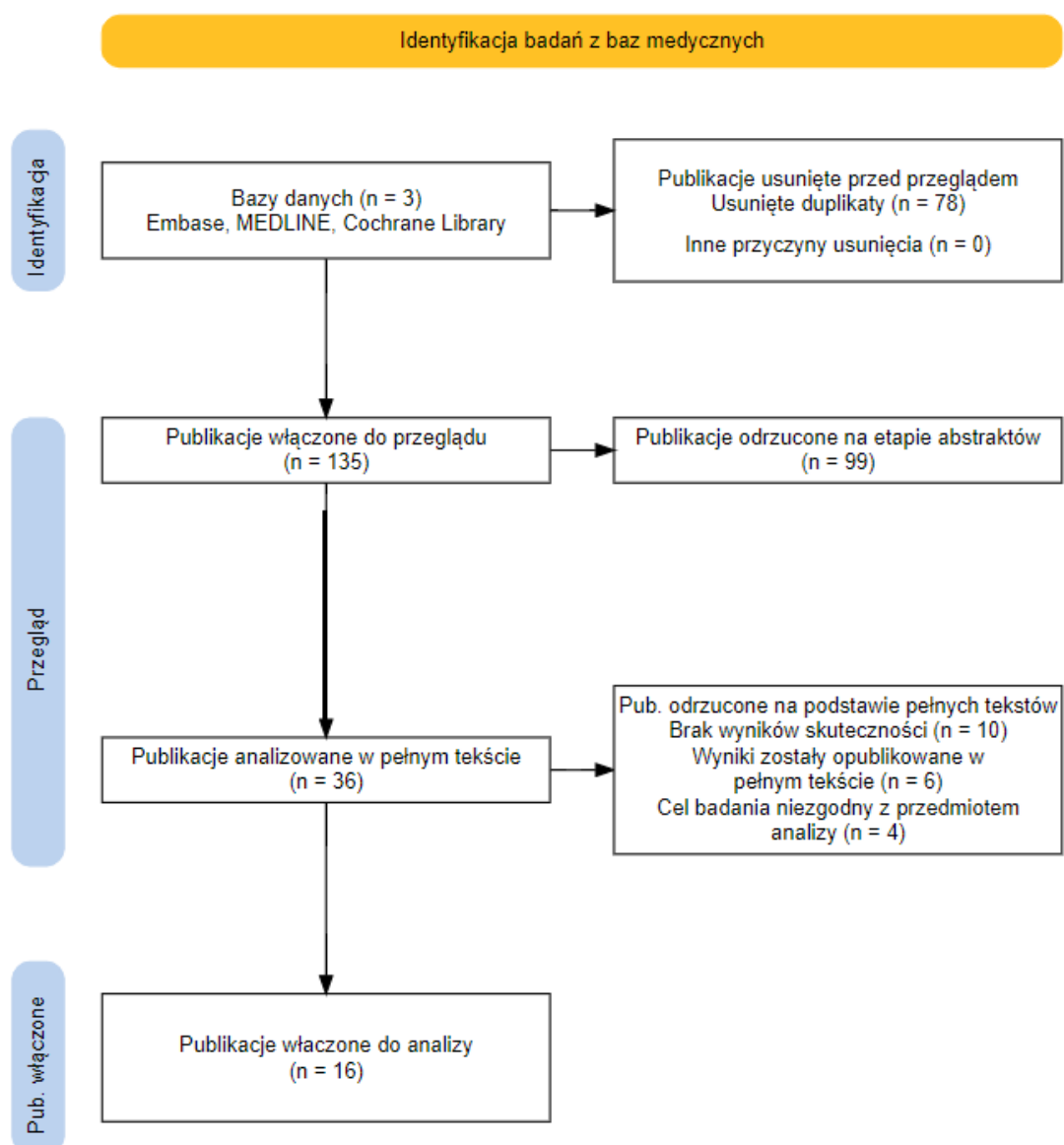
Wyszukiwanie badań pierwotnych, oceniających skuteczność stosowania *krowalimabu* w PNH, przeprowadzono dnia 27.09.2024 r. Współczynnik zgodności między analitykami wynosił 94% na etapie przeglądu abstraktów oraz 100% na etapie doboru badań na podstawie pełnych tekstów. Przyczyny wykluczenia badań na etapie analizowania ich w pełnym tekście przedstawiono w rozdziale .

W wyniku przeglądu włączono: dwa badania randomizowane COMMODORE 1 i 2 oraz jedno badanie jednoramienne COMMODORE 3. W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono badanie I/II fazy COMPOSER wraz z jego przedłużeniem.

Badanie COMMODORE 1 było badaniem III fazy, randomizowanym, w ramach którego oceniano skuteczność stosowania *krowalimabu* i *ekulizumabu* w populacji chorej na PNH, która stosowała wcześniej C5i. Badanie COMMODORE 2, również randomizowane III fazy, skupiało się na ocenie skuteczności stosowania *krowalimabu* względem *ekulizumabu* w populacji wcześniej nieleczonej C5i. Badanie COMMODORE 3 to badanie jednoramienne, przeprowadzone w populacji chińskiej, chorej na PNH, nieleczonej wcześniej C5i. Badanie COMPOSER było 4-częściowym badaniem fazy I/II, otwartym, przeprowadzonym w celu określenia poziomu bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz w celu oceny skuteczności stosowania za pomocą eksploracyjnych punktów końcowych. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy przedstawiona została w rozdziale 3. oraz w rozdziałach 13.7-13.10.

W celu przedstawienia porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania *krowalimabu* z *rawulizumabem* przedstawiono również wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową, dostarczoną przez Zleceniodawcę. Meta-analiza została wykonana na podstawie wyników badań Study 301, Study 302, COMMODORE 1 oraz COMMODORE 2.

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, zgodnych z kryteriami opisanymi w rozdziale 2.3.



Rysunek 1. PRISMA - identyfikacja badań z przeszukiwanych baz medycznych

3.1. Badania pierwotne

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do Analizy Klinicznej Piasky®

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji (mediana obserwacji)	Populacja	Liczebność populacji	Opis interwencji i komparatora
COMMODORE 1 (Scheinberg 2024) [4]	Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (70 ośrodków w 25 krajach) badanie III fazy + część nierandomizowana	Etap przesiewowy (screening): 4 tygodnie Etap analizy pierwotnej: 24 tygodnie Etap przedłużony: nie podano czasu trwania	<u>Kryteria włączenia</u> Wiek ≥ 18 lat wcześniejsze stosowanie ekulizumabu w dawce 900 mg co 2 tyg. Poziom LDH $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ Masa ciała ≥ 40 kg Zdiagnozowane PNH z klonem granulocytarnym lub monocytarnym PNH $>10\%$ Liczba płytek krwi $\geq 30000/\text{mm}^3$ Bezwzględna liczba neutrofili $>500/\text{ml}$ <u>Kryteria wykluczenia:</u> Poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w ciągu 6 miesięcy Wartość hemoglobiny przed rekrutacją do badania ≤ 7 g/dl lub wartość hemoglobiny przed rekrutacją do badania >7 g/dl i ≤ 9 g/dl z jednoczesnymi objawami i oznakami anemii Historia allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego	<u>Krowalimab</u>, N = 45 <u>Ekulizumab</u> N = 44	<u>Krowalimab:</u> Dawki nasycające: dawka dożylna w dniu 1 (1000 mg dla pacjentów o masie ciała między 40kg a 100kg; 1500mg dla pacjentów o masie ciała $\geq 100\text{kg}$), a następnie dawki podskórne w schemacie tygodniowym, w dniach 2, 8, 15, 22 (340mg, niezależnie od masy ciała) Dawki podtrzymujące: podawane podskórnie od dnia 29 co 4 tygodnie, w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (680mg dla pacjentów o masie ciała między 40kg a 100kg; 1020mg dla pacjentów o masie ciała $\geq 100\text{kg}$) Samodzielne podawanie krowalimabu lub podawanie przez opiekuna było dozwolone od 9 tygodnia badania, po uprzednim przeszkoleniu i potwierdzeniu przez pracownika służby zdrowia jego umiejętności. Pacjenci, którzy nie chcieli samodzielnie wstrzykiwać krowalimabu lub nie chcieli, aby opiekun podawał krowalimab, mogli nadal otrzymywać krowalimab podawany przez badacza lub inny personel ośrodka badawczego <u>Ekulizumab:</u> kontynuacja leczenia w zatwierdzonej dawce (900mg w schemacie 2-tygodniowym, dożylnie) <u>Przedłużenie badania:</u> pacjenci przyporządkowani do grupy leczonej krowalimabem mieli możliwość kontynuacji leczenia.

					Pacjenci z grupy leczonej ekulizumabem mogli zmienić leczenie na terapię krowalimabem.
COMMODORE 2 (Roth 2024) [5]	Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (67 ośrodków w 25 krajach) badanie III fazy	Etap przesiewowy (screening): 4 tygodnie Etap analizy pierwotnej: 24 tygodnie Etap przedłużony: nie podano czasu trwania	<u>Kryteria włączenia:</u> Masa ciała ≥ 40 kg Zdiagnozowane PNH z klonem granulocytarnym lub monocytarnym PNH $>10\%$ Poziom LDH $\geq 2 \times \text{GGN}$ Obecność jednego lub więcej z następujących objawów lub symptomów związanych z PNH w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, anemia (hemoglobina <10 g/dl), historia poważnego niepożądanego zdarzenia naczyniowego (w tym zakrzepicy), dysfagia lub zaburzenia erekcji lub historia transfuzji koncentratu krwinek czerwonych z powodu PNH Liczba płytek krwi $\geq 30000/\text{mm}^3$ Bezwzględna liczba neutrofilii $>500/\text{ml}$ <u>Kryteria wykluczenia:</u> Obecne lub wcześniejsze leczenie inhibitorem układu dopełniacza Historia allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego Znany lub podejrzewany niedobór odporności (np. historia częstych nawracających infekcji) Znany lub podejrzewany dziedziczny niedobór układu dopełniacza	Krowalimab: N=135 Ekulizumab: N=69	<u>Krowalimab</u> Dawki nasycające: dawka dożylna w dniu 1 (1000 mg dla pacjentów o masie ciała między 40kg a 100kg; 1500mg dla pacjentów o masie ciała $\geq 100\text{kg}$), a następnie dawki podskórne w schemacie tygodniowym, w dniach 2, 8, 15, 22 (340mg, niezależnie od masy ciała) Dawki podtrzymujące: podawane podskórnie od dnia 29 co 4 tygodnie, w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (680mg dla pacjentów o masie ciała między 40kg a 100kg; 1020mg dla pacjentów o masie ciała $\geq 100\text{kg}$) Samodzielne podawanie krowalimabu lub podawanie przez opiekuna było dozwolone od 9 tygodnia badania, po uprzednim przeszkoleniu i potwierdzeniu przez pracownika służby zdrowia jego umiejętności. Pacjenci, którzy nie chcieli samodzielnie wstrzykiwać krowalimabu lub nie chcieli, aby opiekun podawał krowalimab, mogli nadal otrzymywać krowalimab podawany przez badacza lub inny personel ośrodka badawczego <u>Ekulizumab:</u> Dawkowanie zgodne z lokalnymi wytycznymi <u>Przedłużenie badania:</u> Pacjenci przyporządkowani do grupy leczonej krowalimabem mieli możliwość kontynuacji leczenia, z decyzji lekarza. Pacjenci z grupy leczonej ekulizumabem mogli przejść na leczenie krowalimabem, z decyzji lekarza.

COMMODEORE 3 (Liu 2023) [6]	Badanie otwarte, wieloośrodkowe (5 ośrodków), jednoramienne, fazy III	Etap przesiewowy (screening) 4 tygodnie Etap analizy pierwotnej: 24 tygodnie Etap przedłużony: nie podano czasu trwania	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek 12 lat Masa ciała 40 kg Zdiagnozowane PNH z klonem granulocytarnym lub monocytarnym PNH >10% LDH $\geq 2 \times \text{GGN}$ Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej cztery transfuzje w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym Obecność jednego lub więcej z następujących objawów lub symptomów związanych z PNH w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, anemia (hemoglobina 10 g/dl), historia poważnych niepożądanych zdarzeń naczyniowych (w tym zakrzepicy), dysfagia lub zaburzenia erekcji lub historia transfuzji pRBC z powodu PNH Liczba płytek krwi $\geq 30000/\text{mm}^3$ Bezwzględna liczba neutrofilii $>500/\text{ml}$ <u>Kryteria wykluczenia:</u> Obecne lub wcześniejsze leczenie inhibitorem układu dopełniacza Historia allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego Znany lub podejrzewany niedobór odporności (np. historia częstych nawracających infekcji) Znany lub podejrzewany dziedziczny niedobór dopełniacza	Krowalimab: N=51	<u>Krowalimab:</u> Dawki nasycające: dawka dożylna w dniu 1 (1000 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 100kg; 1500mg dla pacjentów o masie ciała $\geq 100\text{kg}$), a następnie dawki podskórne w schemacie tygodniowym, w dniach 2, 8, 15, 22 (340mg, niezależnie od masy ciała) Dawki podtrzymujące: podawane podskórnie od 5 tygodnia co 4 tygodnie, w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (680mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 100kg; 1020mg dla pacjentów o masie ciała $\geq 100\text{kg}$) Począwszy od 9 tygodnia badania, możliwe było samodzielne podawanie krowalimabu lub podawanie przez opiekuna, po uprzednim przeszkoleniu i potwierdzeniu przez pracownika służby zdrowia jego umiejętności. Pacjenci musieli zostać zaszczepieni przeciwko Neisseria meningitidis w przebiegu ostatnich 3 lat lub do 7 dni od rozpoczęcia leczenia krowalimabem. Osoby zaszczepione w ciągu 2 tygodni przed lub po rozpoczęciu leczenia otrzymywały odpowiednie profilaktyczne antybiotyki od rozpoczęcia leczenia, kontynuowane przez ≥ 2 tygodnie po szczepieniu. <u>Przedłużenie badania:</u> Pacjenci, u których po 24 tygodniach leczenia zaobserwowano poprawę kliniczną, mogli kontynuować leczenie krowalimabem
COMPOSER	Badanie 4-częściowe, wraz z	Etap analizy pierwotnej: 20 tygodni	Część 1 obejmowała zdrowych ochotników. W części 2 uczestniczyli	Część 1: N=15	<u>Krowalimab; dawkowanie:</u>

(Roth 2020 i 2023) [7] [8]	przedłużeniem badania, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (14 ośrodków w 6 krajach) fazy I/II W części 3 badania przeprowadzono randomizację	Etap przedłużony: 3 lata	pacjenci z PNH nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza. <u>Część 3</u> obejmowała pacjentów z PNH leczonych wcześniej inhibitorami C5. <u>Część 4</u> obejmowała zarówno pacjentów z PNH nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, jak i tych, którzy przeszli z leczenia ekulizumabem na leczenie krowalimabem. <u>Kryteria włączenia:</u> Część 2 i 3 Uczestnicy płci męskiej lub żeńskiej z PNH w wieku od 18 do 75 lat Stabilna dawka innych terapii (terapia immunosupresyjna, kortykosteroidy, suplementy żelaza) przez okres co najmniej (>/=) 28 dni przed badaniem przesiewowym Wyłącznie dla części 2 Pacjenci z PNH, którzy nie byli leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub którzy wcześniej byli leczeni i przegrali leczenie z powodu braku skuteczności na podstawie pojedynczej heterozygotycznej mutacji missense C5 Poziomy LDH w surowicy co najmniej 1,5x GGN podczas badania przesiewowego Wyłącznie dla części 3 Pacjenci z PNH, którzy byli leczeni nieprzerwanie ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania Uczestnicy, którzy otrzymują regularne wlewy ekulizumabu	Część 2: N=10 Część 3: N=19 Część 4: N=15 Część OLE: N=44	Część 2: Początkowo dożylnie, stopniowo zwiększając dawkę: 375 mg w dniu 1., 500 mg w dniu 8. i 1000 mg w dniu 22. Następnie rozpoczęto podawanie podskórne, 170 mg; 1 ml, począwszy od dnia 29 aż do końca 20 tygodnia. Część 3: 3 miesiące leczenia ekulizumabem, następnie dożylna dawka nasycająca krowalimabu (1000 mg) oraz podział pacjentów do jednego z trzech schematów podawania krowalimabu podskórnie przez 20 tygodni: 680 mg (2 x 2 ml) co 4 tygodnie, 340 mg (2 ml) co 2 tygodnie lub 170 mg (1 ml) co tydzień, począwszy od dnia 8. Część 4: Dawka nasycająca krowalimabu (dożylnie 1000 mg), następnie 340 mg podskórnie w dniach 2, 8, 15 i 22), po czym zastosowano dawki podtrzymujące (680 mg podskórnie co 4 tygodnie od dnia 29). Część OLE: 680 mg krowalimabu podskórnie co 4 tygodnie (masa ciała od 40 do <100 kg) lub 1020 mg podskórnie co 4 tygodnie (masa ciała ≥100 kg).
----------------------------	--	--------------------------	--	--	--

			Wyłącznie dla etapu przedłużonego: Pacjenci z PNH, którzy ukończyli odpowiednio części 2, 3 i 4 Pacjenci z PNH, którzy, zdaniem badacza, odnieśli korzyści z leczenia krowalimabem <u>Kryteria wyłączenia:</u> Dowody na umiarkowaną do ciężkiej współistniejącą chorobę nerek, wątroby, serca, płuc lub przewodu pokarmowego niezwiązaną z PNH, zgodnie z ustaleniami badacza Historia choroby, która zdaniem badacza może zakłócić wyniki badania lub która stwarza dodatkowe ryzyko dla uczestnika z powodu jego udziału w badaniu Historia przeszczepu szpiku kostnego		
--	--	--	---	--	--

Kryteria włączenia do badań klinicznych pod względem wieku i masy oraz wejściowych parametrów klinicznych odpowiadają kryteriom kwalifikacji do załączonego projektu Programu Lekowego. Szczegółowe opisy badań włączonych do Analizy Klinicznej Piasky® przedstawione zostały w rozdziałach 13.7-13.10.

3.2. Opracowania wtórne

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, zgodnych z kryteriami opisanymi w rozdziale 2.3.

3.3. Ocena wiarygodności odnalezionych badań

Ocenę wiarygodności odnalezionych badań COMMODORE 1, 2 i 3 oraz badania COMPOSER przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook i Wytycznymi AOTMiT 2016. Narzędzia zastosowane do przeprowadzenia oceny zostały załączone w rozdziale 13.1. Wiarygodność badań oceniono w następujący sposób:

- + Badanie fazy III COMMODORE 1 za pomocą narzędzia RoB2 oceniono jako badanie o niskim ryzyku błędu;
- + Badanie fazy III COMMODORE 2 za pomocą narzędzia RoB2 oceniono jako badanie o niskim ryzyku błędu;
- + Badanie fazy III COMMODORE 3 za pomocą skali NICE oceniono na 6/8 (utrata dwóch punktów ze względu na brak jasnego wskazania, iż pacjenci byli rekrutowani w sposób konsekwentny oraz wyniki raportowano wyłącznie dla całej populacji badania, nie przeprowadzano analizy w podgrupach);
- + Badanie fazy I/II COMPOSER za pomocą skali NICE oceniono na 7/8 (utrata punktu ze względu na brak jasnego wskazania, iż pacjenci byli rekrutowani w sposób konsekwentny), część OLE badania oceniono na 8/8.

Szczegółowy opis ocen wiarygodności odnalezionych badań umieszczono w rozdziałach 13.3-13.6.

3.4. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

Poniżej w tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia do badań rejestracyjnych rawulizumabu (Study 301 i Study 302) oraz krowalimabu (COMMODORE 1, 2, 3 oraz COMPOSER z podziałem na części badania), z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Tabela 3. Zestawienie Kryteriów włączenia i wyłączenia (wykluczenia) z obowiązującego Programu Lekowego B.96 i badań rejestracyjnych substancji czynnych rawulizumabu i krowalimabu z podziałem na populację rozpoczynającą leczenie inhibitorami C5 lub stabilnych st

Pacjenci rozpoczynający leczenie C5i					
	Rawulizumab PL	Rawulizumab 301	COMMODORE 2	COMMODORE 3	COMPOSER part 2
Wiek	>18 r.ż. >40 kg	>18 r.ż., >40 kg	Brak ograniczenia, > 40 kg Pacjentów pediatrycznych nie randomizowano	>12 r.ż. >40 kg	>18 r.ż.
Klon PNH	>1% (brak określenia, którego typu komórek)	5% erytrocytów i granulocytów lub monocytów	10% granulocytów lub monocytów	10% granulocytów lub monocytów	10% erytrocytów typu III
LDH	>1,5x GGN	>1,5x GGN	>2x GGN	> 2x GGN	>1,5x GGN
L. płytek krwi	Brak ograniczenia	>30 000/mm ³	>30 000/mm ³	>30 000/mm ³	>30 000/mm ³
L. neutrofili	Brak ograniczenia	>500/uL	>500/uL	>500/uL	>500/uL
allo-HSCT	brak	brak	brak	brak	brak
Powikłania związane z hemolizą	Niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, Znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT, hemoglobinuria, bóle brzucha, duszność, niedokrwistość <10 g/dL, dysfagia, zaburzenia erekcji + zakrzepica lub MAVE	Zmęczenie, hemoglobinuria, bóle brzucha, duszność, niedokrwistość <10 g/dL, dysfagia, zaburzenia erekcji, historia przetoczeń krwi związanych z PNH + MAVE (w tym zakrzepica)	Zmęczenie, hemoglobinuria, bóle brzucha, duszność, niedokrwistość <10 g/dL, MAVE (w tym zakrzepica) dysfagia, zaburzenia erekcji, historia przetoczeń krwi związanych z PNH	Zmęczenie, hemoglobinuria, bóle brzucha, duszność, niedokrwistość <10 g/dL, MAVE (w tym zakrzepica) dysfagia, zaburzenia erekcji, historia przetoczeń krwi związanych z PNH	BRAK: Wykluczenie umiarkowanych do ciężkich przewlekłych chorób nerek, wątroby, serca, płuc lub żołądkowo-jelitowych niezwiązanych z PNH

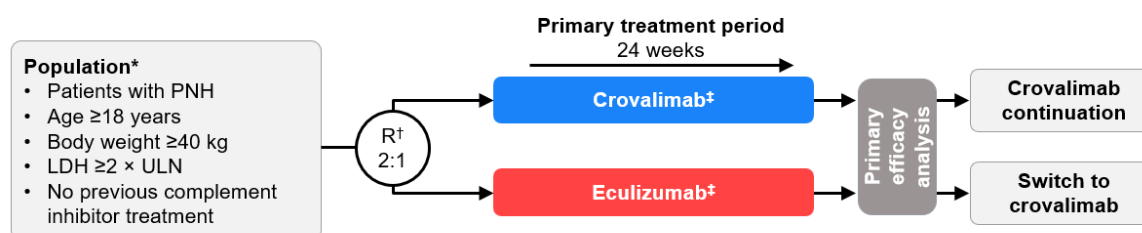
Pacjenci stabilni klinicznie po leczeniu za pomocą C5i				
	Rawulizumab PL	Rawulizumab 302	COMMODORE 1	COMPOSER part 3 i 4B
Wiek	>18 r.ż. >40 kg	>18 r.ż. >40 kg	>18 r.ż. >40 kg Pacjentów pediatrycznych włączano w ramach ramienia nierandomizowanego Stosowanie ekulizumabu 24 tygodnie (~6 miesięcy)	>18 r.ż. Stosowanie ekulizumabu co najmniej 3 miesiące
Klon PNH	>1% (brak określenia, którego typu komórek)	5% erytrocytów i granulocytów lub monocytów	10% granulocytów lub monocytów	10% erytrocytów typu III
LDH	<1,5x GGN	<1,5x GGN	<1,5x GGN	>1,5x GGN
L. płytek krwi	Brak ograniczenia	>30 000/mm ³	>30 000/mm ³	>30 000/mm ³
L. neutrofili	Brak ograniczenia	>500/uL	>500/uL	>500/uL
allo-HSCT	brak	brak	brak	brak
Powikłania związane z hemolizą	Kryteria wyłączenia: „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)”	BRAK: MAVE, niedokrwistość, brak kontroli aktywności hemolitycznej	BRAK: MAVE, niedokrwistość, angina, omdlenie, zawroty głowy, brak tchu, zmęczenie, udar niedokrwieny, niewydolność serca	BRAK: Umiarkowane do ciężkich przewlekłych chorób nerek, wątroby, serca, płuc lub żołądkowo-jelitowych niezwiązanych z PNH

Zgodnie z przedstawionym powyżej zestawieniem kwalifikacji między badaniami rejestracyjnymi badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rawulizumabu i krowalimabu należy wnioskować o bardzo zbliżonych kryteriach włączenia do omawianych badań klinicznych. Na podstawie tego zestawienia wydaje się zasadna propozycja zapisów kryteriów włączenia i wyłączenia wnioskowanego Programu Lekowego, analogicznie brzmiących do zapisów obowiązującego Programu Lekowego B.96 „LECZENIE CHORYCH Z NOCNA NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” oraz zasadne wydaje się być przeprowadzenie porównania pośredniego krowalimabu z rawulizumabem we wnioskowanej populacji z wykorzystaniem danych pochodzących z badań wymienionych powyżej.

4. Ocena skuteczności stosowania krowalimabu w populacji chorych na PNH, nieleczonej wcześniej C5i

4.1. Badanie fazy III COMMODORE 2 (Roth 2024 [5])

Bezpośrednie porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa ekulizumabu z krowalimabem, w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych za pomocą C5i, przedstawiono w otwartym, wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniu III fazy COMMODORE 2. Badanie składało się również z drugiej części, jednoramiennej, w ramach której krowalimab podawano pacjentom pediatrycznym. Pacjentów randomizowano w 67 ośrodkach, w 25 krajach, w tym w Polsce. Protokół badawczy został zatwierdzony przez niezależne komisje etyczne przynależące do każdego ośrodka badawczego. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską i Międzynarodowymi Wytycznymi Etycznymi Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych. Szczegółowe kryteria włączenia populacji do badania przedstawione zostały w rozdziale 13.8. Badanie składało się z 4-tygodniowego *screeningu*, 24-tygodniowej części badawczej, a następnie fazy przedłużonej, w ramach której pacjent mógł kontynuować leczenie krowalimabem lub zmienić leczenie z terapii ekulizumabem na terapię krowalimabem.



Body weight	Crovalimab dosing regimen		
	Loading doses		Maintenance doses
	Day 1	Days 2, 8, 15, and 22	Day 29 and q4w thereafter
40 to <100 kg	1000 mg IV	340 mg SC	680 mg SC
≥100 kg	1500 mg IV	340 mg SC	1020 mg SC

*Pacjentów pediatrycznych włączono do ramienia nierandomizowanego.

†Czynniki stratyfikacji: najnowsza zmierzona wartość LDH (≥ 2 do $\leq 4 \times \text{GGN}$ vs. $> 4 \times \text{GGN}$) oraz liczba transfuzji w ciągu poprzednich 6 miesięcy (0, > 0 do ≤ 6 i > 6 całkowitych podanych jednostek pRBC).

‡Pacjenci, którzy zaprzestaną leczenia ekulizumabem lub krowalimabem, zostaną objęci okresem obserwacji pod względem bezpieczeństwa.

LDH, dehydrogenaza mleczanowa; q4w, co 4 tygodnie; PNH, napadowa nocna hemoglobinuria; pRBC, koncentrat krwinek czerwonych; R, randomizowany; SC, podskórnie; GGN, górna granica normy.

Rysunek 2 Schemat przebiegu badania COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]

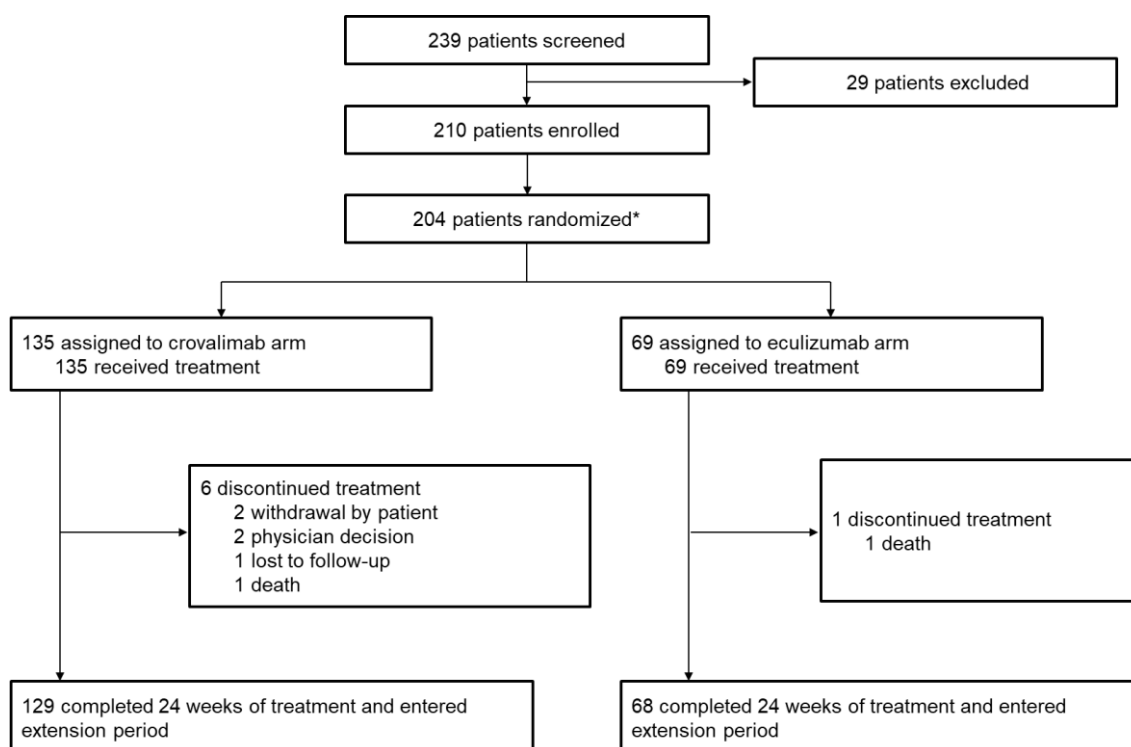
Hipotezą badawczą badania części randomizowanej badania COMMODORE 2 było stwierdzenie o nie gorszości (non-inferiority) krowalimabu względem ekulizumabu, stanowiącego standard opieki w PNH, w aspekcie zbiorczych punktów pierwszorzędowych – kontroli aktywności hemolitycznej oraz uniknięcia przetoczenia krwi. Założono, że nie gorszość krowalimabu udowodniona zostanie w przypadku stwierdzenia dolnego 95% przedziału ufności wynoszącego więcej niż -20% w przypadku różnicy w częstości uniknięcia przetoczeń krwi między grupami badawczymi oraz przy jednoczesnym stwierdzeniu dolnego 95% przedziału ufności dla ilorazu szans (OR) wyższego niż 0,2 w przypadku uzyskania kontroli aktywności hemolitycznej. W sytuacji,

w której zostanie udowodniona hipoteza o nie gorszości krowalimabu nad ekulizumabem, testowana będzie hipoteza o nie gorszości oraz wyższości (superiority) interwencji w drugorzędowych punktach końcowych w następującej kolejności: przełom hemolityczny (non-inferiority), stabilizacja poziomów hemoglobiny (non-inferiority), uniknięcie przetoczeń krwi (superiority), kontrola aktywności hemolitycznej (superiority), stabilizacja poziomów hemoglobiny (superiority), FACIT-Fatigue (kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych – zmęczenie (non-inferiority)) oraz FACIT-Fatigue (superiority). W przypadku FACIT-Fatigue za klinicznie istotną uważa się zmianę o co najmniej 5 punktów kwestionariusza. W ramach badania przedstawiono również wyniki analizy farmakodynamicznej oraz analizy farmakokinetycznej. Zrezygnowano z przedstawienia owych wyników w Analizie Klinicznej.

Analizę skuteczności przeprowadzono u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którym podano co najmniej jedną dawkę krowalimabu lub ekulizumabu oraz u których przeprowadzono co najmniej jeden pomiar LDH po pierwszym podaniu dożylnym leku. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dodatkowo analizowano farmakodynamikę oraz farmakokinetykę u pacjentów którzy otrzymali lek oraz, u których mierzono stężenia czynników po podaniu leku. Sprawdzano również za pomocą kwestionariusza preferencje pacjentów, którym zmieniono leczenie z terapii ekulizumabem na terapię krowalimabem po okresie 17 tygodni od zmiany leczenia. Formularz został przedstawiony w rozdziale 13.11.

4.1.1. Charakterystyka populacji

Do etapu *screeningu* badania COMMODORE 2 zakwalifikowano 239 pacjentów, z których 210 włączono do badania, a 204 randomizowano 2:1 do grup otrzymujących krowalimab (CROV) oraz ekulizumab (ECU) odpowiednio. Dodatkowo sześciu pacjentów pediatrycznych zostało zakwalifikowanych do nierandomizowanej części badania i otrzymywało krowalimab. Ostatecznie do fazy przedłużonej (kontynuacja leczenia lub zmiana leczenia na krowalimab) włączono 129 pacjentów z grupy CROV oraz 68 z grupy ECU.



Rysunek 3. Przepływ pacjentów w badaniu COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wejściową populacji pacjentów chorych na PNH, zrandomizowanych w ramach badania COMMODORE 2. Na podstawie danych wejściowych pacjentów zrandomizowanych do obydwu ramion badania należy stwierdzić, iż owe populacje były porównywalne, tj. proces randomizacji przebiegł prawidłowo. Charakterystykę populacji włączonej jest zbliżona do charakterystyki populacji polskiej, z wyłączeniem faktu, iż rasę kaukaską stanowiło 33% chorych.

Tabela 4. Charakterystyka wejściowa populacji pacjentów w badaniu COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]

	Krowalimab (n = 135)	Ekulizumab (n = 69)
Wiek, mediana (zakres), lata	36 (18; 76)	38 (17; 78)
≥18 lat, n (%)	135 (100)	67 (97,1)
Mężczyźni, n (%)	77 (57,0)	35 (50,7)
Rasa, n (%)		
Azjatycka	86 (63,7)	51 (73,9)
Czarna/ afroamerykańska	3 (2,2)	1 (1,4)
Kaukaska	45 (33,3)	16 (23,2)
nieznana	1 (0,7)	1 (1,4)
Waga, mediana (zakres), kg	66 (42,0-140,3)	62 (47,0-122,0)
LDH mierzone centralnie, średnia (SD), × GGN	7,6 (3,4)	7,8 (3,5)
LDH mierzone lokalnie, n (%)		
≥2 do ≤4×GGN	24 (17,7)	11 (15,9)
>4×GGN	111 (82,8)	58 (84,1)
Hemoglobina, mediana (zakres), g/L	85,0 (63,0; 135,0)	87,0 (58,0; 810,0**)
Liczba przetoczonych jednostek zagęszczonych czerwonych krwinek ≤12 miesięcy przed <i>screeningiem</i> , średnia (SD)*	6,5 (8,3)	6,6 (8,7)
≥1 jednostka, n (%)	103 (77,4)	50 (73,5)

Liczba przetoczonych jednostek zagęszczonych czerwonych krwinek 6 miesięcy przed randomizacją, n (%)		
0 jednostek	33 (24,4)	17 (24,6)
>0 do ≤6 jednostek	68 (50,4)	34 (49,3)
>6 jednostek	34 (25,2)	18 (26,1)
Procentowa obecność klonu PNH, mediana (zakres), %		
Erytrocyty	25,1 (3,5; 96,0)	44,6 (0,1; 88,9)
Granulocyty	91,4 (5,8; 100)	93,6 (6,8; 99,9)
Monocyty	90,8 (42,5; 100)	95,1 (41,5; 99,9)
Występowanie chorób związanych z PNH, n (%)		
Anemia aplastyczna	53 (39,3)	26 (37,7)
Duże zdarzenia naczyniowe	21 (15,6)	10 (14,5)
Zespół mielodysplastyczny	6 (4,4)	6 (8,7)

*Brak danych dotyczących 3 pacjentów z grupy krowalimabu oraz dwóch z grupy ekulizumabu

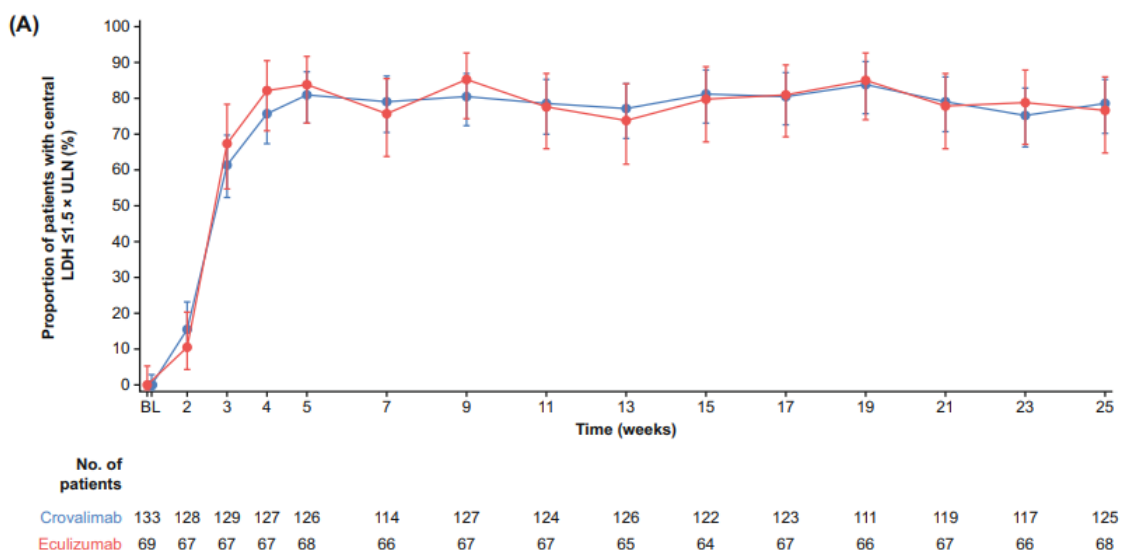
**Wartość podana w publikacji, autor przedstawia ją jako błędnie wpisaną wartość w trakcie kontroli

W okresie pierwotnej analizy, w grupie stosującej krowalimab, 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu: nasilająca się trombocytopenia, ciąża, wysoka gorączka, postęp anemii aplastycznej, utrata follow-up (błąd systemu wprowadzania danych lub utrata kontaktu z pacjentem) i stwierdzono pojedynczy zgon z powodu zawału mięśnia sercowego niezwiązanego z leczeniem. W grupie ekulizumabu jeden pacjent zmarł z powodu udaru niedokrwinnego, niezwiązanego z leczeniem.

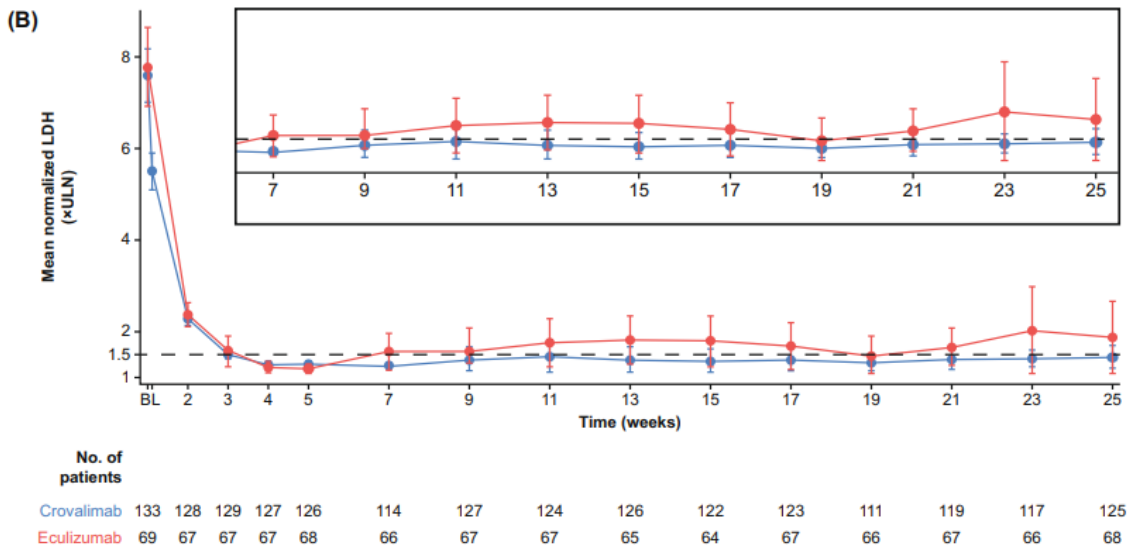
4.1.2. Ocena skuteczności klinicznej

Kontrola aktywności hemolitycznej ($LDH \leq 1,5 \times GGN$)

Wykazano nie gorszość (non-inferiority) krowalimabu względem ekulizumabu w obydwu pierwszorzędowych punktach końcowych. W grupie krowalimabu kontrolę aktywności hemolitycznej, definiowaną jako poziom $LDH \leq 1,5 \times GGN$, otrzymano u 79,3% (95% CI: 72,9; 84,5) pacjentów, w grupie ekulizumabu wyniosła ona 79,0% (95% CI: 69,7; 86,0), OR = 1,0 (95% CI: 0,6; 1,8). Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania istnieje identyczna szansa osiągnięcia kontroli aktywności hemolitycznej w obydwu grupach. Dla założonego marginesu równego 0,2 stwierdzono, że krowalimab jest nie gorszy (non-inferior) od ekulizumabu pod względem osiągania kontroli aktywności hemolitycznej.



Rysunek 4. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono kontrolę aktywności hemolitycznej w dniu kontroli w badaniu COMMODORE 2 [Roth 2024]; ULN – górna granica normy

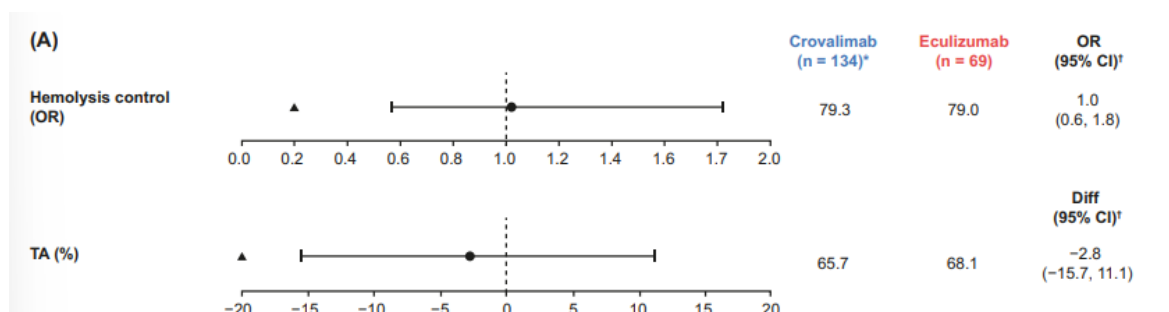


Rysunek 5. Średnia wartość LDH względem normy, raportowana u pacjentów w dniu kontroli w badaniu COMMODORE 2. Przerywaną linią oznaczono 1,5x GGN (ULN) LDH [Roth 2024]

Uniknięcie przetoczeń krwi

W grupie krowalimabu stwierdzono, że u 65,7% (95% CI: 56,9; 73,5) uniknięto przetoczenia krwi, w grupie ekulizumabu przetoczeń krwi uniknięto u 68,1% (95% CI: 55,7; 78,5) pacjentów, ważona różnica wyniosła -2,8% (95% CI: -15,7; 11,1). W ramieniu CROV jeden pacjent przerwał leczenie, konserwatywnie przyjęto, iż pacjent ten otrzymał przetoczenie krwi. Zgodnie z przyjętym

marginesem równym -20%, stwierdzono, że krowalimab jest nie gorszy (non-inferior) od ekulizumabu pod względem uniknięcia przetoczenia krwi.



Rysunek 6. Wyniki analizy skuteczności stosowania krowalimabu względem ekulizumabu w pierwszorzędowych punktach końcowych w badaniu COMMODORE 2 – kontrola aktywności hemolitycznej oraz częstość unikania przetoczeń krwi (TA%). Trójkątem oznaczono margines przyjęty margines nie gorszości

Przełom hemolityczny (BTH, ang. breakthrough hemolysis)

Dla punktu końcowego dotyczącego częstości występowania przełomów hemolitycznych również wnioskuje się o nie gorszości krowalimabu względem ekulizumabu – dla założonego marginesu <20%. W grupie CROV przełom hemolityczny stwierdzono u 10,4% (95%CI: 6,0; 17,2) pacjentów, w grupie ECU natomiast u 14,5% (95%CI: 7,5; 25,5), ważona różnica wyniosła -3,9% (95%CI: -14,8; 5,3).

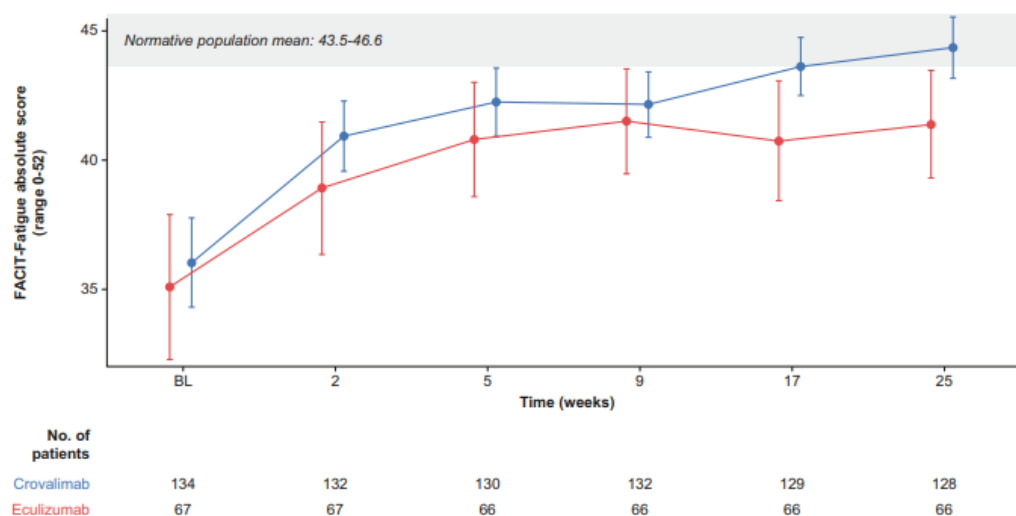
Stabilizacja poziomu hemoglobiny

Analogicznie, przy założeniu marginesu na poziomie -20%, nie gorszość krowalimabu względem ekulizumabu stwierdzono dla drugorzędowego punktu końcowego stabilizacja poziomu hemoglobiny. W grupie CROV stabilizację poziomu hemoglobiny uzyskano u 63,4% (95% CI: 54,6; 71,5), w grupie ECU natomiast u 60,9% (95% CI: 48,4; 72,2), ważona różnica wyniosła 2,2% (95% CI: -11,4; 16,3).

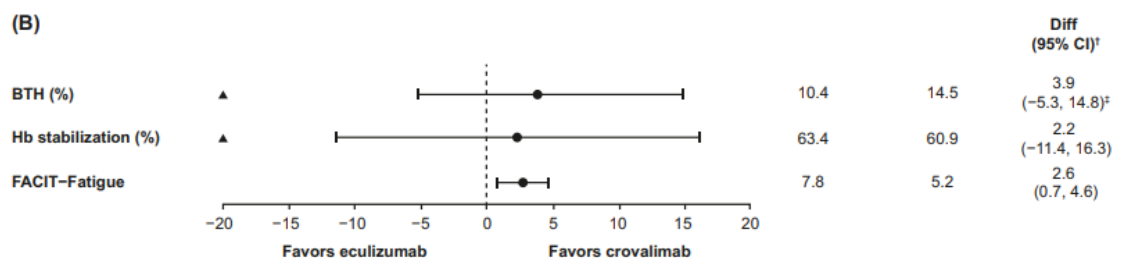
4.1.3. Jakość życia pacjentów

FACIT-Fatigue

Średnia zmiana w wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue w grupie CROV wyniosła 7,8 (95% CI: 6,5; 9,1), podczas gdy w grupie ECU zmiana wyniosła 5,2 (95% CI: 3,4; 6,9), różnica średnich zmian wyników 2,6 (95% CI: 0,7; 4,6). 5-punktowa zmiana w wyniku uważana jest za istotną klinicznie. Nie wykonano analizy pod względem potwierdzenia hipotezy o niegorszości, ze względu na brak potwierdzenia wyższości krowalimabu nad ekulizumabem w pierwszorzędowym punkcie końcowym: uniknięcie przetoczenia krwi.



Rysunek 7. Średnia wartość punktowa z kwestionariusza FACIT-Fatigue raportowa u pacjentów w dniu kontroli w badaniu COMMODORE 2. Wartość FACIT-Fatigue w populacji ogólnej mieści się w zakresie 43,5-46,6. Wyższe wartości oznaczają mniejsze zmęczenie [Roth 2024]



Rysunek 8. Wyniki analizy skuteczności stosowania krowalimabu względem ekulizumabu w drugorzędowych punktach końcowych w badaniu COMMODORE 2 – częstość występowania przełomów hemolitycznych (BTH), stabilizacja poziomu hemoglobiny (Hb stabilization) oraz zmiana wyniku FACIT-Fatigue

Poniżej w tabeli przedstawiono zestawienie wyników ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia w ramach pierwotnej analizy badania COMMODORE 2.

Tabela 5. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej CRO i ECU w pierwszo- i drugorzędowych punktach końcowych - badanie COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]

	Krowalimab (N = 134)*	Ekulizumab (N = 69)	Margines non-inferiority	Interpretacja wyniku
Pierwszorzędowe punkty końcowe				
Kontrola aktywności hemolitycznej (LDH ≤1,5 GGN), średnia (95% CI), %	79,3 (72,9, 84,5)	79,0 (69,7, 86,0)		
OR (95% CI)†	1,0 (0,6; 1,8)		Dolna granica przedziału ufności 95% >0,2	Niegorszość
Uniknięcie przetoczeń krwi, % (95% CI)‡	65,7 (56,9; 73,5)	68,1 (55,7; 78,5)		
Różnica ważona, % (95% CI)	-2,8 (-15,7; 11,1)		Dolna granica przedziału ufności 95% > -20%	Niegorszość
Drugorzędowe punkty końcowe				
BTH, % (95% CI)§	10,4 (6,0; 17,2)	14,5 (7,5; 25,5)		
Różnica ważona, % (95% CI)	-3,9 (-14,8; 5,3)		Górna granica przedziału ufności 95% <20%	Niegorszość
Stabilizacja poziomu hemoglobiny, % (95% CI)	63,4 (54,6; 71,5)	60,9 (48,4; 72,2)		
Różnica ważona, % (95% CI)	2,2 (-11,4; 16,3)		Górna granica przedziału ufności 95% > -20%	Niegorszość
Dopasowana średnia zmiana FACIT-Fatigue, (95% CI)¶,¶	7,8 (6,5; 9,1)	5,2 (3,4; 6,9)		
Różnica w średniej zmianie, % (95% CI)	2,6 (0,7; 4,6)		NA**	NA**

NA – nie dotyczy

*Pojedynczemu pacjent nie mierzono LDH po rozpoczęciu badania, dlatego 134 pacjentów włączono do analizy skuteczności.

† OR >1 oznacza przewagę krowalimabu.

‡Założono konserwatywnie, że pojedynczy pacjent z grupy krowalimabu, który przerwał leczenie przed 25. tygodniem otrzymał przetoczenie krwi

§Czterech pacjentów w grupie krowalimabu oraz jeden pacjent w grupie ekulizumabu przerwało leczenie przed 25. tygodniem. Dla nich konserwatywnie przyjęto, że doświadczili przełomu hemolitycznego.

||Dla pojedynczego pacjenta w grupie krowalimabu, który przerwał leczenie przed 25. tygodniem konserwatywnie założono, że utracił stabilizację poziomu hemoglobiny.

¶Kwestionariusz wypełniali jedynie pacjenci powyżej 18 roku życia.

#Średnia zmiana została wyliczona poprzez zestawienie wyników otrzymanych podczas włączenia do badania oraz wyników uzyskanych w 25. tygodniu badania. Za klinicznie istotną poprawę uznawano wzrost wyniku FACIT-Fatigue o co najmniej 5 punktów.

**Nie wykonano analizy pod względem potwierdzenia hipotezy o nie-gorszości, ze względu na brak potwierdzenia wyższości krowalimabu nad ekulizumabem w pierwszorzędowym punkcie końcowym: uniknięcie przetoczenia krwi.

EORTC QLQ-C30

W abstrakcie Panse 2023 [9] przedstawiono wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (EORTC Quality of Life Questionnaire Core 3, wyższe wyniki wskazują na lepsze funkcjonowanie/jakość życia) oraz EORTC IL-40 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item Library 40; wyższe wyniki świadczą o silniejszych objawach choroby) z badań COMMODORE 1 i 2.

Tabela 6. Raportowana przez pacjentów jakość życia (Panse 2023)

	Krowalimab (N=128)	Ekulizumab (N=66)
Zmiana bezwzględna od początku badania do 25 tygodni - wynik EORTC QLQ-C30, średnia (95% CI) ^c		
Funkcjonowanie fizyczne	12,3 (9,2; 15,4)	14,2 (9,2; 19,3)
Funkcjonowanie w rolach społecznych	12,9 (8,1; 17,7)	11,6 (6,1; 17,2)
Stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL)	13,4 (10,1; 16,7)	9,9 (4,8; 14,9)
Zmiana bezwzględna od początku badania do 25 tygodnia - wynik EORTC IL-40, średnia (95% CI) ^d		
Duszność	-13,4 (-16,9; -9,9)	-14,8 (-19,9; -9,7)

Dysfagia	-4,4 (-7,7; -1,1)	-6,1 (-12,1; 0,0)
Bóle głowy	-6,8 (-11,2; -2,4)	-4,6 (-9,1; 0,0)
Ból brzucha	-8,9 (-12,8; -4,9)	-7,1 (-13,7; -0,4)
Ból w klatce piersiowej	-4,7 (-7,7; -1,7)	-8,1 (-13,3; -2,9)
Zaburzenia erekcji ^e	-18,0 (-24,5; -11,4)	-10,0 (-19,3; -0,7)

EORTC: Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka; GHS/QoL: stan zdrowia/jakość życia; IL: biblioteka elementów; QLQ: Kwestionariusz Jakości Życia. Data odcięcia danych klinicznych: 16 listopada 2022 r. Wszystkie dane oceniano od początku badania do 25 tygodnia.

c Wyższe wyniki oznaczają lepsze funkcjonowanie/jakość życia.

d Wyższe wyniki oznaczają gorsze objawy.

e Oceniane u pacjentów płci męskiej. W badaniu COMMODORE 2: n=65 dla krowalimabu i n=30 dla ekulizumabu.

Preferencje pacjentów

17 tygodni po rozpoczęciu fazy przedłużonej badania COMMODORE 2, w populacji, która zmieniła terapię z ECU na CROV przeprowadzono ankietę, w ramach której pytano pacjentów o preferencje leczenia. Zgodnie otrzymanymi wynikami kwestionariusza 32 (84% badanych pacjentów) preferowało terapię CROV od terapii ECU, 4 (11%) pacjentów uważało odwrotnie, 2 nie wykazało preferencji. Najczęstsze podawane przez pacjentów powody preferencji krowalimabu nad ekulizumabem to łatwiejszy sposób podania leku, rzadsze wizyty w szpitalu związane z leczeniem oraz krótszy czas podania leku.

Tabela 7. Wyniki ankiety dotyczącej preferencji pacjentów do stosowania porównywanych terapii w badaniu COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]

Preferencje leczenia po 17 tygodniach od zmiany leczenia z ECU na CROV, n (%)	n = 38 [‡]
Preferuje krowalimab	32 (84)
Preferuje ekulizumab	4 (11) [§]
Brak preferencji	2 (5)

[‡]Do zmiany terapii doszło u 68 pacjentów, dla 38 dostępne były wyniki kwestionariusza i uwzględnione w wyniku końcowym.

[§]Wśród powodów, dla których pacjenci preferowali ekulizumab od krowalimabu podawano „lepszą jakość życia” (3 z 4 pacjentów), „lek pozwolił mi na rzadsze rozmyślanie nad chorobą” (2 z 4 pacjentów), „mniejszy wpływ na pozostałe codzienne czynności” (2 z 4 pacjentów) oraz „zmniejszyła mi się liczba objawów” (2 z 4 pacjentów).

4.1.4. Bezpieczeństwo

Substancje krowalimab i ekulizumab wykazywały się zbliżoną częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane stwierdzono u 105/135 (77,8%) i u 55/69 (79,7%) pacjentów odpowiednio w grupie CROV i grupie ECU. Najczęściej raportowano zdarzenia związane z podaniem leku – 15000,6% wszystkich pacjentów w grupie interwencji oraz 13,0% w grupie kontroli. Wszystkie tego typu zdarzenia raportowano w ciągu 24 godzin od podania i klasyfikowano je jako łagodnego lub umiarkowanego nasilenia. Do zdarzeń związanych z podaniem leku zaliczano: bóle głowy (13,3% grupy CROV, 8,7% grupy ECU) oraz bóle brzucha (1,5% w grupie CROV).

Tabela 8. Zestawienie najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych [Roth 2024]

	Krowalimab (N=135)	Ekulizumab (N=69)
Czas leczenia, mediana (zakres) [tyg.] ^a	19,7 (0,1; 23,1)	22,0 (6,1; 26,1)
L. pacjentów z ≥1 AE, n (%)		
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane raportowane u ≥10% pacjentów, w którymkolwiek ramieniu badania		
Zdarzenie związane z infuzją ^b	21 (15,6)	9 (13,0)
Zmniejszenie liczebności neutrofilii	17 (12,6)	7 (10,1)
Zmniejszenie liczebności białych krwinek	16 (11,9)	7 (10,1)
Hipokalemia	15 (11,0)	9 (13,0)
Gorączka	12 (8,9)	7 (10,1)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (8,1)	9 (13,0)
Hipokalcemia	8 (5,9)	7 (10,1)
Jakiegokolwiek zdarzenie związane z leczeniem (TRAE)	45 (33,3)	24 (34,8)
Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5.	24 (17,8)	17 (24,6)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci ^c	2 (1,5)	1 (1,4)
Poważne zdarzenia niepożądane	14 (10,4)	9 (13,0)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	4 (3,0)	1 (1,4)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania	5 (3,7) ^d	3 (4,3) ^e
Zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia	1 (0,7)	1 (1,4)

^aCzas trwania leczenia obliczono jako datę ostatniego podania badanego leku minus data pierwszego podania badanego leku plus jeden dzień.

^bNie obejmuje reakcji w miejscu wstrzyknięcia, które wystąpiły u 5,2% (7/135) pacjentów leczonych krowalimabem i u żadnego pacjenta leczonego ekulizumabem.

^cAE prowadzące do zgonu to krwotok z dróg oddechowych (n = 1) i zawał mięśnia sercowego (n = 1) w grupie krowalimabu oraz udar niedokrwienny (n = 1) w grupie ekulizumabu.

^dW grupie krowalimabu pięciu pacjentów doświadczyło łącznie czterech AE (dwa zdarzenia COVID-19 i po jednym zdarzeniu pancytopenii i reakcji związanej z wlewem), które doprowadziły do przerwania dawkowania, jednego AE (nudności), które doprowadziło do zmniejszenia dawki, i dwóch AE (po jednym zdarzeniu uczucia zimna i zimna obwodowego), które doprowadziły do zwiększenia dawki.

^eW grupie ekulizumabu u trzech pacjentów wystąpiły łącznie trzy zdarzenia niepożądane (posocznica, przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego i COVID-19), które doprowadziły do przerwania podawania dawki.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych również była zbliżona między grupami badanymi. W obydwu ramionach stwierdzono po jednym poważnym zdarzeniu naczyniowym, prowadzącym do śmierci – w ramieniu CROV był to zawał mięśnia sercowego (przed rozpoczęciem leczenia), w ramieniu ECU był to zawał niedokrwienny (według autorów publikacji związany z przebiegiem PNH, na podstawie czynników etiologicznych i biorąc pod uwagę fakt, że u pacjenta nie osiągnięto kontroli choroby, a ostatnia dawka ekulizumabu została podana 3 tygodnie przed zdarzeniem). Jeden pacjent z grupy CROV doświadczył zagrażającej życiu trombocytopenii, którą uznano za zdarzenie związane z leczeniem. Dwa zgony jakie raportowano w ramieniu CROV to wspomniany wcześniej zawał mięśnia sercowego, który nastąpił u pacjenta przed rozpoczęciem leczenia oraz krwawienie z dróg oddechowych. W ramieniu ECU raportowano jeden zgon, związany z wspomnianym wcześniej udarem niedokrwiennym.

Tabela 9. Poważne zdarzenia niepożądane raportowane w ramach pierwotnej analizy badania COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]

	Krowalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Pacjenci z ≥ 1 poważnym AE, n (%)	14 (10,4)	9 (13,0)
Anemia aplastyczna	2 (1,5)	1 (1,4)
Zapalenie płuc	2 (1,5)	0
Krwawienie z nosa	2 (1,5)*	0
COVID-19	1 (0,7)	1 (1,4)
Trombocytopenia	1 (0,7)*	1 (1,4) [†]
Gorączka	1 (0,7)*	1 (1,4)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,7)	0
Krwotok z dróg oddechowych	1 (0,7) [‡]	0
Zawał mięśnia sercowego	1 (0,7) [‡]	0
Rak tarczycy	1 (0,7)	0
Krwotok z jelita cienkiego	1 (0,7)	0
Reakcja związana z infuzją	1 (0,7)*	0
Zaburzenia afektywne	1 (0,7)	0
Plamica Henocha-Schönleina	1 (0,7)	0
Wstrząs hipowolemiczny	1 (0,7)	0
Zakażenie ośrodkowego układu nerwowego	0	1 (1,4)
Sepsa	0	1 (1,4)
Gruźlica	0	1 (1,4)
Zakażenie układu moczowego	0	1 (1,4)
Gorączka neutropeniczna	0	1 (1,4)
Niewydolność serca	0	1 (1,4)
Zespół mielodysplastyczny	0	1 (1,4)
Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	0	1 (1,4)
Udar niedokrwienny	0	1 (1,4)

*Wśród pacjentów leczonych krowalimabem poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: małopłytkowość stopnia 4 (n = 1), gorączka stopnia 3 (n = 1), krwawienie z nosa stopnia 2 (n = 1) oraz reakcja związana z infuzją stopnia 2 (n = 1).

[†]Wśród pacjentów leczonych ekulizumabem poważnym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była małopłytkowość stopnia 4 (n = 1).

[‡]Zdarzenie niepożądane w postaci krwotoku z dróg oddechowych w dniu 151 było śmiertelne i uznane za niezwiązane z leczeniem. Pacjent przerwał terapię krowalimabem na 127 dni przed wystąpieniem zdarzenia, zgodnie z decyzją lekarza.

[§]Zdarzenie niepożądane w postaci zawału serca w dniu 1 było śmiertelne i uznane za niezwiązane z leczeniem. Pacjent miał w wywiadzie zakrzepowe zapalenie żył oraz anemię aplastyczną. Otrzymał pojedynczą dawkę krowalimabu dożylnie. Istniały dowody na trwający zawał serca przed podaniem krowalimabu.

^{||}Zdarzenie niepożądane w postaci udaru niedokrwiennego było śmiertelne i uznane za niezwiązane z leczeniem (początek w dniu 48, pacjent zmarł w dniu 71). Ekulizumab został odstawiony z powodu udaru niedokrwiennego, ostatnia dawka została podana w dniu 43.

Infekcje o różnym podłożu zdiagnozowano u 23,7% pacjentów z grupy CROV (3% poważnych infekcji) oraz u 36,2% (7,2% poważnych infekcji) pacjentów z grupy ECU. Częstość wystąpienia infekcji wyniosła 6,5 (95% CI: 1,9; 16,5) na 100 pacjento-lat w grupie CROV oraz 15,8 (95% CI: 5,1; 36,9) na 100 pacjento-lat w grupie ECU. Wśród infekcji nie raportowano spowodowanych przez menigokokoki.

4.1.5. Wyniki długoterminowej analizy COMMODORE 2

Poniżej przedstawiono wyniki dla 2-letniego follow-up z badania COMMODORE 2, pochodzące z nieopublikowanego abstraktu dostarczonego przez Zleceniodawcę - COMMODORE 2 long term [10].

Spośród 204 pacjentów zapisanych do badania, 135 zostało losowo przydzielonych do grupy A (CROV), a 69 do grupy B (ECU); 129 pacjentów z grupy A kontynuowało leczenie CROV, a 68 z grupy B zmieniło terapię na CROV w okresie przedłużonym po tygodniu 25. Na dzień CCOD (12 marca 2024), 116 (86%) pacjentów z grupy A i 59 (86%) pacjentów z grupy B, którzy zmienili terapię na CROV, nadal utrzymało ten schemat leczenia. Mediana czasu leczenia wynosiła 104,4 tygodnia (zakres: od 0,1 do 176,1).

W fazie przedłużonej badania wszyscy pacjenci otrzymywali krowalimab. Średni znormalizowany poziom LDH utrzymywał się na poziomie $\leq 1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN) w obu grupach, przy czym u 78%–86% pacjentów w grupie A oraz u 74%–88% pacjentów z grupy B, którzy zmienili terapię na krowalimab, poziom LDH wynosił $\leq 1,5 \times$ GGN podczas każdej wizyty od tygodnia 25 do 97. W kolejnych 24-tygodniowych przedziałach fazy przedłużonej badania, przetaczanie krwi przestało być konieczne u 73%–75% pacjentów w grupie A oraz u 68%–82% w grupie B. Stabilizacja hemoglobiny wystąpiła u 70%–73% pacjentów w grupie A oraz u 62%–72% w grupie B. Odsetek zdarzeń BTH pozostawał niski i nie ulegał zmianom (5%–7% w grupie A i 6%–16% w grupie B). Średni wynik zmęczenia według skali FACIT-Fatigue nie ulegał zmianom w okresie od tygodnia 25. do 97., wynosząc od 41,9 do 44,3 w grupie A oraz od 40,3 do 42,2 w grupie B. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie niniejszych wyników.

Tabela 10. Tabela podsumowująca wyniki długoterminowej analizy COMMODORE 2 - odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w analizowanych punktach końcowych [COMMODORE 2 - long term]

	Grupa A (N=135)*	Grupa B (N=69)
Poziom LDH $\leq 1,5 \times$ GGN	78-86%	74-88%
Brak konieczności przetaczania krwi	73-75%	68-82%
Stabilizacja hemoglobiny	70-73%	62-72%
BTH	5-7%	6-16%
FACIT-Fatigue	41,9-44,3	40,3-42,2

*Jeden pacjent zmarł drugiego dnia badania i nie został włączony do analizy skuteczności

W obu grupach oceniono 203 pacjentów (416,6 pacjento-lat) pod kątem długoterminowego bezpieczeństwa stosowania krowalimabu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) na 100 pacjento-lat (95% CI) wynosiła 344,0 (326,4; 362,3) dla zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu, 68,4 (60,7; 76,8) dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, 55,9 (49,0; 63,6) dla zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , 29,8 (24,8; 35,5) dla poważnych zdarzeń niepożądanych oraz 0,5 (0,1; 1,7) dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Częstość zgonów wynosiła 1,9 (0,8; 3,8) na 100 pacjento-lat; żaden z 8 zgonów nie został uznany przez badaczy jako związany z leczeniem.

Tabela 11. Częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych w fazie przedłużonej badania COMMODORE 2 [COMMODORE 2 - long term]

Częstość zdarzeń niepożądanych	Obie grupy (N = 203)
Częstość zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu, n/100 pacjento-lat (95%CI)	344 (326,4; 362,3)
Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, n/100 pacjento-lat (95%CI)	68,4 (60,7; 76,8)
Częstość zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , n/100 pacjento-lat (95%CI)	55,9 (49,0; 63,6)

Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych, n/100 pacjento-lat (95%CI)	29,8 (24,8; 35,5)
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, n/100 pacjento-lat (95%CI)	0,5 (0,1; 1,7)
Częstość zgonów, n/100 pacjento-lat (95%CI)	1,9 (0,8; 3,8)

Reakcje związane z przejściowymi kompleksami immunologicznymi (TICR, jednorazowe zdarzenia, które mogą wystąpić u pacjentów przy zmianie leczenia między krowalimabem a innym C5i) wystąpiły u 16% pacjentów (11/68) w grupie B podczas fazy przedłużonej badania. Objawy TICR zgłaszane u ≥ 2 pacjentów obejmowały zaburzenia skórne i stawowe (ból stawów i wysypki) oraz ból głowy, przy czym nie odnotowano chorób nerek. W przypadku reakcji TICR leczenie jest tymczasowo przerywane lub przerywane całkowicie, w zależności od nasilenia zdarzenia. Większość reakcji TICR w badaniu miała łagodny lub umiarkowany przebieg, bez przypadków zagrażających życiu lub śmiertelnych, a objawy ustępowały bez konieczności zmiany leczenia. Nie zgłoszono żadnych zakażeń meningokokowych.

W badaniu COMMODORE 2 krowalimab był dobrze tolerowany i zapewniał kontrolę choroby. Mediana okresu leczenia pacjentów wynosiła 2 lata. Ogólny profil bezpieczeństwa krowalimabu był zgodny z innymi C5i, z wyjątkiem rozpoznanego ryzyka łagodnych lub umiarkowanych i możliwych do zarządzania reakcji TICR u pacjentów zmieniających leczenie między krowalimabem a innym C5i. Wyniki te wspierają długoterminowy korzystny profil korzyści–ryzyka krowalimabu u pacjentów z PNH.

4.2. Badanie fazy III COMMODORE 3 (Liu 2023 [6])

Badanie COMMODORE 3 to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki stosowania krowalimabu i stanu zdrowia pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) w wieku ≥ 12 lat i o masie ciała ≥ 40 kg, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem dopełniacza (C5i).

Do badania COMMODORE 3 włączono pacjentów z pięciu ośrodków w Chinach. Kwalifikujący się pacjenci z PNH byli w wieku ≥ 12 lat, charakteryzowali się poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ≥ 2 górnej granicy normy (GGN) i mieli co najmniej 4 przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Pacjenci nie mogli mieć historii leczenia inhibitorami dopełniacza ani obecnie być leczeni takimi lekami. W trakcie badania pacjenci otrzymywali dawki nasycające krowalimabu (jedna dożylna, cztery podskórne), a następnie lek podawano podskórnie co 4 tygodnie według schematu dawkowania wielopoziomowego opartego na masie ciała.

Body Weight	Crovalimab Loading Doses (Weeks 1–4)	Crovalimab Maintenance Doses (Week 5 and Q4W thereafter)
≥ 40 kg to <100 kg	<u>Week 1</u>	
	Day 1: 1000 mg IV	
	Day 2: 340 mg SC	680 mg SC
≥ 100 kg	<u>Weeks 2, 3 and 4</u>	
	340 mg SC QW	
	<u>Week 1</u>	
≥ 100 kg	Day 1: 1500 mg IV	
	Day 2: 340 mg SC	1020 mg SC
	<u>Weeks 2, 3 and 4</u>	
	340 mg SC QW	

IV=dożylnie; QW=co tydzień; Q4W=co 4 tygodnie; SC=podskórnie

Rysunek 4. Schemat dawkowania krowalimabu zależny od masy ciała w badaniu COMMODORE 3 (Protocol Amendment Version 5).

Uczestnicy otrzymywali dawkę nasycającą krowalimabu składającą się z dawki dożylnej w dniu 1, a następnie cotygodniowe dawki podawane podskórnie krowalimabu przez 4 tygodnie w dniu 2. pierwszego tygodnia, a następnie w tygodniach 2., 3. i 4. Podtrzymujące dawkowanie podskórne rozpoczęło się w 5. tygodniu i było kontynuowane w cyklach co 4-tygodniowych przez łącznie 24 tygodnie leczenia. Po 24 tygodniach leczenia krowalimabem uczestnicy, którzy odnosili korzyści z leczenia, mogli kontynuować leczenie krowalimabem.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: średni odsetek pacjentów z kontrolą aktywności hemolitycznej ($\text{LDH} \leq 1,5 \times \text{GGN}$) od tygodnia 5 do tygodnia 25. oraz różnica w odsetku pacjentów, u których uniknięto przetoczeń jednostek krwi od wartości wyjściowej do W25 w porównaniu z 24 tygodniami *prescreeningu* (u pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę krowalimabu i mieli ≥ 1 ocenę poziomu LDH po pierwszej dawce).

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały: odsetek pacjentów z BTH (zdefiniowaną jako jeden lub więcej nowych lub pogarszających się objawów lub oznak hemolizy wewnątrznaczyniowej w obecności podwyższonego $\text{LDH} \geq 2 \times \text{GGN}$ po wcześniejszym obniżeniu LDH do $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w trakcie leczenia) od wartości wyjściowej do 25. tygodnia; odsetek pacjentów z ustabilizowanym stężeniem hemoglobiny (zdefiniowanym jako uniknięcie spadku stężenia

hemoglobiny o ≥ 2 g/dl od wartości wyjściowej, przy braku transfuzji) od wartości wyjściowej do 25. tygodnia; średnia zmiana od wartości wyjściowej do 25. tygodnia według skali zmęczenia Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue (u osób dorosłych w wieku ≥ 18 lat).

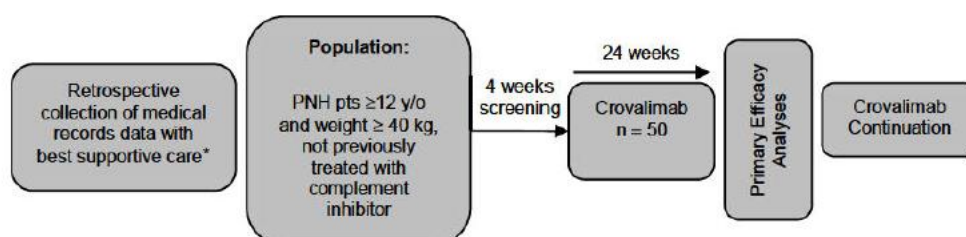
Ze względu na niezamierzone pominięcie oceny FACIT-Fatigue zaplanowanej na 25. tydzień, ocenę prowadzono od wartości wyjściowej do 17. tygodnia. Oceniano następujące eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności: medianę czasu do osiągnięcia kontroli LDH, całkowitą liczbę przetoczonych jednostek krwinek czerwonych (pRBC) oraz odsetek pacjentów z poważnymi niepożądanymi zdarzeniami naczyniowymi między wartością wyjściową a tygodniem 25.

Bezpieczeństwo było stale oceniane poprzez rejestrowanie parametrów życiowych i wyników badań laboratoryjnych oraz ocenę częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych (AE).

Oceniano również farmakokinetykę i farmakodynamikę krowalimabu. Immunogenność badano poprzez monitorowanie przeciwciał przeciwlekowych (ADA) na początku i w trakcie trwania badania. Odpowiedzi ADA sklasyfikowano jako przejściowe lub trwałe.

W okresie od 17 marca do 24 sierpnia 2021 r. do badania włączono 51 pacjentów (w wieku 15-58 lat), wszyscy otrzymali leczenie.

Protokół badania został zmieniony w celu odzwierciedlenia zmian związanych z ponownie oszacowanym okresem półtrwania krowalimabu. Na podstawie nowych danych farmakokinetycznych (PK) końcowy okres półtrwania krowalimabu został zmieniony z około 30 dni do około 59 dni. Okres obserwacji bezpieczeństwa został wydłużony z 24 do 46 tygodni (około 10,5 miesiąca). Oczekiwany koniec badania i całkowita długość badania zostały wydłużone odpowiednio do 6 lat i 7 lat w wyniku zmienionego okresu obserwacji bezpieczeństwa.



PNH = napadowa nocna hemoglobinuria; pts = pacjenci.

*Retrospektywne gromadzenie danych medycznych z najlepszą opieką wspomagającą przez 24 tygodnie przed włączeniem do badania.

Rysunek 5. Projekt badania COMMODORE 3 (Protocol Amendment Version 5).

4.2.1. Charakterystyka populacji

Do badania włączano pacjentów z PNH w wieku ≥ 12 lat i o masie ≥ 40 kg oraz z poziomem LDH $\geq 2x$ górnej granicy normy (GGN) w momencie rejestracji i co najmniej czterema przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych (pRBC) w ciągu 12 miesięcy przed screeningiem.

Wymagania te zostały specjalnie dobrane, aby zapewnić włączenie pacjentów, którzy mają znaczącą aktywność hemolityczną, a zatem mają największą potrzebę terapeutyczną i szansę na odniesienie korzyści z leczenia C5i.

Kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały obecne lub wcześniejsze leczenie inhibitorem dopełniacza, historię allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego oraz znany lub podejrzewany dziedziczny niedobór jednego z białek dopełniacza. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu.

Tabela 12. Charakterystyka wejściowa i historia PNH (Liu 2023)

Charakterystyka	Krowalimab (N = 51)
Mediana wieku, lata (zakres)	31 (15; 58)
12 do <18 lat n (%)	3 (6%)
Kobiety n (%)	29 (57%)
Mediana wagi, kg (zakres)	60,0 (48,9; 96,0)
Mediana czasu od diagnozy PNH do rekrutacji, lata (zakres)	7,1 (0,7; 18,2)
Historia stanów związanych z PNH ^a n (%)	
Anemia aplastyczna	19 (37%)
Zespół mielodysplastyczny	1 (2%)
Niewydolność nerek (eGFR <60 mL/min) ^b	2 (4%)
Główne zdarzenia naczyniowe	5 (10%)
Leki przyjmowane na początku badania ^c n (%)	
Antykoagulanty	6 (12%)
Steroidy/immunosupresyjne terapie	26 (51%)
Średni poziom hemoglobiny, g/dL (SD)	8,4 (1,0)
Średni poziom LDH x GGN ^d (SD)	9,3 (2,8)
>4 x GGN n (%)	50 (98%)
Mediana jednostek pRBC przetoczonych w ciągu ≤12 miesięcy przed badaniem (zakres)	16 (8,0; 50,5)
Średnia wielkość klonu granulocytów PNH (%) (SD) ^e	88,9 (13,7)
Średnia liczba retikulocytów × 10 ⁹ /L (SD)	217,9 (81,3)
Średnia liczba płytek krwi × 10 ⁹ /L (SD)	143,9 (80,7)
Średnia liczba neutrofili × 10 ⁹ /L (SD)	2,70 (1,64)

LDH - dehydrogenaza mleczanowa; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria; pRBC - krwinki czerwone; SD - odchylenie standardowe; ULN - górna granica normy.

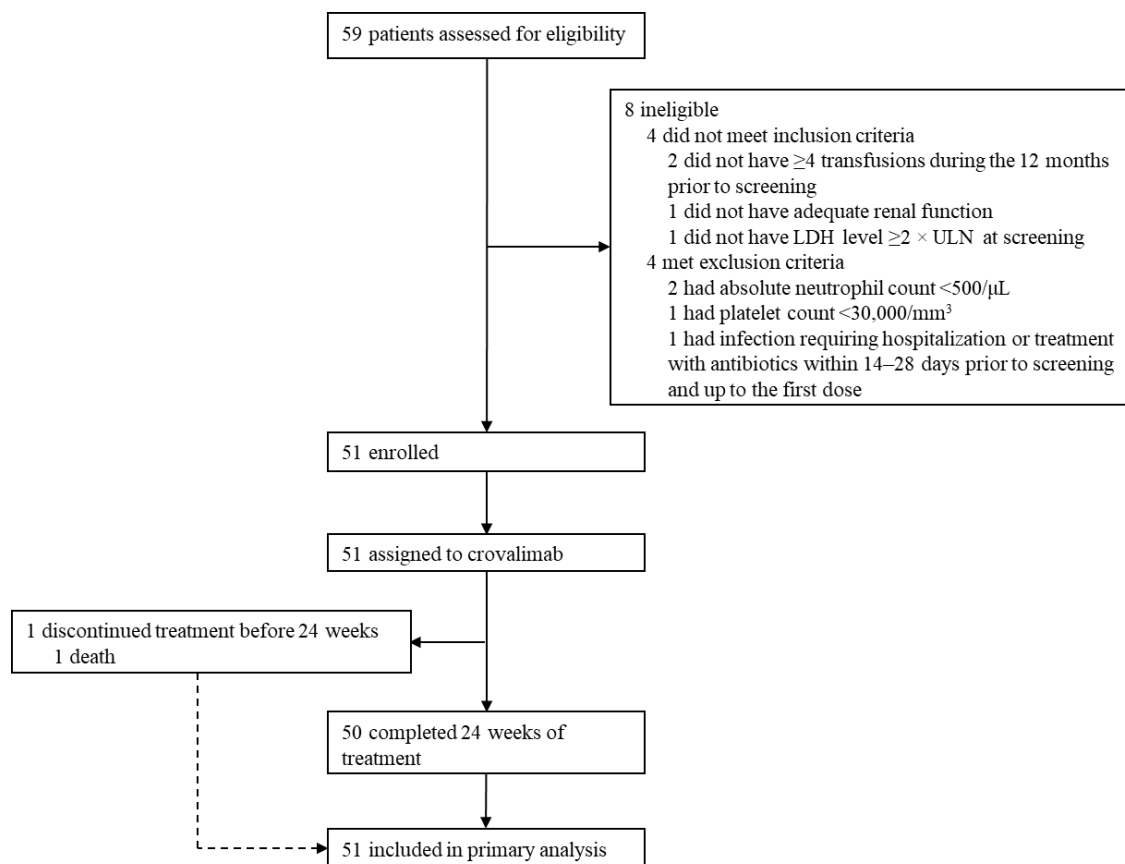
^aPrzed włączeniem do badania lub podaniem pierwszej dawki.

^bOszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <60 ml/min.

^cObejmuje leki, które zostały odstawione i leki, które były przyjmowane na początku badania.

^dBazowy poziom LDH zdefiniowano jako średnią wszystkich wartości LDH pobranych podczas badań przesiewowych i w Tygodniu 1 Dniu 1 przed podaniem pierwszej dawki krowalimabu; ULN wynosiła 234 U/L dla pacjentów dorosłych i 230 U/L dla pacjentów w wieku młodzieńczym.

^eW ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.



Rysunek 6. Schemat badania wraz z przepływem chorych w badaniu COMMODORE 3 (Liu 2023 supp).

4.2.2. Ocena skuteczności klinicznej

Spośród 51 pacjentów włączonych do badania w okresie od 17 marca do 24 sierpnia 2021 r., 50 (98%) ukończyło 24-tygodniowe leczenie. Jeden pacjent przerwał badanie z powodu zgonu niezwiązanego z leczeniem w 22. Tygodniu – pacjent ten został włączony do analizy skuteczności.

Kontrola aktywności hemolitycznej ($LDH \leq 1,5 \times GGN$)

W zakresie tego punktu końcowego oceniano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę aktywności hemolitycznej, definiowaną jako poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\leq 1,5$ -krotności górnej granicy normy (GGN) od 5. do 25. tygodnia badania.

Średni odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę aktywności hemolitycznej ($LDH \leq 1,5 \times GGN$) wyniósł 78,7% (95% CI: 67,8; 86,6). Odsetek pacjentów osiągających $LDH \leq 1,5 \times GGN$ wzrósł z 0% w punkcie wyjściowym do 72,0% w 5. tygodniu i utrzymywał się na poziomie od 70,0% do 85,0% do 25. tygodnia, co wskazuje na szybki efekt i dobre utrzymanie kontroli po rozpoczęciu leczenia krowalimabem. Mediana czasu do pierwszego osiągnięcia $LDH \leq 1,5 \times GGN$ wynosiła 2,7 tygodnia (95% CI: 2,1; 3,1). Średni znormalizowany poziom LDH gwałtownie spadł z $9,3 \times GGN$ ($SD=2,8$)

na początku badania do 1,5x GGN (SD=0,4) w 3. tygodniu i utrzymywał się na poziomie $\leq 1,5x$ GGN do 25. tygodnia.

Uniknięcie przetoczenia krwi (TA, transfusion avoidance)

Odsetek pacjentów, którzy uniknęli przetoczenia krwi, wynosił 51% pacjentów (26 z 51) w okresie od początku badania do 25. tygodnia. To stanowiło statystycznie istotną poprawę ($p < 0,0001$) w porównaniu do 24 tygodni przed rozpoczęciem badania, kiedy żaden pacjent (0%) nie uniknął przetoczenia.

Średnia liczba pRBC przetoczonych na pacjenta, wśród wszystkich pacjentów badania, wyniosła 10,8 jednostki (SD=6,6) w ciągu 24 tygodni poprzedzających badanie. Podczas leczenia krowalimabem, w okresie 24 tygodni leczenia średnia liczba jednostek przetoczonych pRBC wyniosła 4,6 jednostki (SD=6,7) na pacjenta. Oznacza to średnie zmniejszenie o 6,1 jednostki przetoczonych pRBC na pacjenta (95% CI: 4,3; 8,0), co odpowiada redukcji o 64,8% (95% CI: 51,5; 78,1%).

W podgrupie pacjentów, w której nie uniknięto przetoczenia krwi ($n = 25$, 49%), również zaobserwowano zmniejszenie liczby przetoczonych jednostek: przed badaniem średnia liczba jednostek pRBC wynosiła 13,4 jednostki (SD=6,5), natomiast podczas leczenia krowalimabem liczba ta spadła do 9,4 jednostki (SD=6,8). Wskazuje to na redukcję zapotrzebowania na przetoczenia krwi.

Zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek pRBC wskazuje na poprawę zarządzania anemią u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, co ma bezpośredni wpływ na poprawę jakości życia pacjentów, redukcję obciążenia związanego z leczeniem oraz zmniejszenie ryzyka powikłań wynikających z częstych przetoczeń krwi.

Podsumowując, krowalimab okazał się skuteczny w zmniejszeniu liczby przetoczeń pRBC u pacjentów.

Przełom hemolityczny (BTH)

Przełom hemolityczny raportowano u 2 pacjentów (3,9%), co świadczy o skutecznej kontroli aktywności hemolitycznej podczas badania. Założono że pacjent który zmarł z przyczyn niezwiązanych z leczeniem krowalimabem w 22. tygodniu doświadczył przełomu hemolitycznego.

Stabilizacja poziomu hemoglobiny

Stabilizację poziomu hemoglobiny do 25. tygodnia badania osiągnęło 51% pacjentów (n = 26).

Poniżej w tabeli przedstawiono zbiorcze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej raportowane w publikacji Liu 2023 [6].

Tabela 13. Zestawienie wyników skuteczności klinicznej z badania COMMODORE 3 (Liu 2023).

Wynik	Krowalimab (N = 51)
Średni odsetek pacjentów z kontrolą aktywności hemolitycznej, % (95% CI)	78,7 (95% CI: 67,8; 86,6)
Unikanie transfuzji, % (95% CI)	
Przed badaniem przesiewowym ^b	0 (95% CI: 0,0; 8,7)
Po rozpoczęciu leczenia ^c , n (%)	26 (51,0%) (95% CI: 36,8; 65,1)
Różnica	51 (95% CI: 34,3; 65,1)
Wartość p ^d	<0,0001 ^e
Jednostki pRBC przetoczone na pacjenta (n=51)	
Przed badaniem przesiewowym, średnia ± SD ^b	10,8 ± 6,6
Po rozpoczęciu leczenia, średnia ± SD ^c	4,6 ± 6,7
Jednostki pRBC przetoczone (pacjenci, którzy nie osiągnęli unikania transfuzji, n = 25) ^f	
Przed badaniem przesiewowym, średnia ± SD ^b	13,4 ± 6,5
Po rozpoczęciu leczenia, średnia ± SD ^c	9,4 ± 6,8
Przełom hemolityczny, n (%) (95% CI) ^c	2 (3,9%) (95% CI: 0,7; 14,6) ^g
Stabilizacja poziomu hemoglobiny, n (%) (95% CI) ^c	26 (51,0%) (95% CI: 36,8; 65,1)

a LDH ≤1,5 GGN; od tygodnia 5 do 25.

b W ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym.

c Od wartości wyjściowej do tygodnia 25.

d Sparowany test McNemara.

e Statystycznie istotne przy dwustronnym poziomie błędów typu I wynoszącym 0,05.

f Analiza podgrup post-hoc.

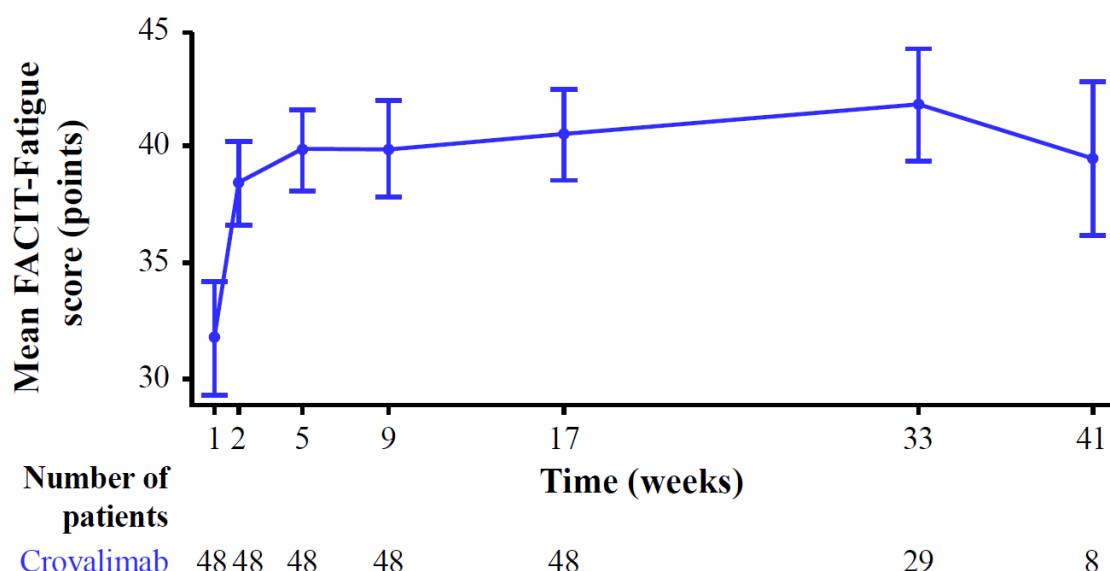
g Obserwowano jeden przypadek przełomu hemolitycznego; jeden dodatkowy pacjent przerwał badanie przed 25. tygodniem z powodu zgonu związanego z krwakiem podtwardówkowym po upadku (niezwiązanym z leczeniem) i został zachowawczo uznany za pacjenta z przełomem hemolitycznym.

4.2.3. Jakość życia pacjentów

Poprawa w aspekcie odczuwanego zmęczenia skala FACIT-Fatigue

Do oceny poprawy odczuwanego zmęczenia pacjentów używano skali Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue. Zmiana o ≥ 5 punktów uznawana jest za klinicznie istotną.

Szybką poprawę zaobserwowano w 2. tygodniu, przy czym u 58% (n=29) dorosłych pacjentów nastąpiła poprawa o ≥ 5 punktów, co wskazuje na kliniczne korzyści z leczenia. Zgłaszana poprawa wyników w skali FACIT-Fatigue utrzymywała się do 17. tygodnia i później. W 17. tygodniu średnia zmiana wyniku FACIT-Fatigue w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 8,8 punktu (95% CI: 6,0; 11,6), a u 71% (n=36) pacjentów nastąpiła poprawa o >5 punktów.



Rysunek 7. Średnie wyniki FACIT-Fatigue w badaniu COMMODORE 3 (Liu 2023 supp)

Wykres przedstawia średnie wyniki w skali FACIT-Fatigue od punktu początkowego do 17. tygodnia i później, u pacjentów w wieku powyżej 18 lat (n=48). Tydzień 1 odpowiada wartości wyjściowej. W 25. tygodniu nie zebrano danych dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjentów.

4.2.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania krowalimabu oceniano poprzez monitorowanie zdarzeń niepożądanych (AE), w tym zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane to infekcje górnych dróg oddechowych (47%) oraz przyrost masy ciała (12%). Tylko 2% pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a żaden pacjent nie przerwał badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 14. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania krowalimabu w badaniu COMMODORE 3 (Liu 2023).

Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym (AE)	Krowalimab (N = 51)
Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE)	50 (98%)
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia)	39 (76%)
Zdarzenie niepożądane stopnia 3/4 ^a	12 (24%)
Poważne zdarzenie niepożądane (SAE)	4 (8%)
Poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	1 (2%) ^b
Zdarzenie niepożądane stopnia 5	1 (2%) ^c
Zdarzenie niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki	1 (2%) ^d
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0%)

Dane podano jako n (%);

a Większość związana z badaniami laboratoryjnymi (24 zdarzenia laboratoryjne z 27 zdarzeń laboratoryjnych i klinicznych).;

b Bakteriemia 3. stopnia; nie zgłoszono żadnego przypadku meningokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

c Krwaki podtwardówkowy po upadku, niezwiązany z leczeniem.;

d Związane z leczeniem; zmniejszono dawkę po zgłoszeniu nieprawidłowej czynności wątroby stopnia 1 (brak dowodów na zakrzepicę żył wątrobowych).

Poniżej przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych u co najmniej 10% pacjentów.

Tabela 15. AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów (Liu 2023 supp).

Kategoria AE	Krowalimab (n = 51)
Kliniczne AE	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 (47%)
Wzrost masy ciała	6 (12%)
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	
Wzrost stężenia bilirubiny sprzężonej	15 (29%)
Spadek liczby neutrofilii	13 (25%)
Wzrost stężenia bilirubiny niesprężonej	12 (24%)
Spadek liczby białych krwinek	12 (24%)
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)	11 (22%)
Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej	9 (18%)
Wzrost stężenia bilirubiny	9 (18%)
Wzrost aktywności alfa-hydroksybutyratowej dehydrogenazy	8 (16%)
Spadek liczby limfocytów	8 (16%)
Neutropenia	7 (14%)
Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)	6 (12%)
Spadek liczby płytek krwi	6 (12%)

Dane podano jako n (%).

Poniżej w tabeli przedstawiono wybrane zdarzenia niepożądane z suplementu publikacji Liu 2023.

Tabela 16. Pacjenci z jednym lub więcej wybranymi AE (Liu 2023 supp)

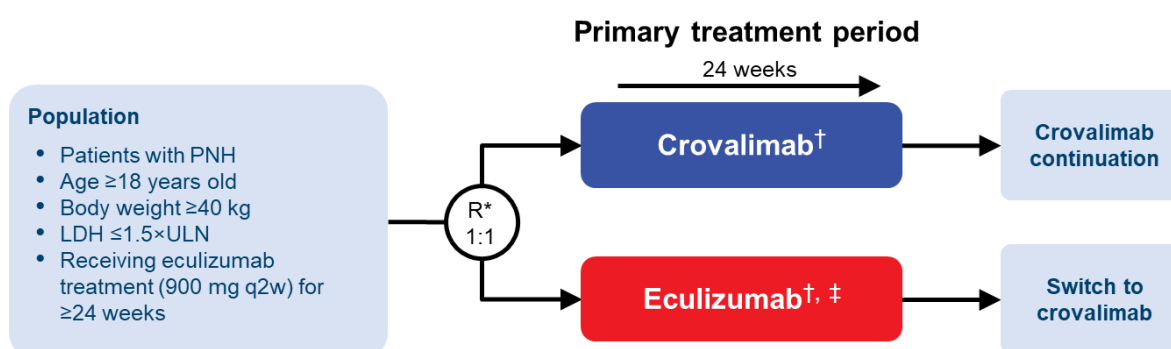
Kategoria AE	Krowalimab (N = 51)
Zakażenia	31 (61%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 (47%)
Zakażenie układu moczowego	3 (6%)
Bakteriemia	1 (2%)
Zapalenie oskrzeli	1 (2%)
Zapalenie żołądka i jelit	1 (2%)
Grzybica paznokci	1 (2%)
Zapalenie dziąseł (okołokoronowe)	1 (2%)
Nieżyt nosa	1 (2%)
Zakażenie meningokokowe	0
Reakcje związane z infuzją	2 (4%)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0
Reakcje nadwrażliwości (inne niż typ III)	1 (2%)

Dane podano jako n (%).

Krowalimab był dobrze tolerowany przez uczestników badania. Ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów C5 i chorobą podstawową. Nie zgłoszono żadnych zakażeń meningokokowych i u żadnego pacjenta nie wystąpiły neutralizujące ADA w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia i do momentu odcięcia danych klinicznych analizy pierwotnej.

5. Ocena skuteczności krowalimabu po wcześniejszym stosowaniu ekulizumabu w populacji stabilnych pacjentów z PNH – badanie fazy III COMMODORE 1 (Scheinberg 2024 [4])

Badanie COMMODORE 1 zaplanowano jako wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, w ramach którego miała być porównywana skuteczność kliniczna stosowania krowalimabu (dawkovanie zgodne z ChPL) względem ekulizumabu u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni i otrzymywali ekulizumab w dawce 900 mg co 2 tygodnie w ramach leczenia PNH. Stabilność kliniczną w badaniu definiowano jako stałe dawkovanie ekulizumabu oraz poziom LDH $\leq 1,5 \times$ GGN. Pacjenci musieli charakteryzować się liczbą płytek krwi powyżej 30 000/mm³ oraz całkowitą liczbą neutrofilów powyżej 500/mm³, a także nie mogło u nich wystąpić duże zdarzenie sercowo-naczyniowe i/lub infekcje *Neisseria meningitidis* w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia krowalimabem. Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wyłączenia z badania został przedstawiony w rozdziale 13.7.



Crovalimab: weight-based tiered dosing schedule

Crovalimab dosing regimen			
Body weight	Loading doses		Maintenance doses
	Day 1	Days 2, 8, 15, and 22	Day 29 and q4w thereafter
40 to <100 kg	1000 mg IV	340 mg SC	680 mg SC
≥100 kg	1500 mg IV	340 mg SC	1020 mg SC

Rysunek 8. Schemat przebiegu badania COMMODORE 1 [Scheinberg 2024 supp]

Równolegle odbywała się rekrutacja do części nierandomizowanej badania, w ramach której włączano pacjentów: pediatrycznych, wcześniej leczonych rawulizumabem, wcześniej leczonych ekulizumabem w dawkach przekraczających zarejestrowaną, pacjentów z rzadką mutacją (polimorfizm C5 R885H) oraz leczonych rawulizumabem lub ekulizumabem bez uzyskania odpowiedniej kontroli aktywności hemolitycznej.

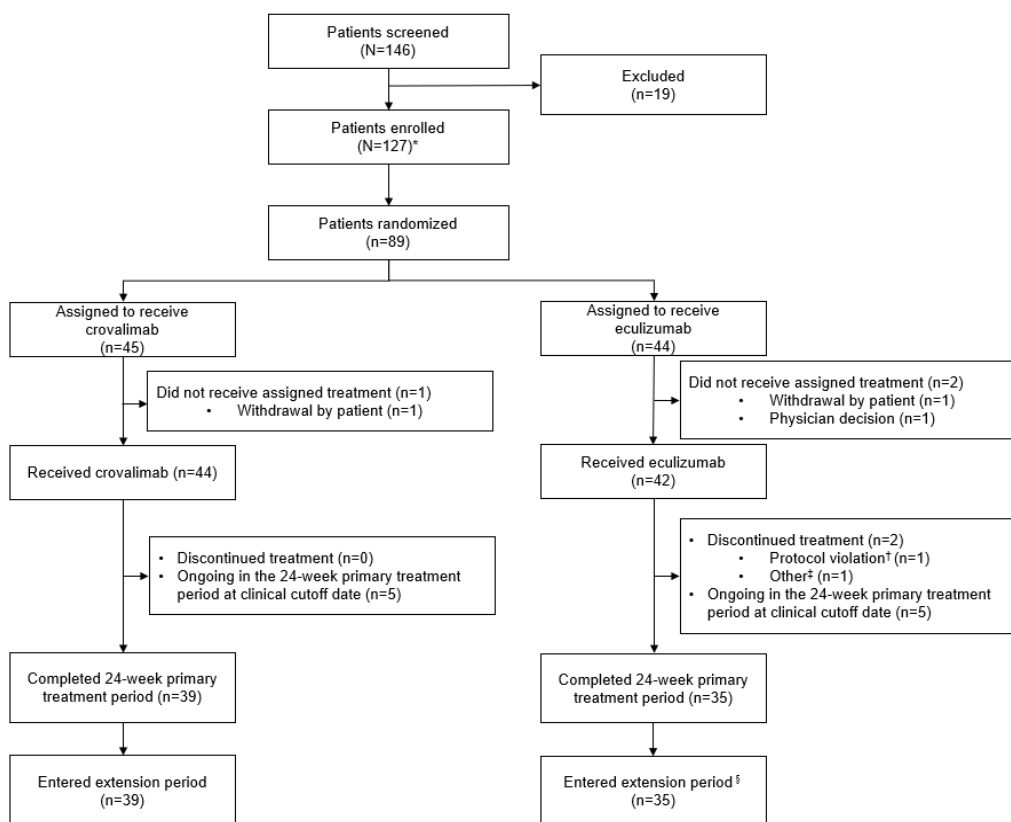
Schemat przebiegu badania został zmieniony ze względu na małą liczebność pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania. W szczególności autorzy publikacji głównej Scheinberg 2024 [4] wskazali na stale zmniejszającą się populację stosującą ekulizumab w PNH. Ze względu na brak uzyskania wystarczającej wielkości populacji do osiągnięcia mocy statystycznej potrzebnej do przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej, pierwszorzędnym przedmiotem

badania była analiza bezpieczeństwa. Punkty końcowe dotyczące efektywności klinicznej stały się punktami eksploracyjnymi (ang. explorative endpoints). W opisie niniejszego badania zrezygnowano z przedstawiania wyników analizy farmakodynamicznej i analizy farmakokinetycznej. Proces rekrutacji do części randomizowanej badania zakończył się w listopadzie 2022 roku. Rekrutacja do części nierandomizowanej została ponownie otwarta, pacjenci włączani od tej pory, którzy otrzymywali wcześniej stałą dawkę ekulizumabu i byli klinicznie stabilni, byli włączani do analizy w ramach części nierandomizowanej.

5.1. Charakterystyka populacji

Rekrutacja do części randomizowanej trwała od 16 czerwca 2020 roku do 16 listopada 2022 roku. Ostatecznie do badania włączono 89 pacjentów, 46 do grupy przyjmującej CROV oraz 44 do grupy stosującej ECU (kontynuującej leczenie ECU). U 33% pacjentów w grupie CROV oraz 36% pacjentów w grupie ECU zdiagnozowano wcześniej anemię aplastyczną, żaden badany pacjent nie miał wcześniej stwierdzonego zespołu mielodysplastycznego.

Po zakończeniu pierwotnego, trwającego 24-tygodnie okresu leczenia w badaniu chorzy zostali włączani do fazy przedłużonej badania (dotyczy wyłącznie części pacjentów, która została poddana randomizacji). W ramach fazy przedłużonej badania wszyscy pacjenci stosujący ECU zmienili leczenie na terapię CROV.



*38 z 127 pacjentów zostało włączonych do części nierandomizowanej badania

†po przyjęciu pierwszej dawki ekulizumabu

‡Leczenie zostało przerwane po 23-tygodniowym okresie leczenia ekulizumabem

§przejęcie pacjentów z terapii ECU na leczenie CRO.

Rysunek 9. Schemat badania wraz z przepływem chorych w badaniu [Scheinberg 2024 supp]

Poniżej przedstawiona została charakterystyka populacji wejściowej przedstawiona w suplemencie do publikacji Scheinberg 2024 [4]. Charakterystyka wejściowa populacji pacjentów włączanych do badania jest zbliżona do charakterystyki populacji polskiej.

Tabela 17. Charakterystyka wejściowa w badaniu COMMODORE 1 [Scheinberg 2024 supp]

	Krowalimab (N = 45)	Ekulizumab (N = 44)
Wiek, mediana (zakres), lata	42,0 (21; 81)	49,0 (22; 85)
18-64 lat, n (%)	40 (89)	37 (84)
≥65 lat, n (%)	5 (11)	7 (16)
Mężczyźni, n (%)	21 (47)	22 (50)
Rasa, n (%)		
Azjatycka	9 (20)	7 (16)
Czarna/ afroamerykańska	2 (4)	1 (2)
Kaukaska	34 (76)	32 (73)
nieznana	0	4 (9)
Waga, mediana (zakres), kg	80,0 (45,2; 120,0)	75,1 (47,2; 126,4)
40-100 kg, n (%)	41 (93)	38 (91)

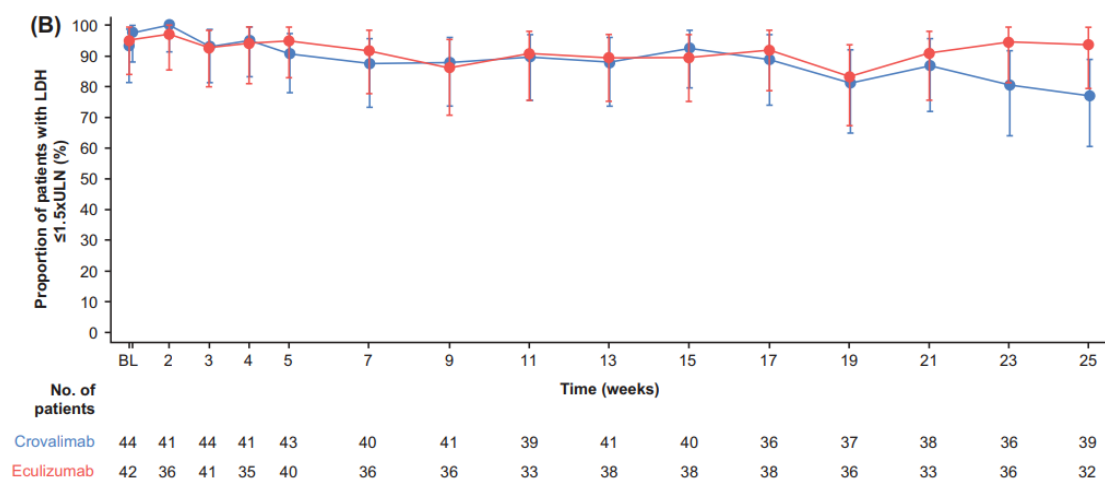
≥100 kg, n(%)	3 (7)	4 (10)
Brakujące informacje	1 (2)	2 (5)
LDH mierzone centralnie, średnia (SD), × GGN	1,06 (0,28)	1,00 (0,24)
Hemoglobina, mediana (zakres), g/L	112,5 (72,0; 153,0)	106,5 (68,0; 144,0)
Czas od diagnozy PNH, mediana (zakres), lata	6 (0-27)	10 (1-28)
Procentowa obecność klonu PNH, mediana (zakres), %		
Erytrocyty	44,6 (2,6; 100)	54,2 (1,3; 100)
Granulocyty	88,1 (5,2; 100,2)	95,7 (7,9; 99,9)
Monocyty	88,6 (13,8; 100)	96,4 (7,6; 99,9)
Liczba przetoczonych jednostek zagęszczonych czerwonych krwinek ≤12 miesięcy przed <i>screeningiem</i> , średnia (SD)*	1,6 (3,7)	2,3 (5,4)
0 jednostek, n (%)	34 (77)	33 (75)
>0 to <4 jednostek, n (%)	4 (9)	3 (7)
≥4 to <14 jednostek, n (%)	4 (9)	5 (11)
≥14 jednostek, n (%)	2 (5)	3 (7)
Nieznane	1 (2)	0
Występowanie chorób związanych z PNH, n (%)		
Anemia aplastyczna	15 (33)	16 (36)
Duże zdarzenia naczyniowe	10 (22)	10 (23)
Zespół mielodysplastyczny	0	0
Leczenie w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu		
Antykoagulanty	12 (27)	10 (23)
Glikokortykosteroidy	5 (11)	3 (7)
Immunosupresanty	19 (42)	12 (27)

Jeden pacjent z grupy CROV nie otrzymał pierwszej dawki krowalimabu ze względu na decyzję pacjenta o rezygnacji z udziału w badaniu, z grupy ECU dwóch pacjentów nie otrzymało leczenia – jeden z decyzji pacjenta, drugi z decyzji lekarza prowadzącego. Pięciu pacjentów z każdego ramienia zostało włączonych do badania przed ukończeniem 24 tygodniowego okresu leczenia, zatem zostali wyłączeni z pierwotnej analizy badania. Dane dotyczące skuteczności klinicznej stosowania CROV i ECU zbierano do 25. tygodnia obserwacji w badaniu i były dostępne dla odpowiednio 39 oraz 37 pacjentów.

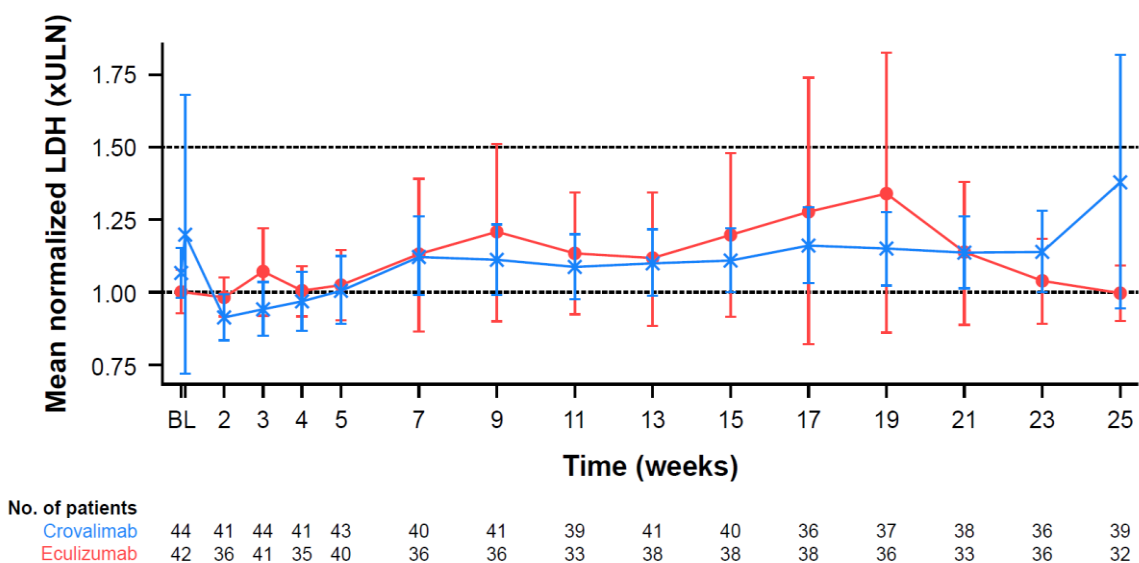
5.2. Ocena skuteczności klinicznej

Kontrola aktywności hemolitycznej

Średnia częstość utrzymania kontroli aktywności hemolitycznej ($LDH \leq 1,5 \times GGN$) w ramieniu CROV wynosiła 92,9% (95% CI: 86,6; 96,4), a w ramieniu ECU 93,7% (95% CI: 87,3; 97,0), OR = 0,88 (95% CI: 0,28; 2,77). Procent pacjentów z utrzymaną kontrolą aktywności hemolitycznej był zbliżony w całym okresie trwania badania.



Rysunek 10. Procent pacjentów z utrzymaną kontrolą aktywności hemolizy ($\text{LDH} \leq 1,5 \text{ GGN}$) w okresie trwania badania [Scheinberg 2024]



Rysunek 11. Średnia wartość LDH względem wartości normalnej (oznaczona jako „1”) u pacjentów w ramionach CROV i ECU w okresie trwania badania COMMODORE 1 [Scheinberg 2024 supp]

Uniknięcie przetoczeń krwi (TA, transfusion avoidance)

Przetoczeń jednostek krwi uniknięto u 31/39 (79,5%, 95% CI: 63,1; 90,1) pacjentów którzy otrzymali CROV oraz u 29/37 (78,4%, 95% CI: 61,3; 89,6) pacjentów którzy otrzymali ECU. Średnia liczba jednostek przetoczona u pacjentów, którzy potrzebowali transfuzji krwi wyniosła 4,75 (95% CI: 2,53; 6,97) w grupie CROV i 10,0 (95% CI: 7,8; 12,2) w grupie ECU.

Przełomy hemolityczne (BTH)

Przełomu hemolitycznego (BTH) doświadczyło nominalnie mniej chorych w grupie CROV - 4/39 (10,3%, 95% CI: 3,3; 25,2) niż chorych w grupie ECU - 5/37 (13,5%, 95% CI: 5,1; 29,6). Autorzy badania, analizując wyniki dotyczące farmakodynamiki oraz farmakokinetyki w grupie CROV do przełomów hemolitycznych nie doszło z powodu nieprawidłowo dobranego schematu dawkowania (tj. intensywność dawki oraz częstość podania leku).

Stabilizacja poziomu hemoglobiny

Stabilizację poziomu hemoglobiny osiągnięto u 23/39 (59,0%, 95% CI: 42,2; 74,0) pacjentów w grupie krowalimabu oraz u 26/37 (70,3%, 95% CI: 52,8; 83,6) pacjentów leczonych ekulizumabem.

Dodatkowo w EPAR Piasky® [12] zaznacza się, iż korzyści kliniczne obserwowano również u pacjentów z polimorfizmem C5 leczonych w ramach badania COMMODORE 1. Jest to istotna obserwacja, biorąc pod uwagę, że u tych pacjentów może występować słaba kontrola hemolizy przy leczeniu ekulizumabem lub rawulizumabem. Liczba pacjentów w kohorcie była niska, co stanowi ograniczenie w aspekcie oceny skuteczności u pacjentów z rzadkim polimorfizmem.

5.3. Jakość życia pacjentów

FACIT-Fatigue

Średnia zmiana w wyniku FACIT-Fatigue w grupie CRO wyniosła 1,1 (95% CI: -1,5; 3,7), zatem stan pacjentów poprawił się, w grupie ECU średnia zmiana FACIT-Fatigue wyniosła -2,6 (95% CI: -5,4; 0,1). Różnica między grupami w wyniku kwestionariusza wyniosła 3,7 (95% CI: 0,1; 7,4), więc pacjent w grupie CROV deklarował swój spadek zmęczenia średnio o prawie 4 punkty wyżej (niższy wynik kwestionariusza FACIT-Fatigue oznacza większe odczuwane zmęczenie pacjenta).

Tabela 18. Zestawienie wyników dla ocenianych punktów końcowych badania COMMODORE 1 (Scheinberg 2024)

	Krowalimab (N=39)	Ekulizumab (N=37)	OR / WD (95% CI)
Odsetek pacjentów z osiągniętą kontrolą aktywności hemolitycznej, % (95% CI)	95,9 (86,6; 96,4)	93,7 (87,3; 97,0)	OR = 0,88 (0,28; 2,77)
Odsetek pacjentów z TA, n (%) (95% CI)	31 (79,5) (63,1; 90,1)	29 (78,4) (61,3; 89,6)	WD = 1,8 (-16,7; 19,9)
Odsetek pacjentów z BTH, n (%) (95% CI)	4 (10,3) (3,3; 25,2)	5 (13,5) (5,1; 29,6)	WD = -3,5 (-19,2; 11,7)
Odsetek pacjentów z osiągniętą stabilizacją poziomu hemoglobiny, n (%) (95% CI)	23 (59,0) (42,2; 47,0)	26 (70,3) (52,8; 83,6)	WD = -10,8 (-30,8; 10,4)
Średnia zmiana w wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue (95% CI)	1,1 (-1,5; 3,7)	-2,6 (-5,4; 0,1)	MD = 3,7 (0,1; 7,4)

WD – różnica ważona (ang. weighted difference)

EORTC QLQ-C30

W abstrakcie Panse 2023 [9] przedstawiono wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30, wyższe wyniki wskazują na lepsze funkcjonowanie/jakość życia) oraz

EORTC IL-40 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item Library 40; wyższe wyniki świadczą o silniejszych objawach choroby) z badań COMMODORE 1 i 2.

Tabela 19. Raportowana przez pacjentów jakość życia (Panse 2023)

Punkt końcowy	Krowalimab (N=38)	Ekulizumab (N=32)
Zmiana bezwzględna od początku badania do 25 tygodnia - wynik EORTC QLQ-C30, średnia (95% CI) ^c		
Funkcjonowanie fizyczne	0,9 (-3,9; 5,7)	0,4 (-4,7; 5,6)
Funkcjonowanie w rolach społecznych	1,3 (-7,1; 9,7)	-3,7 (-10,9; 3,6)
Stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL)	5,7 (-2,4; 13,8)	-1,0 (-6,9; 4,9)
Zmiana bezwzględna od początku badania do 25 tygodnia - wynik EORTC IL-40, średnia (95% CI) ^d		
Duszność	3,2 (-3,3; 9,7)	-0,4 (-5,4; 4,7)
Dysfagia	0,9 (-3,1; 4,9)	-4,2 (-9,2; 0,9)
Bóle głowy	-1,8 (-9,4; 5,9)	-1,0 (-11,4; 9,3)
Ból brzucha	-0,9 (-7,9; 6,1)	-2,1 (-8,9; 4,7)
Ból w klatce piersiowej	0,0 (-2,6; 2,6)	0,0 (-5,3; 5,3)
Zaburzenia erekcji ^e	6,7 (-14,5; 27,8)	7,1 (-11,6; 25,9)

EORTC: Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka; GHS/QoL: stan zdrowia/jakość życia; IL: biblioteka elementów; QLQ: Kwestionariusz Jakości Życia. Data odcięcia danych klinicznych: 16 listopada 2022 r. Wszystkie dane oceniano od początku badania do 25 tygodnia.

c Wyższe wyniki oznaczają lepsze funkcjonowanie/jakość życia.

d Wyższe wyniki oznaczają gorsze objawy.

e Oceniane u pacjentów płci męskiej. W badaniu COMMODORE 1: n=15 dla krowalimabu i n=14 dla ekulizumabu.

Preferencje pacjentów [Scheinberg 2024 supp]

Po 17 tygodniach trwania badania przeprowadzono ankietę wśród pacjentów, którzy po wcześniej stosowanej terapii ekulizumabem zmienili leczenie na terapię krowalimabem. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej ankiety 33 z 39 (85%) pacjentów preferowało stosowanie krowalimabu. Jako 3 najczęściej podawane powody preferencji CROV nad ECU przedstawiano łatwiejszy sposób podawania leku, czas podawania leku był krótszy oraz przyjmowanie krowalimabu wiązało się z rzadszymi wizytami szpitalu.

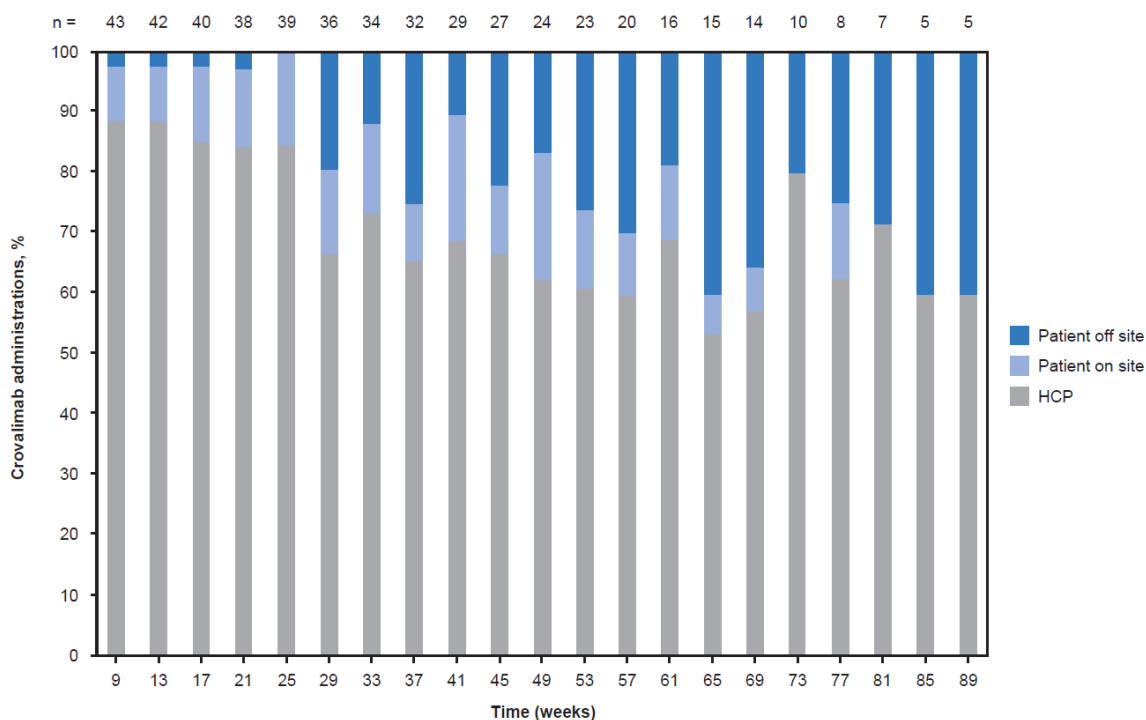
Tabela 20. Zestawienie wyników kwestionariusza dotyczącego preferencji stosowania terapii wśród pacjentów [Scheinberg 2024 supp]

Preferencje 17 tyg. po zmianie leczenia	Krowalimab (N=44)	Po zmianie z ekulizumabu na krowalimab (N=35)
L. pacjentów ankietowanych	n=39 [†]	N=28 [†]
Preferuje krowalimab	33 (85)	27 (96)
Preferuje ekulizumab	1 (3)	0
Brak preferencji	5 (13)	1 (4)

[†]Do analizy włączano wyłącznie pacjentów z dostępnymi danymi

[‡]Powody, dla których preferowano ekulizumab to: "mniejszy wpływ na inny aktywności w życiu codziennym", "lepsza jakość życia" i "mniejszy wpływ na życie mojej rodziny/znajomych".

Poniżej przedstawiono udział pacjentów w kolejnych tygodniach badania stosujących krowalimab samodzielnie w ośrodku, klinice, szpitalu (on-site), poza nimi (off-site) lub niesamodzielnie, z pomocą pielęgniarki lub lekarza (HCP).



Krowalimab od 9. tygodnia może być podawany przez pacjenta w ośrodku lub poza nim lub przez HCP. Dane są dostępne do 109. tygodnia, ale zostały skrócone w 89. tygodniu, po czym dane były dostępne tylko dla <10% z 43 pacjentów. HCP - pracownik służby zdrowia

Rysunek 12. Odsetek pacjentów stosujących CROV, przyjmujących lek samodzielnie (lub poprzez opiekuna) w ośrodku (on site) lub poza ośrodkiem (off site) lub u których podanie wykonała osoba z personelu medycznego [Scheinberg 2024 supp]

5.4. Bezpieczeństwo

W ramach badania nie udało się osiągnąć wymaganej liczebności populacji w okresie randomizacji, która pozwoliłaby na otrzymanie wystarczającej siły statystycznej ku wykonaniu analizy skuteczności klinicznej. W związku z tym pierwszorzędowym celem badania stała się ocena bezpieczeństwa stosowania krowalimabu względem ekulizumabu.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych dostępnych od 44 pacjentów z grupy CROV oraz 42 z grupy ECU. W ramieniu CROV u 34/44 (77%) oraz w ramieniu ECU u 28/42 (67%) raportowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej raportowano gorączkę, COVID-19 oraz zdarzenia związane z podaniem leku (z których najczęściej stwierdzano bóle głowy). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 6 (14%) pacjentów z grupy CROV oraz u 1 (2%) chorych z ramienia ECU. Żadne z poważnych zdarzeń nie było związane z leczeniem. Stwierdzono jeden zgon, niezwiązany z leczeniem w grupie CROV.

Tabela 21. Raportowane zdarzenia niepożądane w badaniu COMMODORE 1 [Scheinberg 2024]

	Krowalimab (N=44)	Ekulizumab (N=42)
Mediana czasu leczenia (zakres), tyg. a	20,1 (2,1; 22,3)	22,1 (0,1; 26,1)

Mediana podanych dawek leku (zakres)	10,0 (4,0; 11,0)	12,0 (1,0; 14,0)
Pacjenci z ≥ 1 AE, n (%)		
Jakiegokolwiek AE	34 (77)	28 (67)
AE stopnia 3/4	8 (18)	1 (2)
AE prowadzące do śmierci	0	0
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	0
Poważne AE	6 (14) ^b	1 (2) ^c
AE prowadzące do modyfikacji leczenia	1 (2) ^d	
Pacjenci z ≥ 1 AE związanym z leczeniem, n (%)		
Jakiegokolwiek AE	14 (32)	0
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	0
Poważne AE	0	0

a Czas trwania leczenia oblicza się jako datę ostatniego podania badanego leku (21. tydzień w grupie krowalimabu i 23. tydzień w grupie ekulizumabu) minus datę pierwszego podania badanego leku (1. tydzień) plus 1 dzień.

b Sześciu pacjentów zgłosiło osiem zdarzeń (zakażenia [n=3], neutropenia [n=1], gorączka [n=1], hiperbilirubinemia [n=1], rozdarcie skóry [n=1] i dysplazja szyjki macicy [n=1]).

c Jeden pacjent zgłosił trzy zdarzenia (zakażenia [n=2] i przemijający atak niedokrwienności [n=1]).

d Zapalenie płuc; niezwiązane z leczeniem.

Wyróżniono zdarzenia niepożądane, które stwierdzano wyłącznie w grupie stosującej CROV (w związku ze zmianą leczenia lub podaniem podskórnym) i były to: przejściowe reakcje kompleksów immunologicznych (TICR, ang. transient immune complex reactions lub DTDC, drug-target-drug complexes) i zdarzenia niepożądane w miejscu podania leku. DTDC wystąpiły u 7 pacjentów stosujących CROV, wszystkie poza jednym zdarzeniem były łagodne do umiarkowanych. Najczęściej DTDC objawiały się w postaci wysypki lub bóli stawów/ bóli mięśni.

Tabela 22. Zestawienie zdarzeń niepożądanych stanowiących przejściowe reakcje kompleksów immunologicznych (DTDC) (Scheinberg 2024)

	Krowalimab (N=44)	
	AE jakiegokolwiek stopnia	AE stopnia 3.
Pacjenci z ≥ 1 DTDC, n (%)	7 (16)	1 (2)
Pacjenci doświadczający poszczególne objawy DTDC, n (%)		
Bóle stawów	3 (7)	1 (2)
Wysypka	3 (7)	0
Bóle kończyn	2 (5)	0
Zawroty głowy	1 (2)	1 (2)
Bóle brzucha	1 (2)	1 (2)
Nudności	1 (2)	1 (2)
Bóle mięśni	1 (2)	0
Bóle szyi	1 (2)	0
Wysypka plamisto-grudkowa	1 (2)	0
Wysypka grudkowa	1 (2)	0
Bóle głowy	1 (2)	0
Gorączka	1 (2)	0
Zapalenie naczyń	1 (2)	0

Zakażenia raportowano u 18/44 (41%) pacjentów z grupy CROV oraz u 15/42 (36%) chorych z ramienia ECU, poważne zakażenia raportowano u 3/44 (zapalenie nosogardła n=1, zapalenie płuc n=1, zakażenie dróg moczowych n=1, wszystkie uznane jako niezwiązane z leczeniem) i 1/42 (odmiedniczkowe zapalenie nerek) pacjentów odpowiednio. W trakcie 24-tygodniowego okresu badania częstość na 100 pacjento-lat występowania zakażeń wyniosła 135,9 (95%CI: 88,75; 199,06) w ramieniu krowalimabu oraz 115,7 (95% CI: 71,60; 176, 82) w ramieniu ekulizumabu. Częstość występowania poważnych zakażeń na 100 pacjento-lat wyniosła odpowiednio 15,7 (95%CI: 3,23; 45,81) oraz 11,0 (95%CI: 1,33; 39,80).

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane (AE) stanowiące raportowane zakażenia [Scheinberg 2024 supp]

Wybrane AE, n (%)	Krowalimab (N=44)		Ekulizumab (N=42)	
	Jakikolwiek stopień	Stopień 3/4	Jakikolwiek stopień	Stopień 3/4
Zakażenia	18 (41)	2 (5)	15 (36)	1 (2)
COVID-19	6 (14)	0	7 (17)	0
Grypa	2 (5)	0	3 (7)	0
Zakażenie układu moczowego	2 (5)	1 (2)	3 (7)	0
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (7)	0	1 (2)	0
Zapalenie płuc	2 (5)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Zapalenie spojówek	1 (2)	0	1 (2)	0
Zapalenie nosogardła	2 (5)	0	0	0
Ropień szczęki	0	0	1 (2)	0
Zapalenie tkanki łącznej	1 (2)	0	0	0
Zapalenie pęcherza moczowego	0	0	1 (2)	0
Zapalenie uchyłków	1 (2)	0	0	0
Zapalenie mieszków włosowych	0	0	1 (2)	0
Kandydoza jamy ustnej	1 (2)	0	0	0
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0	0	1 (2)	1 (2)
Zakażenie wirusem RSV	1 (2)	0	0	0
Zakażenie dróg oddechowych	1 (2)	0	0	0
Zapalenie zatok	0	0	1 (2)	0
Zakażenie pochwy	1 (2)	0	0	0
Zakażenie wirusowe	1 (2)	0	0	0
Przebiegiowe reakcje kompleksów immunologicznych (DTDC)	7 (16)	1 (2)	NA	NA
AE związane z podaniem leku	6 (14)	0	0	0
AE w miejscu podania leku	4 (9)	0	NA	NA
Nadwrażliwość inne niż DTDC	4 (9)	1 (2)	0	0

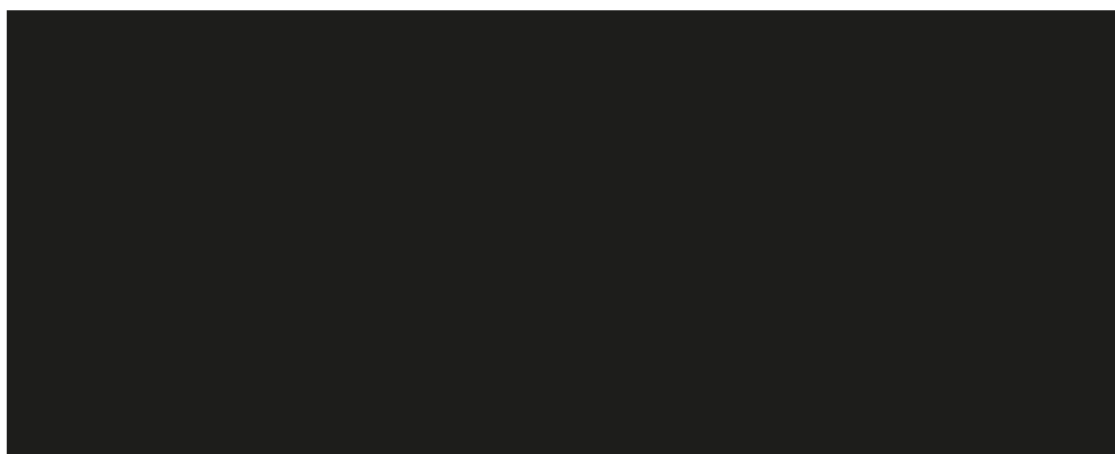
NA - nie dotyczy

6. Ocena skuteczności krowalimabu względem rawulizumabu

Ocenę skuteczności krowalimabu względem rawulizumabu (i ekulizumabu) przeprowadzono na podstawie przeglądu systematycznego z wykonaną meta-analizą sieciową Network Meta-Analysis Report Krowalimab [11]. Jest to przegląd nieopublikowany, otrzymany od Zleceniodawcy. Poniższy opis będzie się skupiać na porównaniu z rawulizumabem.



- + [redacted]
- + [redacted]
- + [redacted]
- + [redacted]
- + [redacted]
- + [redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.1. Populacja nieleczona wcześniej C5i

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.2. Populacja zmieniająca leczenie na terapię krowalimabem lub rawulizumabem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.3. Populacja zbiorcza (populacja nieleczona wcześniej C5i oraz zmieniająca terapię na krowalimab lub rawulizumab)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

- + [REDACTED]
- + [REDACTED]
- + [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁵ Przedstawiono minimalne wartości prawdopodobieństwa, uwzględniające model efektów losowych

7. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w populacji pediatrycznej ≥ 12 r.ż. i stosującej wcześniej rawulizumab

7.1. Populacja pediatryczna ≥ 12 r.ż. (EPAR Piasky® [12])

7.1.1. Charakterystyka populacji

Dane dotyczące populacji pediatrycznej pochodzą z badań COMMODORE 1, COMMODORE 2 oraz COMMODORE 3, w ramach których nieleczonych wcześniej C5i pacjentów w wieku 12-17 lat rekrutowano do osobnego ramienia. W sumie ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie danych dostępnych dla 9 pacjentów pediatrycznych – 6 pochodzących z badania COMMODORE 2 oraz 3 z badania COMMODORE 3.

W populacji pediatrycznej, w porównaniu do populacji dorosłych pacjentów z badania COMMODORE 2, częściej stosowano przetoczenia krwi. Zauważa się również większy odsetek klonu PNH erytrocytów oraz granulocytów. Poniżej przedstawiono charakterystykę wejściową pacjentów pediatrycznych.

Tabela 28. Charakterystyka wejściowa do badań COMMODORE 2 i COMMODORE 3 - populacja pediatryczna

Parametr	Krowalimab (N = 9)
Wiek, zakres, lata	13; 17
Mężczyźni, n (%)	4 (44,4)
Rasa, n (%)	
Azjatycka	8 (88,9)
nieznana	1 (11,1)
Waga, mediana (zakres), kg	
40-100 kg, n (%)	9 (100)
LDH mierzone centralnie, mediana (zakres), $\times$ GGN	7,33 (3,5; 26,6)
Hemoglobina, mediana (zakres), g/L	76 (66; 96)
Procentowa obecność klonu PNH, mediana (zakres), %	
Erytrocyty	53,74 (37,1; 76,6)
Granulocyty	94,7 (14,0; 98,6)
Monocyty	94,5 (13,0; 98,3)
Liczba przetoczonych jednostek zagęszczonych czerwonych krwinek ≤ 12 miesięcy przed <i>screeningiem</i> , mediana (zakres)	18 (0; 40,5)
Występowanie chorób związanych z PNH, n (%)	
Anemia aplastyczna	5 (55,6)
Duże zdarzenia naczyniowe	0
Zespół mielodysplastyczny	0

Wszyscy pacjenci mieli potwierdzoną anemię, 8 pacjentów (88,9%) zmęczenie i/lub hemoglobinurię. Innymi charakterystycznymi objawami PNH jakie raportowano u pacjentów to duszność oraz bóle brzucha (2 pacjentów, 22,2%). Wszyscy pacjenci mieli zbliżone dane wejściowe, uwzględniając wejściowy poziom LDH, poziom hemoglobiny oraz objawy PNH w porównaniu do populacji dorosłych pacjentów włączanych do badań.

7.1.2. Ocena skuteczności klinicznej

W dokumencie EPAR Piasky® zaznacza się o porównywalnej efektywności klinicznej w populacji pediatrycznej, względem efektywności wykazanej w populacji dorosłych leczonych krowalimabem.

Skuteczność kliniczna

W ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia wszyscy pacjenci uzyskali kontrolę aktywności hemolitycznej (spadek LDH poniżej 1,5x GGN). Kontrola została utrzymana u 7 z 9 pacjentów do 24. tygodnia. Zaznacza się, iż u 2 pacjentów, u których poziom LDH wahał się w okolicy 1,5 krotności GGN, również otrzymana została dobra odpowiedź kliniczna. Średni odsetek pacjentów pediatrycznych z uzyskaną kontrolą aktywności hemolitycznej jest bardzo zbliżony do tej uzyskanej w populacji dorosłych – wynosiła ona 77,8% vs. 79%.

Sześciu (66,7%) pacjentów pediatrycznych uniknęło przetoczenia krwi i uzyskali stabilizację poziomu hemoglobiny. Wartości te również zbliżone są do wyników uzyskanych w populacji dorosłych pacjentów, czyli odpowiednio 65,7% oraz 63,4%.

Nie stwierdzono żadnego epizodu przełomu hemolitycznego ani żadnego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego u leczonych pacjentów pediatrycznych.

Jakość życia

Wyniki dotyczące ogólnego zmęczenia pacjentów, zgodnie z kwestionariuszem PedsQL MFS (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale), były niejednoznaczne wśród 6 pacjentów leczonych w ramach badania COMMODORE 2. U 3 pacjentów z badania COMMODORE 3 wykazano ogólną poprawę pod względem spadku zmęczenia (100% pacjentów z badania). W raporcie EPAR Piasky® wskazuje się, iż pomimo ograniczonych ilości danych, można wnioskować o względnej poprawie jakości życia w populacji pediatrycznej PNH – większość pacjentów odczuła ogólną poprawę funkcjonowania fizycznego i doświadczyła ogólnej poprawy w aspekcie odczuwanego zmęczenia podczas leczenia krowalimabem.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności w populacji pediatrycznej

Punkt końcowy	Populacja pediatryczna N=9
Średni odsetek pacjentów z osiągniętą kontrolą hemolityczną, n (%)	7 (78%)
Pacjenci z unikniętym przetoczeniem krwi, n (%)	6 (67%)
Pacjenci z co najmniej jednym stwierdzonym BTH, n (%)	0 (0%)
Pacjenci ze stabilizacją hemoglobiny, n (%)	6 (67%)

Przedstawiono również dane dla pojedynczego pacjenta pediatrycznego, który w ramach fazy przedłużonej badania COMMODORE 2 zmienił terapię ze stosowanego ekulizumabu na krowalimab. U tego pacjenta, po 24 tygodniach od zmiany leczenia, utrzymano stabilizację aktywności hemolitycznej, stabilizację poziomu hemoglobiny oraz pacjent nie otrzymał przetoczenia krwi.

7.1.3. Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa populacji pediatrycznej włączono 11 pacjentów pochodzących z badań COMMODORE 1, 2 i 3. Dziewięciu z nich nie było wcześniej leczonych C5i, dwóch pacjentów zmieniło leczenie z ekulizumabu.

U 9/11 (81,8%) pacjentów raportowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, większość łagodnego stopnia. Dwóch pacjentów (18,2%) doświadczyło zdarzenia niepożądanego od 3. do 5. stopnia. Pięciu pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego określonego jako związanego z leczeniem. Nie raportowano żadnych AE, które prowadziłyby do zgonu, przerwania leczenia lub zmiany dawkowania leku.

7.1.4. Podsumowanie

Wyniki skuteczności klinicznej w populacji pediatrycznej stosującej krowalimab są zbieżne z wynikami pochodzącymi z populacji pacjentów dorosłych. Ze względu na fakt, iż PNH jest chorobą bardzo rzadką, naturalne ograniczenie stanowi bardzo niska liczebność populacji pediatrycznej chorującej na tę chorobę, dlatego też wyniki dotyczące skuteczności stosowania w populacji pediatrycznej zostały zaprezentowane bez wykonanego porównania z populacją stosującą ekulizumab – dla ramienia którego nie rekrutowano chorych w wieku poniżej 17 lat. Na podstawie stwierdzenia o porównywalnej skuteczności stosowania krowalimabu w populacji pediatrycznej oraz populacji dorosłej można wnioskować również o przekładającej się nie gorszej (non-inferiority) skuteczności stosowania względem ekulizumabu w populacji od 12. roku życia.

7.2. Populacja dorosłych pacjentów, po zmianie leczenia rawulizumabem (EPAR Piasky® [12])

7.2.1. Charakterystyka populacji

W ramach nierandomizowanej części badania COMMODORE 1 zrekrutowano 38 pacjentów, którzy stanowili pacjentów wcześniej stosujących rawulizumab (dane kliniczne dostępne dla 19 pacjentów), wcześniej stosujących ekulizumab w wysokich dawkach (9 pacjentów), którzy charakteryzowali się rzadkim polimorfizmem białka C5 (polimorfizm C5 R885H) (6 pacjentów) oraz pacjentów pediatrycznych (4 pacjentów, dla 3 były dostępne dane).

7.2.2. Ocena skuteczności klinicznej

Stwierdzono, iż w populacji, która zmieniła sposób terapii z rawulizumabu na krowalimab, skuteczność kliniczna jest zbliżona do tej w populacji zmieniającej terapię z ekulizumabu.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności krowalimabu w populacji wcześniej stosującej rawulizumab

Punkt końcowy	RAV -> CROV N=19
Średni odsetek pacjentów z osiągniętą kontrolą hemolityczną (95% CI)	95,8% (89,1; 98,43)
Pacjenci z unikniętym przetoczeniem krwi, n (%; 95% CI)	11 (57,9%, 33,97; 78,88)
Pacjenci z co najmniej jednym przetoczeniem, n (%)	6 (31,6%)
Średnia liczba przetoczeń krwi (95%CI)	1,5 (0,13; 2,82)
Pacjenci z co najmniej jednym stwierdzonym BTH, n (%; 95%CI)	7 (36,8%, 17,23; 61,37)
Pacjenci ze stabilizacją hemoglobiny, n (%; 95%CI)	10 (52,6%, 29,50; 74,79)

7.2.3. Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa populacji, która zmieniła leczenie z rawulizumabu włączono 21 pacjentów pochodzących z ramienia nierandomizowanego badania COMMODORE 1.

Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane (AE) raportowano u 85,7% pacjentów, którzy wcześniej stosowali rawulizumab. Do najczęściej zgłaszanych AE należą: gorączka (28,6%), reakcje związane z tworzeniem się kompleksów immunologicznych (23,8%), bóle głowy (19,0%), reakcje w miejscu podania leku (19,0%), bóle mięśni (19,0%), nudności (19,0%), bóle stawów (14,3%), COVID-19 (14,3%), hemoliza (14,3%) oraz reakcje związane z podaniem leku (14,3%). Zdarzenia związane z leczeniem raportowano w sumie u 47,6% pacjentów, do których należały reakcje związane z tworzeniem się kompleksów immunologicznych oraz reakcje w miejscu podania leku.

Nie raportowano AE dążących do zgonu pacjenta. Jeden pacjent przerwał leczenie ze względu na wystąpienie sepsy, dwóch doświadczyło AE dążące do modyfikacji dawkowania/ pominięcia dawki leku. AE od 3 do 5. stopnia raportowano u 42,9% pacjentów, z czego u więcej niż jednego pacjenta raportowano reakcje związane z tworzeniem się kompleksów immunologicznych (u 14,3% pacjentów).

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) zgłaszano u 33,3% pacjentów, do których należały raportowano reakcje związane z tworzeniem się kompleksów immunologicznych, sepsa i neuropatia aksonalna.

Tabela 31. Ocena bezpieczeństwa w populacji wcześniej stosującej rawulizumab

	RAV -> CROV N = 19, n (%)
AE ogółem	18 (85,7)
Najczęściej raportowane AE ($\geq 10\%$)	
Gorączka	6 (28,6)
DTDC	5 (23,8)
Bóle głowy	4 (19,0)
Reakcje w miejscu podania leku	4 (19,0)
Bóle mięśni	4 (19,0)
Nudności	4 (19,0)
Bóle stawów	3 (14,3)
COVID-19	3 (14,3)
Hemoliza	3 (14,3)
Reakcje związane z podaniem leku	3 (14,3)
TRAE	3 (47,6)
AE prowadzące do zgonu	0 (0,0)
AE prowadzące do przerwania leczenia	1 (4,8)
AE prowadzące do zmiany dawkowania/ pominięcia dawki	2 (9,5)
AE stopnia 3.-5.	9 (42,9)
U więcej niż 1 pacjenta: DTDC	3 (14,3)
SAE	7 (33,3)
DTDC	3 (14,3)
Sepsa	1 (4,8)
Neuropatia aksonalna	1 (4,8)

8. Dodatkowe badania oceniające skuteczność krowalimabu w PNH

8.1. Badanie fazy I/II COMPOSER (Roth 2020 [7], Roth 2023 [8])

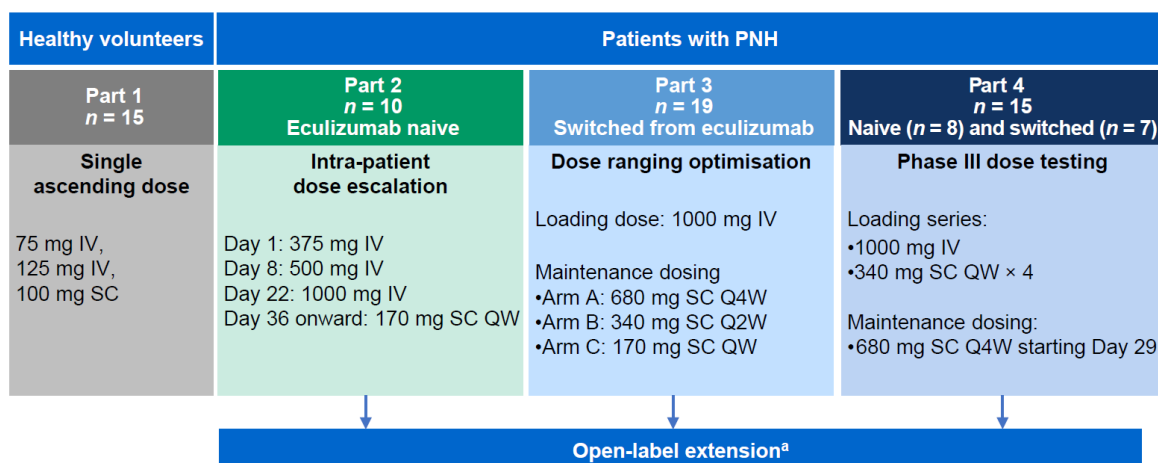
Badanie 4-częściowe, otwarte, fazy I/II, przeprowadzone w celu określenia poziomu bezpieczeństwa, farmakokinetyki (PK), farmakodynamiki (PD) oraz skuteczności na podstawie eksploracyjnych punktów końcowych krowalimabu (CROV). Do części 1 przypisano zdrowych wolontariuszy. W pozostałych częściach populację stanowili uczestnicy w wieku 18-75 lat, z klonem PNH erytrocytów lub granulocytów >10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Pacjenci przypisani do części 2 stanowili grupę, która nie była wcześniej leczona C5i. Początkowo pacjentom podawano krowalimab dożylnie, stopniowo zwiększając dawkę: 375 mg w dniu 1., 500 mg w dniu 8. i 1000 mg w dniu 22. Następnie rozpoczęto podawanie podskórne, 170 mg; 1 ml, począwszy od dnia 29 aż do końca 20 tygodnia.

Pacjenci przypisani do części 3 byli wcześniej leczeni ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. Po upływie 2 tygodni od ostatniej dawki ekulizumabu, podano im dożylnie dawkę nasycającą krowalimabu (1000 mg). Następnie pacjentów podzielono w stosunku 1:1:1 do jednego z trzech schematów podawania krowalimabu podskórnie przez 20 tygodni: 680 mg (2 x 2 ml) co 4 tygodnie, 340 mg (2 ml) co 2 tygodnie lub 170 mg (1 ml) co tydzień, począwszy od dnia 8.

Część 4 obejmowała zarówno pacjentów, którzy zmienili terapię z ekulizumabu na krowalimab, jak i pacjentów wcześniej nieleczonych C5i, a jej celem była ocena zoptymalizowanego schematu dawkowania krowalimabu, opracowanego na podstawie danych z części 1, 2 i 3. W części 4 wykorzystano zoptymalizowany schemat dawkowania krowalimabu, opracowany na podstawie danych z głównego okresu leczenia z części 1, 2 i 3 badania COMPOSER. Pacjenci otrzymali dawki nasycające krowalimabu (1000 mg dożylnie w dniu 1, a następnie 340 mg podskórnie w dniach 2, 8, 15 i 22), po czym zastosowano dawki podtrzymujące (680 mg podskórnie co 4 tygodnie od dnia 29). Po 20 tygodniach terapii, uczestnicy z części 2, 3 i 4 mieli możliwość przejść do części OLE (open-label extension).

Celem fazy przedłużonej (OLE) badania COMPOSER była ocena długoterminowego bezpieczeństwa, immunogenności, PK i PD krowalimabu. Przeanalizowano również eksploracyjne długoterminowe punkty końcowe dotyczące skuteczności. Pacjenci, których włączono do fazy OLE, kontynuowali pierwotnie przypisany schemat dawkowania podtrzymującego. Jeśli lekarz prowadzący ocenił, że pacjent/opiekun jest w stanie samodzielnie podawać krowalimab podskórnie w domu, podawanie w domu przez pacjenta/opiekuna było dozwolone po przeprowadzonym szkoleniu. Wraz z wdrożeniem dawkowania stopniowanego na podstawie masy ciała, aby zapewnić wszystkim pacjentom porównywalną ekspozycję na lek w całym zakresie masy ciała, wszyscy pacjenci w części OLE, którzy nie otrzymywali obecnie schematu dawkowania Q4W, byli zobowiązani do otrzymywania krowalimabu 680 mg podskórnie co 4 tygodnie (masa ciała od 40 do <100 kg) lub 1020 mg podskórnie co 4 tygodnie (masa ciała ≥100 kg). Badanie w części OLE kontynuowało 43 z 44 pacjentów, z czego 18 pochodziło z grupy nieleczonej wcześniej ekulizumabem, a 26 z grupy leczonej ekulizumabem, w której nastąpiła zmiana leczenia na krowalimab.



Rysunek 24. Schemat badania COMPOSER (Roth 2023 supp)

Wszyscy pacjenci byli zaszczepieni przeciwko *Neisseria meningitidis*. Dodatkowo, kryteria włączenia dla wszystkich pacjentów zostały dostosowane, aby wykluczyć pacjentów z podwyższonym ryzykiem chorób związanych z kompleksami immunologicznymi. Wszyscy pacjenci musieli charakteryzować się odpowiednio wysoką liczbą płytek krwi $>30 \times 10^9/L$ oraz neutrofili $>0,5 \times 10^9/L$, aby zostać zakwalifikowani do badania. Badanie przeprowadzono w 14 ośrodkach: w Niemczech, Japonii, Francji, na Węgrzech, w Korei Południowej oraz we Włoszech.

Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji chorych pacjentów z PNH (części 2-4 i OLE).

8.1.1. Charakterystyka populacji

Do części 2, 3 i 4 badania włączono odpowiednio 10, 19 i 15 pacjentów, a w fazie OLE badania brało udział 44 pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów z początku badania.

Tabela 32. Charakterystyka wejściowa pacjentów (Roth 2023)

Charakterystyka	Część 2 Nieleczeni wcześniej C5i (N = 10)	Część 3 Zmiana terapii na krowalimab (N = 19)	Część 4	
			Nieleczeni wcześniej C5i (N = 8)	Zmiana terapii na krowalimab (N = 7)
Średni wiek (zakres), lata	52,5 (35–74)	46,0 (33–69)	55,5 (42–73)	44,0 (29–57)
Mężczyzna, n (%)	6 (60)	13 (68)	6 (75)	6 (86)
Rasa, n (%)				
- Azjata	3 (30)	7 (37)	4 (50)	2 (29)
- Białe	7 (70)	9 (47)	3 (38)	3 (43)
- Nieznana	0	3 (16)	1 (13)	2 (29)
Średnia waga (zakres), kg	66,9 (58,9–98,0)	78,2 (40,6–131,5)	80,1 (56,7–100,0)	79,8 (60,4–114,0)
Historia transfuzji RBC ^a , n (%)	3 (30)	8 (42)	4 (50)	2 (29)

Mediana przetoczonych jednostek RBC ^a , (zakres)	2 (2–6)	5 (1–21)	7 (2–48)	3 (1–5)
Mediana wyjściowego rozmiaru klonu granulocytów PNH (zakres), %	83,4 (34,8–94,4)	92,4 (71,6–99,9)	86,0 (37,0–97,0)	92,3 (17,9–99,6)
Mediana wyjściowego rozmiaru klonu erytrocytów PNH (zakres), %	49,0 (14,3–71,4)	64,8 (12,4–99,1)	17,0 (5,0–58,4)	23,4 (8,7–87,4)
Historia aplazji szpiku, n (%)	1 (10)	4 (21)	3 (38)	2 (29)
Mediana wyjściowej normalizowanej LDH × GGN (zakres)	4,8 (1,9–12,1)	1,2 (0,9–4,8)	5,2 (2,3–20,4)	1,1 (0,7–1,3)
Mediana wyjściowej hemoglobiny (zakres), g/L	96,0 (77–122)	99,0 (77–149)	89,5 (80–121)	105,0 (78–145)

LDH- dehydrogenaza mleczanowa; PNH - nocna napadowa hemoglobinuria; RBC - czerwone krwinki; GGN - górna granica normy.

^aPrzetoczenia krwi, które miały miejsce w ciągu roku przed podaniem pierwszej dawki.

8.1.2. Ocena skuteczności klinicznej

Kontrola aktywności hemolitycznej (Roth 2020) [7]

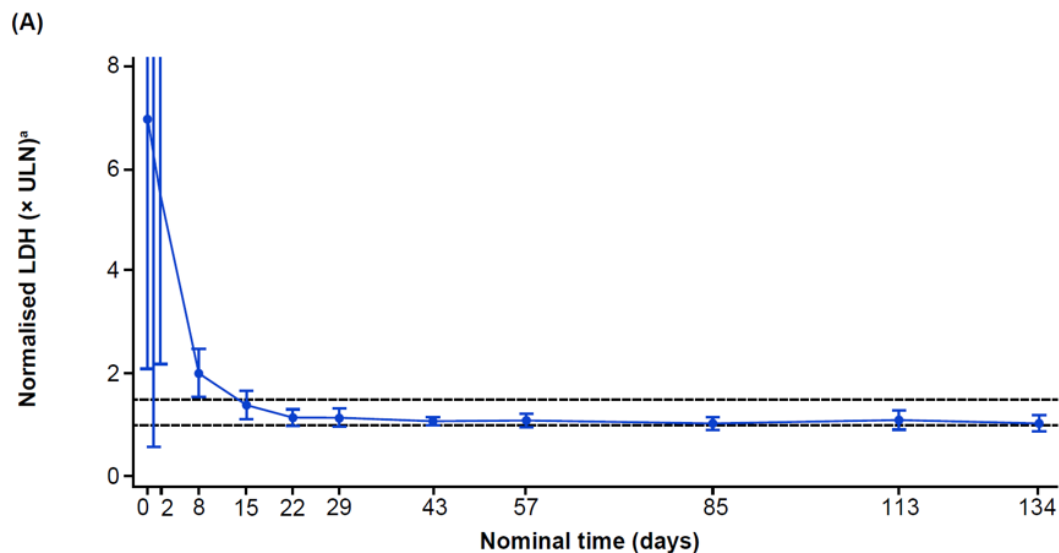
U pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni C5i (część 2), wykazano natychmiastowy i trwały spadek poziomu LDH, przy czym 9 z 10 pacjentów osiągnęło poziom LDH <1,5x GGN po 16 tygodniach.

W części 3 badania, u 6/19 (32%) pacjentów, na dwa tygodnie przed i/lub na dzień przed rozpoczęciem leczenia krowalimabem, stwierdzono poziom LDH >1,5x GGN. Średnia waga wynosiła 80,2 kg (zakres od 51 do 102 kg). Poziomy LDH u tych 6 pacjentów zmniejszyły się do <1,5x GGN po leczeniu krowalimabem. U pozostałych pacjentów poziomy LDH zostały ustabilizowane lub obniżone. U dwóch japońskich pacjentów ze stwierdzonym polimorfizmem C5 (polimorfizm C5 R885H) stwierdzono zbliżoną odpowiedź na leczenie w postaci obniżenia poziomu LDH. Na tej podstawie wnioskuje się o skuteczności stosowania krowalimabu również w populacji chorych z rzadką mutacją białka C5.

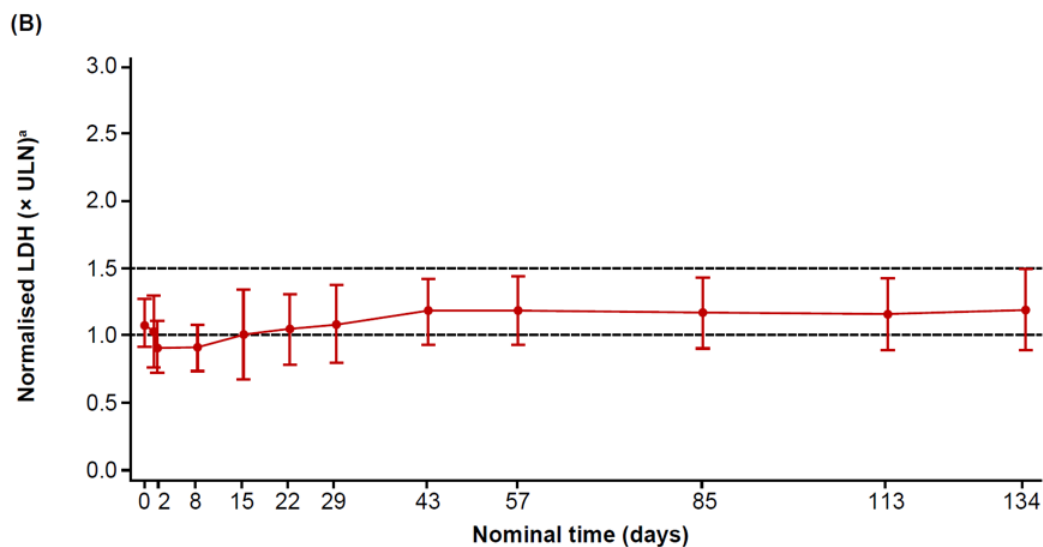
W części 4, u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni C5i (ramię A), średnie poziomy LDH spadły do ≤1,5x GGN do 15. dnia i pozostawały poniżej tego progu przez cały główny okres leczenia, aż do 20. tygodnia. U wszystkich 8 pacjentów zaobserwowano poziom LDH ≤1,5x GGN do 22. dnia. Taki stan utrzymał się u wszystkich pacjentów do 20. tygodnia (z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego w 29. dniu badania wystąpił przełom hemolityczny z jednoczesnym zapaleniem oskrzeli). W ramieniu B, u wszystkich pacjentów, którzy zmienili terapię z ekulizumabu na krowalimab, średnie wartości LDH utrzymywały się na poziomie ≤1,5x GGN od początku do końca leczenia. U 86% do 100% pacjentów poziom LDH utrzymywał się na poziomie ≤1,5x GGN przy każdej wizycie (Roth 2023 supp [8]).

Na wykresach przedstawiono średnie znormalizowane poziomy LDH (A) pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej C5i (n = 8), oraz (B) pacjentów, którzy zmienili terapię z ekulizumabu na krowalimab (n = 7) w głównym okresie leczenia w części 4 badania COMPOSER, od wartości

wyjściowej do 20. tygodnia. Data odcięcia danych to 1 listopada 2021. Linie przedstawiają wartości średnie, a słupki pokazują 95% przedziały ufności. Linie odniesienia pokazane są przy 1x GGN i 1,5x GGN (Roth 2023 supp [8]).



Rysunek 25. Poziom LDH w populacji części 4 ramienia A (nieleczeni C5i) [Roth 2023 supp]



Rysunek 26. Poziom LDH w populacji części 4 ramienia B (zmiana na CROV) [Roth 2023 supp]

Średni poziom LDH utrzymywał się na poziomie $\leq 1,5$ x GGN podczas każdej wizyty w ramach części OLE u 43 pacjentów ocenianych pod kątem skuteczności, a od 80% do 100% pacjentów miało poziom LDH $\leq 1,5$ x GGN podczas każdej wizyty w ramach OLE (Roth 2023 [8]).

Tabela 33. Liczba pacjentów, u których poziom LDH osiągnął $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (Roth 2020, Roth 2023)

Część badania COMPOSER	N	Liczba pacjentów, u których poziom LDH osiągnął $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, n (%)	Czas obserwacji
Część 2	10	9 (90)	16 tyg.
Część 3	19	10 (100)	b.d.
Część 4A	8	8 (100)	20 tyg.
Część 4B	7	7 (100)	Mediana 3 lat
OLE	43	43 (98)	Mediana 3 lat

Liczba retikulocytów i potrzeba przetoczeń krwi (Roth 2020 [7])

Nie zaobserwowano większych zmian w bezwzględnej liczbie retikulocytów w żadnej z grup.

W części 2, u 3 z 10 pacjentów wystąpiła konieczność przetoczenia krwi w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie. Po wdrożeniu krowalimabu, u 2 z nich nie było dalszej potrzeby przetoczeń. Jeden pacjent, któremu wcześniej nie przetaczano krwi wymagał 2 przetoczeń po dwie jednostki każda. Stężenie hemoglobiny u 8 pacjentów, którzy nie wymagali przetoczeń wzrosło o 16 g/L (zakres od 4 do 37) w porównaniu do poziomu wyjściowego do 16. tygodnia.

Spośród 19 pacjentów w części 3, u 8 wystąpiła konieczność przetoczenia krwi w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia krowalimabem, a 5 pacjentów otrzymało co najmniej jedną jednostkę podczas leczenia krowalimabem. Po pierwszym roku obserwacji, 1 pacjent, który nie wymagał wcześniej przetoczenia, potrzebował go w dniu 400. badania z powodu infekcji.

W części 4 badania, od momentu rozpoczęcia badania do 20. tygodnia, 5 (63%) pacjentów z ramienia A oraz 5 (71%⁶) pacjentów z ramienia B nie wymagało przetaczania krwi (Roth 2023 supp).

Odsetek pacjentów, u których nie występowała konieczność przetaczania krwi, wynosił od 83% do 92% we wszystkich 24-tygodniowych odstępach podczas OLE. Jedenastu pacjentów wymagało przetoczenia krwi podczas OLE do momentu zakończenia zbierania danych (CCOD). Odsetek pacjentów z ustabilizowanym poziomem hemoglobiny wynosił od 79% do 88% we wszystkich 24-tygodniowych okresach podczas OLE (Roth 2023 [8]).

Tabela 34. Liczba pacjentów wymagających przetoczenia krwi [Roth 2020, Roth 2023]

Część badania COMPOSER	N	Liczba pacjentów, którym przetaczano krew n, (%)
Część 2	10	1 (16,7)
Część 3	19	6 (31,6)
Część 4A	8	3 (37)
Część 4B	7	2 (28)
OLE	43	11 (25,0)

⁶ W Roth 2023 supp podano odsetek 86% (5/7 chorych uniknęło przetoczenia krwi)

Stabilizacja poziomu hemoglobiny (Roth 2020 [7])

W części 2, u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni C5i, średnie wartości hemoglobiny wzrosły z 95,2 g/L (SD = 14,7) do 116,0 g/L (SD = 16,8) w 16. tygodniu. U pozostałych pacjentów poziom hemoglobiny był stabilny w okresie obserwacji.

W części 4, w 20. tygodniu, 5 (63%) pacjentów z ramienia A oraz 5 (71%) pacjentów z ramienia B, którzy zmienili terapię z leczenia ekulizumabem, osiągnęło stabilizację poziomu hemoglobiny (Roth 2023 supp).

Tabela 35. Liczba pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja poziomu hemoglobiny [Roth 2020, Roth 2023]

Część badania COMPOSER	N	Liczba pacjentów z ustabilizowaną Hb w trakcie badania n, (%)
Część 2	10	b.d.
Część 3	19	b.d.
Część 4A	8	5 (63)
Część 4B	7	5 (71)
OLE	44	b.d.

Przełom hemolityczny (BTH) (Roth 2020 [7])

U żadnego z pacjentów w części 2 nie zaobserwowano ani nie zgłoszono BTH jako zdarzenia niepożądanego (AE).

W części 3, u 4 z 19 pacjentów stwierdzono BTH. W jednym przypadku pacjent zachorował na infekcję wirusową i przypadek ten został zgłoszony jako poważne zdarzenie niepożądane (SAE). Pozostałe 3 zdarzenia nie zostały zgłoszone jako AE "przełom hemolityczny", a w przypadku 2 z nich zgłoszono towarzyszące zapalenie ucha środkowego lub zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Jeden pacjent miał podwyższone LDH z niedokrwistością, ale nie zgłoszono AE. Przy skumulowanym okresie obserwacji wynoszącym 29,9 lat, odpowiada to 0,13 BTH na rok leczenia (95% CI: 0,04; 0,34). Żaden pacjent w części 4 nie doświadczył BTH w głównym okresie leczenia, który obejmował 5,6 pacjento-roku ryzyka u pacjentów (Roth 2023 supp).

W części OLE, łącznie wystąpiło pięć zdarzeń BTH w okresie skumulowanego ryzyka wynoszącego 109,8 pacjento-lat, co daje ogólny wskaźnik BTH wynoszący 0,05 zdarzenia na pacjento-rok (95% CI: 0,01; 0,11). Wszystkie zdarzenia BTH były pojedynczymi przypadkami u poszczególnych pacjentów i ustępowały po kontynuacji leczenia. W przypadku dwóch zdarzeń BTH wykonano przetoczenie krwi, a w przypadku jednego zdarzenia BTH podano dodatkowe dawki dożylnego krowalimabu [8].

Trzy z pięciu zdarzeń BTH wystąpiły jednocześnie z infekcją (zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz zapalenie ucha środkowego), jedno zdarzenie BTH nie było związane ani z infekcją, ani z utratą kontroli nad wolnym C5 lub nieskutecznym hamowaniem dopełniacza zgodnie z LIA, a jedno zdarzenie BTH uznano za mające nieokreśloną przyczynę, ponieważ nie zgłoszono żadnej współistniejącej infekcji, a dane dotyczące poziomu wolnego C5 i LIA nie były dostępne (Roth 2023 [8]).

Tabela 36. Liczba pacjentów, u których wystąpił przełom hemolityczny (BTH) [Roth 2020, Roth 2023]

Część badania COMPOSER	N	Liczba pacjentów, u których wystąpił przełom hemolityczny n, (%)
Część 2	10	0
Część 3	19	4 (21,1)
Część 4A	8	0
Część 4B	7	0
OLE	44	5 (11,4)

FACIT-Fatigue (Roth 2020 [7], Roth 2022 [13], Roth 2023 [8] supp)

Pacjenci w części 2 doświadczyli średniej poprawy o 8,8 punktu w kwestionariuszu FACIT-Fatigue od poziomu wyjściowego do 10. tygodnia. Średnia poprawa przekroczyła próg istotny klinicznie wynoszący co najmniej 3 punkty. Dodatkowo, średnią poprawę o 17,3 zaobserwowano w skalach funkcjonowania fizycznego oraz ogólnego stanu zdrowia/jakości życia.

U pacjentów z części 3 nie zauważono zmian w poziomie zmęczenia z początkowego pomiaru na skalach FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30 do 12. tygodnia. Istotnej klinicznie zmiany nie zauważono ani w funkcjonowaniu fizycznym, ani ogólnym stanie zdrowia/jakości życia.

Pacjenci z części 2 i części 4A osiągnęli do 10. tygodnia średni poziom nasilenia zmęczenia w porównaniu do średnich wartości wyjściowych u pacjentów, którzy zostali poddani zmianie terapii na krowalimab (Roth 2022 [13]).

W części 4, od momentu rozpoczęcia badania do 20. tygodnia, średnie wyniki FACIT-Fatigue poprawiły się u pacjentów z ramienia A, co wskazuje na zmniejszenie poziomu zmęczenia po leczeniu krowalimabem. W 20. tygodniu średnia zmiana od wartości wyjściowej w skali FACIT-Fatigue wynosiła 6,0. Zmiany te u pacjentów z ramienia A przekroczyły próg klinicznie istotnej poprawy (≥ 5 punktów). U pacjentów z ramienia B, poprawę średnich wyników FACIT-Fatigue zaobserwowano jedynie w 20. tygodniu (średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniosła 7,60), ogólnie wyniki pozostały stabilne (Roth 2023 [8] supp).

W publikacji Roth 2022 [13] przedstawiono dodatkowe wyniki dotyczące kwestionariusza FACIT-Fatigue u badanych pacjentów. Średnie wyniki FACIT-Fatigue na początku badania w grupach pacjentów nieleczonych wcześniej w części 2 (29,7 pkt. SD = 13,7) i części 4A (33,9 pkt., SD = 2,7) były poniżej lub w zakresie ciężkiego zmęczenia (30–34 pkt.). Średnie wyniki poprawiły się podczas leczenia krowalimabem, od wartości wyjściowej do 10. tygodnia u pacjentów z części 2 (8,8 pkt., SD = 10,2) i do 20. tygodnia u pacjentów z części 4A (6,0 pkt., SD = 6,1), przekraczając próg klinicznie istotnej poprawy (5 punktów). Pacjenci, którzy przeszli z ekulizumabu na krowalimab w częściach 3 i 4B, mieli na ogół mniejsze zmęczenie na początku badania (odpowiednio 37,3 SD = 12,6 i 37,0 pkt. SD = 9,9) w porównaniu z pacjentami nieleczonymi wcześniej i wykazywali w większości minimalne zmiany podczas każdej kolejnej wizyty kontrolnej (Roth 2022 [13]).

Tabela 37. Wyniki kwestionariusza FACIT-Fatigue [Roth 2022]

Część badania COMPOSER	N	Wynik w kwestionariuszu FACIT-Fatigue, liczba punktów (wzrost liczby punktów)
Część 2	10	38,5 (8,8)
Część 3	19	41,3 (4)
Część 4A	8	39,9 (6)
Część 4B	7	37 (b.d.)

Oceny jakości życia (HRQoL)

W części 2 badania, wyniki w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 poprawiły się średnio o 21,1 punktu, przekraczając próg istotny klinicznie. Dodatkowo, średnią poprawę o 19,2 punktu zaobserwowano w skalach ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (Roth 2020 [7]).

Pacjenci z części 2 i części 4A osiągnęli do 20. tygodnia niższy średni poziom nasilenia zmęczenia niż pacjenci, którzy zostali poddani zmianie terapii na krowalimab.

Średnie wyniki EORTC QLQ-C30 we wszystkich domenach funkcjonowania (tj. fizycznym, społecznym, emocjonalnym i poznawczym) poprawiły się od wartości wyjściowej do 10. tygodnia u pacjentów z części 2. Poprawy w fizycznym i społecznym funkcjonowaniu zaobserwowano tylko u pacjentów z części 4A podczas wszystkich zaplanowanych wizyt kontrolnych. Pacjenci w obu grupach nieleczonych wcześniej C5i wykazali poprawę w ogólnej ocenie zdrowia i jakości życia (GHS/QoL, ang. Global Health Status/Quality of Life). Pacjenci po zmianie terapii na krowalimab wykazywali na ogół niewielkie zmiany od wartości wyjściowej w wynikach EORTC QLQ-C30, przy czym średnia poprawa została odnotowana tylko w emocjonalnym funkcjonowaniu u pacjentów z części 4B (Roth 2022 [13]).

Tabela 38. Wyniki dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [Roth 2022]

Część badania COMPOSER	Liczba pacjentów	Zmiana względem danych wyjściowych
Część 2	10	Poprawa
Część 3	19	b.d.
Część 4A	8	Poprawa
Część 4B	7	b.d.

8.1.3. Bezpieczeństwo

W czasie trwania całego badania zaobserwowano 145 zdarzeń niepożądanych (AEs) u 27 z 29 (93,1%) pacjentów otrzymujących krowalimab w częściach 2 i 3 badania [7]. U 8 (27,6 %) pacjentów raportowano 145 zdarzeń niepożądanych, z czego 19 uznano za związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, obejmowały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (31,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (24,1%), ból głowy (17,2%), biegunkę (13,8%), ból stawów (10,3%), osłabienie (10,3%), ból pleców (10,3%), gorączkę (10,3%) oraz pokrzywkę (10,3%). Tylko 2 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta: ból głowy u 3 (10,3%) pacjentów oraz pokrzywka u 2 (6,9%) pacjentów. Zgłoszono sześć poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE; migotanie przedsionków, zwężenie tętnicy wieńcowej, ból brzucha, kamień w przewodzie żółciowym, hemoliza i kamica nerkowa) u 5 (17,2%) pacjentów. Żadne zdarzenie niepożądane nie doprowadziło do przerwania leczenia. U dwóch pacjentów (6,9%) przyjmujących 680 mg co 4 tygodnie w części 3 wystąpiły reakcje skórne, które uznano za związane z leczeniem i prawdopodobnie będące manifestacją DTDCs. Oba przypadki były łagodne lub umiarkowane, przejściowe i ustąpiły w ciągu około 3 tygodni podczas kontynuowania leczenia krowalimabem. Nie zgłoszono żadnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak wysypka, stwardnienie czy ból w miejscu wstrzyknięcia.

W związku z wystąpieniem dwóch łagodnych do umiarkowanych zdarzeń niepożądanych (AEs), które mogły być związane ze stosowaniem krowalimabu, u dwóch pacjentów, którzy otrzymywali dawkę krowalimabu 680 mg zmieniono sposób dawkowania na uwzględniający 8 cotygodniowych wstrzyknięć (170 mg) przed przejściem na schemat 680 mg co 4 tygodnie (Roth 2020 [7]).

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane raportowane w częściach 2 i 3 badania COMPOSER [Roth 2020]

	Część 2: nieleczeni ekulizumabem (N=10)		Część 3: po zmianie terapii na krowalimab (N=19)		Część 2 i 3 (N=29)	
Czas ekspozycji, mediana (zakres), tygodnie	83,5 (40-97)		37,1 (13-69)		NA	
Pacjenci z jakimkolwiek AE, n (%)	10 (100)		17 (89,5)		27 (93,1)	
Pacjenci z AE związanym z leczeniem, n (%)	1 (10)		7 (36,8)		8 (27,6)	
Jakiegokolwiek AE, n	40		105		145	
AE związane z leczeniem	2		17		19	
Najczęstsze AE, n (%)*	Jakiegokolwiek	Związane z leczeniem	Jakiegokolwiek	Związane z leczeniem	Jakiegokolwiek	Związane z leczeniem
Zapalenie nosogardła	3 (30)	0	6 (31,6)	0	9 (31)	0
Infekcja górnych dróg oddechowych	4 (4)	0	3 (15,8)	0	7 (24,1)	0
Ból głowy	2 (20)	1 (10)	3 (15,8)	2 (10,5)	5 (17,2)	3 (10,3)
Biegunka	0	0	4 (21,1)	0	4 (13,8)	0
Ból stawów (Arthralgia)	0	0	3 (15,8)	1 (5,3)	3 (10,3)	1 (3,4)
Osłabienie (Asthenia)	0	0	3 (15,8)	1 (5,3)	3 (10,3)	1 (3,4)
Ból pleców	2 (20)	0	1 (5,3)	0	3 (10,3)	0
Gorączka (Pyrexia)	1 (10)	0	2 (10,5)	1 (5,3)	3 (10,3)	0
Pokrzywka (Urticaria)	1 (10)	1 (1)	2 (10,5)	1 (5,3)	3 (10,3)	2 (6,9)
Ból brzucha	2 (2)	0	0	0	2 (6,9)	0
Zapalenie oskrzeli	0	0	2 (10,5)	0	2 (6,9)	0

Zawroty głowy	0	0	2 (10,5)	1 (5,3)	2 (6,9)	1 (3,54)
Duszność wysiłkowa	0	0	2 (10,5)	0	2 (6,9)	0
Bolesne oddawanie moczu (Dysuria)	0	0	2 (10,5)	0	2 (6,9)	0
Hemoliza	0	0	2 (10,5)	1 (5,3)	2 (6,9)	1 (3,4)
Grypa	0	0	2 (10,5)	0	2 (6,9)	0
Zawroty głowy	2 (20)	0	0	0	2 (6,9)	0
Pacjenci z ≥ 1 SAE, n (%)	3 (30)	0	2 (10,5)	0	5 (17,2)	0
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	0	0	0	0	0

*co najmniej 2 raportowane zdarzenia

W części 4 badania 11 z 15 pacjentów (73%) doświadczyło łącznie 56 zdarzeń niepożądanych (AE) od momentu rozpoczęcia badania do daty zakończenia gromadzenia danych (29 stycznia 2020 r.). U 2 pacjentów (13%) wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem. Żadne działania niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia. W jednym przypadku wystąpiła niewydolność serca prowadząca do przerwania leczenia, jednak została ona uznana za niezwiązaną z leczeniem. U jednego pacjenta wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane – róża (erysipelas), które badacze ocenili jednak jako niezwiązane z leczeniem krowalimabem. U pacjentów, którzy zmienili terapię z ekulizumabu na krowalimab w części 4, nie raportowano reakcji nadwrażliwości typu III. Wystąpiło jedno zdarzenie związane z reakcją w miejscu wstrzyknięcia (ból/przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia). W trakcie pierwotnego okresu leczenia nie odnotowano zgonów ani zakażeń meningokokowych.

Tabela 40. Bezpieczeństwo w części 4 badania COMPOSER - data odcięcia danych 29.01.2020 [Roth 2023]

Pacjenci z ≥ 1 AE dowolnej przyczyny, n (%)	Nieleczeni wcześniej C5i (N=8)	Zmiana terapii na krowalimab (N=7)
AE dowolnego stopnia	5 (63%)	6 (86%)
AE prowadzące do zgonu	0	0
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	0
Poważne AE	0	1 (14%)
Poważne AE prowadzące do zmiany lub przerwania leczenia	0	0
Liczba pacjentów z ≥ 1 AE związanym z leczeniem, n (%)		
AE dowolnego stopnia	1 (13%)	1 (14%)
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	0
Poważne AE	0	0
Poważne AE prowadzące do zmiany lub przerwania leczenia	0	0

W części OLE badającej bezpieczeństwo długoterminowe średni czas leczenia wynosił 3,4 roku (zakres od 0,9 do 4,4) dla pacjentów wcześniej nieleczonych C5i oraz 2,9 roku (zakres od 0,4 do 3,9) dla pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni ekulizumabem. Łącznie u 42 z 44 (95%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE) do daty zakończenia zbierania danych (CCOD) 1 listopada 2021 r. U 14 pacjentów (32%) zdarzenia te były związane z leczeniem. Większość zdarzeń niepożądanych (77%) miała łagodny lub umiarkowany charakter. Nie zgłoszono zakażeń meningokokowych, zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 14 (31,8%) pacjentów, z czego cztery to infekcje (infekcja związana z zastosowanym urządzeniem, róża, zakażenie dróg oddechowych). Wystąpiło jedno zdarzenie zawału mięśnia sercowego (niezwiązane z terapią krowalimabem). Nie zgłoszono żadnych dodatkowych zdarzeń zakrzepowych. Poważne zdarzenia niepożądane związane z terapią wystąpiły u dwóch (5%) pacjentów, w tym jedno zdarzenie BTH u pacjenta po przerwaniu leczenia krowalimabem i przejściu na ekulizumab oraz jedno zdarzenie infekcji górnych dróg oddechowych. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 20\%$ pacjentów obejmowały zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (30%), gorączkę (23%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23%) i ból głowy (20%). Częste zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obejmowały ból głowy (występujący u 7% pacjentów), BTH (5%), pokrzywkę (5%) i infekcje wirusowe (5%).

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem od momentu włączenia do badania do daty zakończenia badania (CCOD) 1.11.2021 r. [Roth 2023 supp]

	Nieleczeni wcześniej C5i (N = 18), n (%)	Zmiana terapii na krowalimab (N = 26), n (%)
Pacjenci z ≥1 zdarzeniem TRAE	4 (22%)	10 (38%)
Ból głowy	1 (6%)	2 (8%)
Przełom hemolityczny	1 (6%)	1 (4%)
Pokrzywka	1 (6%)	1 (4%)
Infekcja wirusowa		2 (8%)
Ostra niewydolność nerek	1 (6%)	0
Bóle stawów	0	1 (4%)
Oslabienie	0	1 (4%)
Zapalenie oskrzeli	0	1 (4%)
Torbiel	1 (6%)	0
Zawroty głowy	0	1 (4%)
Zmęczenie	1 (6%)	0
Hemoglobinuria	0	1 (4%)
Zapalenie gardła	0	1 (4%)
Palpitacje	0	1 (4%)
Parestezja	0	1 (4%)
Swędzenie	1 (6%)	0
Wybroczyny	0	1 (4%)
Gorączka	0	1 (4%)
Wysypka	0	1 (4%)
Rumień	1 (6%)	0
Grzybica skóry	0	1 (4%)
Drżenie	0	1 (4%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	0	1 (4%)
Zapalenie naczyń	0	1 (4%)
Obecność leukocytów w moczu	0	1 (4%)

CCOD - data zakończenia badania; TRAE - zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

U dwóch z 26 pacjentów (8%), którzy zmienili terapię z leczenia ekulizumabem, wystąpiło zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w postaci reakcji nadwrażliwości typu III. Oba zdarzenia miały łagodny lub umiarkowany charakter i ustąpiły w ciągu 23 dni kontynuowanego leczenia krowalimabem.

Tabela 42. Podsumowanie długoterminowego bezpieczeństwa od początku do CCOD (kliniczna data odcięcia) 1 listopada 2021 r. [Roth 2023]

	Nieleczeni wcześniej C5i (N = 18)	Zmiana terapii (N = 26)	Całkowita (N = 44)
Mediana czasu leczenia (zakres), lata	3,4 (0,9–4,4)	2,9 (0,4–3,9)	3,0 (0,4–4,4)
Mediana liczby otrzymanych dawek (zakres)	83,5 (19–163)	48,5 (11–129)	51,0 (11–163)
Mediana kumulacyjnej dawki (zakres), mg	31 880 (11 949–41 485)	28 030 (4400–42 480)	28 880 (4400–42 480)
Pacjenci z ≥1 dowolnego AE (zdarzenie niepożądane), n (%)			
Dowolne AE	17 (94%)	25 (96%)	42 (95%)
AE prowadzące do śmierci	0	0	0
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	0	0
Poważne AE	6 (33%)	8 (31%)	14 (32%)
Poważne AE prowadzące do modyfikacji/zawieszenia leczenia	1 (6%)	0	1 (2%)
Pacjenci z ≥1 AE związanym z leczeniem, n (%)			
Dowolne AE	4 (22%)	10 (38%)	14 (32%)
AE prowadzące do przerwania leczenia	0	0	0
Poważne AE	1 (6%)	1 (4%)	2 (5%)
Poważne AE prowadzące do modyfikacji/zawieszenia leczenia	0	0	0

AE - zdarzenie niepożądane; CCOD - kliniczna data odcięcia

8.1.4. Analizy dodatkowe

Populacja badania

Dziesięciu pacjentów ważyło powyżej 90 kg (odpowiednio 3 i 7 pacjentów w częściach 2 i 3). W części 3, czterech pacjentów (średnia waga: 110,7 kg) stosowało dawkę 1200 mg ekulizumabu co dwa tygodnie z powodu wcześniejszych epizodów BTH przy standardowej dawce ekulizumabu [7].

Farmakokinetyka

Biodostępność krowalimabu oszacowano na 100%, ekspozycja była proporcjonalna do dawki w badanym zakresie dawek, a końcowy okres półtrwania oszacowano na około 30 dni dla pacjenta o masie 70 kg. Eliminacja krowalimabu była szybsza u pacjentów, którzy zmienili terapię na krowalimab, w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych oraz zdrowych ochotników (HVs). Efekt ten był przejściowy i zmniejszał się z czasem.

Farmakodynamika

Krowalimab całkowicie zablokował aktywność końcowej drogi dopełniacza (<10 U/ml) u wszystkich pacjentów wcześniej nieleczonych oraz tych, którzy przeszli na krowalimab. W części 2 końcowa droga dopełniacza była już całkowicie zahamowana w dniu 9, po podaniu drugiej dawki zwiększającej 500 mg krowalimabu. W części 3 u 7 z 19 pacjentów wartości LIA (ang. liposome immunoassay) przekraczały 10 U/ml w dniu 214 i/lub dniu 21 przed podaniem krowalimabu, co wskazuje na niepełne zahamowanie aktywności końcowej drogi dopełniacza podczas leczenia ekulizumabem.

Długoterminowa farmakokinetyka/farmakodynamika (PK/PD)

Zintegrowana analiza PK/PD dotycząca związku między wolnym C5 lub LIA a stężeniami krowalimabu wykazała, że w długoterminowej obserwacji u 44 pacjentów poziomy krowalimabu powyżej 100 µg/ml prowadziły do zahamowania aktywności końcowej drogi dopełniacza.

Stężenie całkowitego C5 (tC5) w surowicy

U zdrowych ochotników (HVs) zapisanych do części 1 tego badania, średnie stężenie tC5 w surowicy wynosiło 103,14 mg/ml (odchylenie standardowe 19,43 mg/ml) przed podaniem krowalimabu. Pacjenci wcześniej nieleczeni w części 2 mieli wyższe średnie wyjściowe stężenie tC5 w porównaniu do HVs. (133,69 ± 38,41 mg/ml). Stężenie tC5 wzrosło po podaniu krowalimabu i ustabilizowało się na poziomie 217,60 ± 42,87 mg/ml w 12. tygodniu. Średnie wyjściowe stężenie tC5 było znacznie wyższe u pacjentów wcześniej leczonych ekulizumabem (316,76 ± 75,60 mg/ml) w porównaniu do HVs. i pacjentów wcześniej nieleczonych. Po leczeniu krowalimabem, średnie stężenie tC5 znacznie spadło w kolejnych tygodniach, osiągając niższy poziom stacjonarny, który nie różnił się od poziomu u pacjentów wcześniej nieleczonych po 12 tygodniach (203,74 ± 65,26 mg/ml).

fC5

U pacjentów z części 2, mediana stężenia fC5 spadła do 14,60 ng/ml (zakres od 8,9 do 34,2) po pierwszej dożylniej dawce 375 mg i, po niewielkim wzroście, pozostała na bardzo niskim poziomie (10,25 ng/ml; zakres od 6,3 do 16,0 w 12. tygodniu). U pacjentów, którzy zmienili terapię na krowalimab, medianowe stężenie fC5 w dniu 2 wynosiło 12,85 ng/ml (zakres od 7,83 do 110,3) i 12,61 ng/ml (zakres od 5,2 do 23,1) w 12. tygodniu.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwlekowe (ADAs) wykryto u 5 z 10 (50%) pacjentów wcześniej nieleczonych oraz u 3 z 19 (17%) pacjentów, którzy przeszli na krowalimab. U jednego pacjenta wcześniej nieleczonego z obecnością ADAs zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie farmakokinetyki (ok. 35%) oraz niewielki wzrost LDH (1,37x GGN) w 14. tygodniu. Wartości LDH wróciły do niższych poziomów w 36. tygodniu (1,13xGGN), a pacjent pozostał klinicznie stabilny, bez zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano wpływu ADAs na farmakokinetykę/farmakodynamikę (PK/PD) oraz profil bezpieczeństwa u pozostałych pacjentów z obecnością ADAs.

8.2. Soldati 2024 [14] – dodatkowe dane z badań COMMODORE

W odnalezionym abstrakcie Soldati 2024 opisano zarejestrowane w badaniach COMMODORE 1, 2 oraz 3 zmiany w parametrach dotyczących pracy nerek wśród pacjentów. Dane populacji pacjentów z 3 badań trzeciej fazy zebrano w celu oceny zmian w stadiach uszkodzenia nerek (od Grade 0 do Grade 4) oraz bezpieczeństwa pod względem białkomoczu, stężenia albuminy, kreatyniny i zdarzeń związanych z nadwrażliwością typu III (kompleksów immunologicznych).

111 pacjentów otrzymało ekulizumab i 377 krowalimab (192 wcześniej nieleczonych C5i, 185 po zmianie leczenia na krowalimab na początku badania lub po okresie podstawowym). Zmiany w poziomie kreatyniny w surowicy o ≥ 2 stopnie w porównaniu z wartością wyjściową (BL, ang. baseline) wystąpiły u 4,5% (5/111) pacjentów otrzymujących ekulizumab w porównaniu z 6,9% (26/377) pacjentów otrzymujących krowalimab (8,3% [16/192] u nieleczonych w porównaniu z 5,4% [10/185] u pacjentów, którzy zmienili leczenie). Zmiany na stopień 3/4 po BL wystąpiły u 1 pacjenta otrzymującego ekulizumab (BL: stopień 2), 1 pacjenta nieleczonego wcześniej (BL: stopień 0) i 4 pacjentów, którzy zmienili terapię na krowalimab (BL: stopień 0). Zmiany te wystąpiły później niż okres powstawania kompleksów DTDC, co sugeruje, że zmiany te nie były związane z przejściem na krowalimab. Nie zauważono istotnych zmian w poziomie białka w moczu, albuminy i kreatyniny. Reakcje nadwrażliwości typu 3 wystąpiły u 18% (33/185; 21 z nich było stopnia 1.-2., 12 stopnia 3.) pacjentów, którzy zmienili terapię na krowalimab.

		Less than BL assessment	Equal to BL assessment	1 grade increase from BL assessment	≥2 grade increase from BL assessment	
COMMODORE 1, 2, and 3	BL grade assessment	Maximum post-BL grade assessment, n (%)				
		0	1	2	3	4
Ecu (N=111) Median treatment duration, weeks (range) 22.1 (0.1, 26.1)	0	89 (80)	4 (4)	5 (5)	0	0
	1	1 (1)	7 (6)	1 (1)	0	0
	2	0	0	3 (3)	1 (1)	0
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0
Crova-naïve (N=192) Median treatment duration, weeks (range) 52.1 (0.1, 107.9)	0	143 (74)	9 (5)	15 (8)	0	1 (1)
	1	0	15 (8)	4 (2)	0	0
	2	0	1 (1)	3 (2)	0	0
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0
Crova switch (N=185) ^a Median treatment duration, weeks (range) 32.3 (0.3, 108.4)	0	137 (74)	15 (8)	6 (3)	2 (1)	2 (1)
	1	2 (1)	10 (5)	6 (3)	0	0
	2	0	0	3 (2)	0	0
	3	0	0	0	1 (1)	0
	4	0	0	0	0	0

BL, baseline. COMMODORE 1: NCT04432584; COMMODORE 2: NCT04434092; COMMODORE 3: NCT04654468.

* Includes patients who switched from ecu at beginning of study and those who switched from ecu to crova after the primary treatment period.

Rysunek 27. Zmiany w stopniu uszkodzenia nerek w populacji pacjentów z badań COMMODORE 1, 2 i 3 [Soldati 2024]

8.3. Kulasekararaj 2023 [15] – dodatkowe dane z badań COMMODORE

W publikacji przedstawiono preferencje pacjentów i satysfakcje z metody leczenia wśród uczestników badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2. Preferencje dotyczące leczenia oceniano u dorosłych pacjentów przy użyciu kwestionariusza preferencji pacjentów (rozdz. 13.11) po 17 tygodniach leczenia krowalimabem u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem C5 we wszystkich ramionach badania COMMODORE 1 oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorem C5, którzy początkowo zostali włączeni do leczenia ekulizumabem, a następnie zmienili terapię na krowalimab po 25. tygodniu w badaniu COMMODORE 2. Dodatkowo, dorośli pacjenci we wszystkich ramionach obu badań wypełniali Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia i Leków (TSQM-9 - <https://www.iqvia.com/solutions/research-and-development/consulting/patient-centered-endpoints/clinical-outcome-assessments-coa/tsqm>) w 13., 25. i 49. tygodniu (lub w tygodniu zmiany terapii na krowalimab po 25. tygodniu). Wyższe wyniki w TSQM-9 wskazują na lepszą postrzeganą skuteczność, wygodę oraz satysfakcję z leczenia.

W analizie podstawowej badania COMMODORE 1, 45 pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem C5 zostało zrandomizowanych do grupy krowalimabu, a 44 do grupy ekulizumabu, oraz zrekrutowano 38 pacjentów do części opisowej. W badaniu COMMODORE 2, 135 pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorem C5 zostało zrandomizowanych do grupy krowalimabu, a 69 do grupy ekulizumabu. Większość pacjentów z badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2, którzy zmienili terapię z leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem na krowalimab, preferowała leczenie krowalimabem. W badaniu COMMODORE 1, 33 (85%) z 39 pacjentów ocenionych w grupie krowalimabu preferowało leczenie krowalimabem w porównaniu do leczenia ekulizumabem. Spośród pacjentów włączonych do grupy stosującej ekulizumab, którzy zmienili terapię na krowalimab po 24 tygodniach, 27 (96%) z 28 pacjentów w badaniu COMMODORE 1 oraz 32 (84%) z 38 pacjentów w badaniu COMMODORE 2

preferowało krowalimab. Główne powody wyboru krowalimabu to: mniej wizyt w szpitalu, łatwiejsze podawanie leku, krótszy czas podawania oraz lepsza jakość życia.

W grupie opisowej badania COMMODORE 1, 8 (57%) z 14 pacjentów doświadczonych w stosowaniu ekulizumabu (w tym pacjentów z polimorfizmem C5 i pacjentów wcześniej przyjmujących wysokie dawki ekulizumabu) oraz 9 (60%) z 15 pacjentów doświadczonych w stosowaniu rawulizumabu preferowało krowalimab, podając podobne powody dla tej preferencji.

Wyniki kwestionariusza TSQM-9 wskazują, że we wszystkich randomizowanych ramionach obu badań pacjenci mieli zbliżone poziomy ogólnej satysfakcji ze stosowania ekulizumabu i krowalimabu oraz postrzegali je jako równie skuteczne, jednak krowalimab oceniano jako bardziej wygodny w stosowaniu. W grupie opisowej badania COMMODORE 1 średnie wyniki dotyczące ogólnej satysfakcji z leczenia krowalimabem wahały się od 63,1 do 66,7 w grupach pacjentów wcześniej przyjmujących rawulizumab, wysokie dawki ekulizumabu oraz z polimorfizmem C5.

Tabela 43. Zgłaszane przez pacjentów preferencje w 3 domenach - kwestionariusz TSQM-9 [Kulasekararaj 2023]

	COMMODORE 1^a		COMMODORE 2^b	
Wyniki TSQM-9, średnia (95% CI) ^c	CROV (N=44)	ECU (N=42)	CROV (N=134)	ECU (N=69)
Tydzień 25.	n=38	n=31	n=127	n=65
Postrzegana skuteczność	77,1 (70,7; 83,4)	73,2 (66,8; 79,6)	77,7 (74,3; 81,1)	77,1 (72,1; 82,1)
Wygoda stosowania	81,0 (76,2; 85,8)	60,8 (52,3; 69,2)	75,7 (72,7; 78,8)	66,2 (61,2; 71,3)
Satysfakcja z leczenia	79,1 (72,9; 85,4)	71,0 (63,4; 78,5) ^d	78,5 (75,5; 81,4)	77,8 (73,4; 82,2)
	CROV	EKU -> CROV	CROV	EKU -> CROV
Zmiana w tygodniu 25. ^e	–	n=26	–	n=36
Postrzegana skuteczność CROV	NA	76,3 (67,8; 84,8)	NA	71,3 (64,2; 78,4)
Wygoda stosowania CROV	NA	78,9 (73,4; 84,3)	NA	72,7 (67,2; 78,2)
Satysfakcja z leczenia CROV	NA	78,6 (71,8; 85,3) ^f	NA	73,4 (66,6; 80,2)

NA – nie dotyczy; TSQM-9 – Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia i Leków

Dane pochodzą z 16 listopada 2022 roku. Kwestionariusz do wypełnienia udostępniano wyłącznie pacjentom powyżej 18. roku życia

a Pacjenci wcześniej leczeni inhibitorem C5.

b Pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorem C5.

c Wyższe wyniki wskazują na lepszą postrzeganą skuteczność/wygodę/satysfakcję z leczenia.

d n=30.

e Dotyczy tylko pacjentów z randomizowanej grupy ECU, którzy przeszli na CROV po 24-tygodniowym okresie podstawowego leczenia i następnie ukończyli 24 tygodnie leczenia CROV.

f n=25.

8.4. Ocena bezpieczeństwa stosowania substancji krowalimab względem ekulizumabu w badaniach COMMODORE 1, 2 i 3 (Roth 2025 [18])

Celem badania Roth 2025 [18] była zbiorowa ocena danych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania krowalimabu i ekulizumabu z trzech badań 3 fazy COMMODORE. Analiza opierała się na sumarycznym zestawieniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych: ogólnie, poważnych, prowadzących do zgonu, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5 (stopnie 1-5).

Wszystkie epizody przełomowej hemolizy, zdarzenia wymagające przetoczenia krwi, wystąpienia niedokrwistości lub rozległych niepożądanych zdarzeń naczyniowych (MAVE) związane z PNH nie były uznawane za zdarzenia niepożądane, chyba że miały charakter zdarzenia poważnego.

Pacjenci, którzy zmienili leczenie ekulizumabem na leczenie krowalimabem — zarówno na początku badania (COMMODORE 1), jak i po zakończeniu podstawowego okresu leczenia (po co najmniej 24 tygodniach leczenia ekulizumabem; COMMODORE 2 i 1) — byli analizowani pod kątem częstości występowania i nasilenia klinicznych objawów tworzących się tak zwanych przejściowych kompleksów immunologicznych.

Okres raportowania zdarzeń niepożądanych obejmował czas od momentu włączenia pacjenta do badania do daty odcięcia danych lub przerwania leczenia – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Okres obserwacji bezpieczeństwa u pacjentów, którzy przegrali leczenie krowalimabem, wynosił 46 tygodni, co odpowiadało 5,5 okresom półtrwania krowalimabu. U pacjentów, którzy przegrali leczenie ekulizumabem, okres obserwacji bezpieczeństwa wynosił 10 tygodni, również odpowiadających 5,5 okresom półtrwania. Daty odcięcia danych dla tej zbiorczej analizy bezpieczeństwa wynosiły: 31 maja 2023 r. dla badań COMMODORE 2 i 1 oraz 10 sierpnia 2022 r. dla badania COMMODORE 3.

Analiza obejmowała dane dotyczące bezpieczeństwa wszystkich 393 pacjentów z populacji leczonej krowalimabem (pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorem C5, n = 192; pacjenci po zmianie inhibitora C5 na krowalimab [w tym pacjenci pierwotnie przydzielani w badaniu do leczenia ekulizumabem, którzy po zakończeniu podstawowego okresu leczenia zmienili leczenie na krowalimab], n = 201) oraz wszystkich 111 pacjentów z całkowitej populacji leczonej ekulizumabem.

Charakterystyka wejściowa pacjentów z badań COMMODORE została opisana w rozdziale 4 niniejszego dokumentu. W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczą charakterystykę wejściową populacji leczonych w ramach badań COMMODORE.

Tabela 44. Charakterystyka wejściowa pacjentów w badaniach COMMODORE

	Krowalimab			Ekulizumab - łącznie
	Wcześniej nieleczeni inhibitorem C5	Zmiana leczenia z inhibitora C5 na krowalimab	łącznie	
Liczba pacjentów	192	201	393	111
Mediana wieku (zakres), lata	34 (13;76)	43 (13;85)	38 (13;85)	44 (17;85)
<18 lat, n (%)	9 (5%)	3 (1%)	12 (3%)	2 (2%)
Mężczyźni, n (%)	103 (54%)	100 (50%)	203 (52%)	56 (50%)

Kobiety, n (%)	89 (46%)	101 (50%)	190 (48%)	55 (50%)
Mediana masy ciała (zakres), kg	65,0 (42,0;140,3)	71,0 (44,0;126,0) ^a	67,8 (42,0;140,3) ^a	66,0 (47,0;126,4)
≥ 40 do < 100 kg, n (%)	188 (98%)	187 (93%) ^a	375 (95%) ^a	104 (94%)
Średnia LDH oznaczona centralnie (SD), x ULN	8,1 (3,5)	1,6 (2,6)	4,7 (4,5)	5,2 (4,3)
Mediana poziomu hemoglobiny (zakres) (g/L)	83,0 (63,0;135,0)	105,0 (48,0;167,0) ^a	92,0 (48,0;167,0) ^a	95,0 (58,0;144,0)
Mediana czasu od diagnozy PNH (zakres), lata	3,5 (0,0;48,5)	6,4 (0,0;50,3)	4,8 (0,0;50,3)	5,7 (0,0;31,0)
Średnia jednostek pRBC przetoczonych ≤12 miesięcy przed screeniowaniem, (SD)^b	10,5 (11,3)	3,7 (7,5)	7,0 (10,1)	5,0 (7,9)
≥ 1 jednostka, n (%)^c	158 (82%)	81 (40%)	239 (61%)	60 (54%)
^a Zmiana leczenia z C5i na krowalimab, n = 200; łącznie krowalimab, n = 392.				
^b Brak wcześniejszego leczenia C5i, n = 189; zmiana leczenia z C5i na krowalimab, n = 199; łącznie krowalimab, n = 388; ekulizumab, n = 109.				
^c Brak wcześniejszego leczenia C5i, n = 190; zmiana leczenia z C5i na krowalimab, n = 200; łącznie krowalimab, n = 390; ekulizumab, n = 110.				

W chwili odcięcia danych mediana czasu trwania leczenia w grupie krowalimabu wynosiła 64,0 tygodnia (0,1; 136,4), natomiast w grupie otrzymującej ekulizumab – 22,1 tygodnia (0,1; 26,1). Całkowity czas ekspozycji, wyrażony w pacjento-latach (PY), wyniósł 503,9 dla krowalimabu i 51,1 dla ekulizumabu. W podgrupie pacjentów leczonych krowalimabem, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem C5 (n = 192), mediana czasu leczenia wyniosła 68,1 tygodnia (0,1; 136,1), a u pacjentów, którzy zmienili leczenie (n = 201) – 56,3 tygodnia (0,3; 136,4), przy łącznym czasie ekspozycji wynoszącym odpowiednio 266,8 oraz 237,1 pacjento-lat.

W całkowitej populacji otrzymującej krowalimab (n = 393) częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych (AE) wynosiła 471 na 100 pacjento-lat (95% CI: 452; 490), co stanowiło niższą wartość niż w populacji leczonej ekulizumabem (n = 111), gdzie odnotowano 581 AE na 100 pacjento-lat (95% CI: 517; 651). W analizie porównawczej częstość AE związanych z leczeniem wynosiła odpowiednio 131 dla krowalimabu i 137 dla ekulizumabu na 100 pacjento-lat (95% CI: 121; 141 vs. 107; 173), zdarzeń stopnia 3.–5.: 59 vs. 51 (95% CI: 53;66 vs. 33;75), a poważnych AE: 29 vs. 31 na 100 pacjento-lat (95% CI: 24;34 vs. 18;51).

W grupie otrzymującej krowalimab częstość AE wyniosła 502 na 100 pacjento-lat wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem C5 oraz 437 na 100 pacjento-lat u pacjentów po zmianie inhibitora. Poważne zdarzenia występowały z częstością 8,3/100 pacjento-lat w pierwszej grupie i 9,7/100 pacjento-lat w drugiej. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa znajduje się poniżej.

Tabela 45. Podsumowanie bezpieczeństwa (AE na 100 pacjento-lat*) (95% CI)

	Krowalimab			Ekulizumab
	Nieleczeni wcześniej za pomocą C5i (n = 192; 266,8 PY)	Zmiana leczenia z C5i na krowalimab (n = 201; 237,1 PY)	łącznie (n = 393; 503,9 PY)	łącznie (n = 111; 51,1 PY)

Mediana czasu trwania leczenia, (zakres) (tygodnie)	68,1 (0,1; 136,1)	56,3 (0,3; 136,4)	64,0 (0,1; 136,4)	22,1 (0,1; 26,1)
Wszystkie AE	501,5 (475,0; 529,1)	436,5 (410,3; 464,0)	470,9 (452,2; 490,3)	581,4 (517,2; 651,4)
AE związane z leczeniem	172,8 (157,4; 189,3)	83,1 (71,9; 95,5)	130,6 (120,8; 141,0)	137,0 (106,8; 173,1)
AE stopnia 3.–5.	67,1 (57,6; 77,7)	50,2 (41,6; 60,1)	59,1 (52,6; 66,3)	50,9 (33,3; 74,6)
Poważne AE	26,2 (20,5; 33,2)	31,6 (24,9; 39,7)	28,8 (24,3; 33,9)	31,3 (17,9; 50,9)
Śmiertelne AE	2,3 (0,8; 4,9)	0,8 (0,1; 3,1)	1,6 (0,7; 3,1) ^a	2,0 (0,1; 10,9)
AE prowadzące do przerwania leczenia	0,4 (<0,1; 2,1)	1,3 (0,3; 3,7)	0,8 (0,2; 2,0)	2,0 (0,1; 10,9)
AE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	0,4 (<0,1; 2,1)	0,8 (0,1; 3,1)	0,6 (0,1; 1,7)	0,0 (NE; 7,2)
AE prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia	3,8 (1,8; 6,9)	3,4 (1,5; 6,7)	3,6 (2,1; 5,7)	5,9 (1,2; 17,2)
AE związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia	1,1 (0,2; 3,3)	1,3 (0,3; 3,7)	1,2 (0,4; 2,6)	0,0 (NE; 7,2)

^a Śmierć jednego pacjenta przypisano niewyjaśnionej przyczynie. Pacjent ten zmarł we śnie i nie miał żadnych objawów w dniach poprzedzających zgon, miał również prawidłowe wyniki laboratoryjne parametrów hematologicznych. Przyczyna śmierci jest nieznana i została uznana za śmierć naturalną. Nie przeprowadzono sekcji zwiłok. NE- niemożliwe do oszacowania

* W celu uwzględnienia różnic w czasie ekspozycji na leczenie oraz okresach obserwacji bezpieczeństwa między terapią krowalimabem a ekulizumabem, analizowano liczbę zdarzeń niepożądanych (AE) przeliczoną na 100 pacjentolat, za wyjątkiem obliczenia niekorygowanych częstości AE. W przypadku pacjentów, którzy przeszli z ekulizumabu na krowalimab lub przegrali leczenie i przeszli do obserwacji bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane przypisywano odpowiednio schematowi leczenia stosowanemu w momencie wystąpienia AE lub przerwania leczenia.

W ramach badań COMMODORE 1 i 2 zaobserwowano łącznie 42 działania niepożądane, zakwalifikowane jako przejściowe reakcje kompleksów immunologicznych, wśród 39 z 201 pacjentów (19%), którzy zmienili leczenie z innego inhibitora C5 na krowalimab – zarówno na początku badania (COMMODORE 1), jak i po zakończeniu podstawowego leczenia (COMMODORE 1 i 2). Szczegółowe dane na temat poważnych zdarzeń niepożądanych u $\geq 1\%$ pacjentów w całkowitej populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Poważne zdarzenia niepożądane u $\geq 1\%$ pacjentów w całkowitej populacji otrzymującej krowalimab lub ekulizumab, na 100 pacjento-lat (95% CI)

	Krowalimab			Ekulizumab
	Nieleczeni wcześniej za pomocą C5i (n = 192; 266,8 PY)	Zmiana leczenia z C5i na krowalimab (n = 201; 237,1 PY)	łącznie (n = 393; 503,9 PY)	łącznie (n = 111; 51,1 PY)
COVID-19	2,6 (1,1; 5,4)	2,5 (0,9; 5,5)	2,6 (1,4; 4,4)	2,0 (0,1; 10,9)
Przejściowe reakcje kompleksów immunologicznych	– ^a	3,4 (1,5; 6,7) ^b	1,6 (0,7; 3,1) ^a	– ^a
Zapalenie płuc	1,9 (0,6; 4,4)	0,4 (<0,1; 2,4)	1,2 (0,4; 2,6)	2,0 (0,1; 10,9)
Gorączka	1,1 (0,2; 3,3)	0,8 (0,1; 3,1)	1,0 (0,3; 2,3)	2,0 (0,1; 10,9)
Zakażenie układu moczowego	0,8 (0,1; 2,7)	1,3 (0,3; 3,7)	1,0 (0,3; 2,3)	2,0 (0,1; 10,9)

Przełom hemolityczny	0,8 (0,1; 2,7)	1,3 (0,3; 3,7)	1,0 (0,3; 2,3)	0,0 (NE)
^a Występuje wyłącznie jako efekt przejściowego tworzenia się kompleksów immunologicznych u pacjentów, którzy zmienili leczenie z leczenia krowalimabem na inny inhibitor C5i lub odwrotnie. ^b Wszyscy pacjenci, którzy zmienili leczenie z innego inhibitora C5i na początku lub po zakończeniu podstawowego okresu leczenia, byli oceniani klinicznie pod kątem objawów przejściowych reakcji kompleksów immunologicznych. NE- niemożliwe do oszacowania				

Zdarzenia niepożądane zgłaszane u co najmniej 10% pacjentów, wyrażone jako liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat, występowały z podobną częstością w całkowitej populacji leczonej krowalimabem (n = 393) i ekulizumabem (n = 111), a ich częstość była zasadniczo zbliżona między pacjentami wcześniej nieleczonymi inhibitorem C5 a tymi, którzy zdecydowali się na zmianę leczenia.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane u ≥ 10% pacjentów w całej populacji otrzymującej krowalimab lub ekulizumab, na 100 pacjento-lat (95% CI)

	Krowalimab			Ekulizumab
	Nieleczeni wcześniej za pomocą C5i (n = 192; 266,8 PY)	Zmiana leczenia z C5i na krowalimab (n = 201; 237,1 PY)	łącznie (n = 393; 503,9 PY)	łącznie (n = 111; 51,1 PY)
COVID-19	26,2 (20,5;33,2)	27,0 (20,8;34,5)	26,6 (22,3;31,5)	21,5 (10,8;38,5)
Spadek liczby leukocytów	36,7 (29,8;44,8) ^a	6,3 (3,5;10,4)	22,4 (18,5;27,0)	31,3 (17,9;50,9)
Spadek liczby neutrofilii	36,0 (29,2;43,9) ^a	3,8 (1,7;7,2)	20,8 (17,0;25,2)	21,5 (10,8;38,5)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24,4 (18,8;31,1) ^b	11,8 (7,9;17,1)	18,5 (14,9;22,6)	27,4 (15,0;46,0)
Gorączka	13,9 (9,8;19,1)	13,5 (9,2;19,1)	13,7 (10,7;17,3)	15,7 (6,8;30,9)
Ból głowy	8,3 (5,2;12,5)	16,0 (11,3;22,0)	11,9 (9,1;15,3)	9,8 (3,2;22,8)
Reakcja związana z infuzją	8,6 (5,5;12,9)	7,6 (4,5;12,0)	8,1 (5,8;11,0)	19,6 (9,4;36,0)
^a Większość z tych zdarzeń zgłoszono u pacjentów nieotrzymujących C5i w Chinach, ze względu na lokalną praktykę zgłaszania; większość z tych zdarzeń była albo obecna na początku leczenia, związana z chorobą podstawową PNH, albo przejściowo pogorszyła się w stosunku do stanu wyjściowego, a następnie całkowicie ustąpiła. ^b Większość z tych zdarzeń zgłoszono u pacjentów nieotrzymujących C5i w Chinach, ze względu na lokalną praktykę zgłaszania, przy czym większość z nich była stopnia 2, bez wpływu na kontynuację leczenia krowalimabem.				

W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa z badań fazy 3 COMMODORE, profil bezpieczeństwa krowalimabu był zgodny z profilem ekulizumabu u pacjentów z PNH. Profil bezpieczeństwa krowalimabu był porównywalny między pacjentami nieleczonymi wcześniej za pomocą inhibitora C5 a pacjentami, którzy zmienili inhibitor C5i na krowalimab.

Wyniki są zgodne z dotychczas znanym długoterminowym profilem bezpieczeństwa krowalimabu, potwierdzonym w badaniu fazy I/II COMPOSER, w którym pacjenci z PNH byli leczeni krowalimabem przez okres wynoszący (mediana) 3 lata.

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – URPL, WHO, FDA

Aby przeprowadzić dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Piasky® w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych trzech agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leku do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Przeprowadzono również wyszukiwanie w bazach danych zawierających zgłoszenia na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych leków (ADRs, z ang. *Suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), prowadzonej przez FDA oraz *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring System*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.09.2024.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie znaleziono żadnych informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji.

9.1. EMA (ChPL Piasky® [16])

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenie meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania, stosowanie krowalimabu może zwiększać podatność pacjenta na zakażenia meningokokowe [posocznica i (lub) zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych]. U pacjentów leczonych inhibitorami końcowej aktywacji dopełniacza obserwowano przypadki ciężkich lub śmiertelnych zakażeń meningokokowych lub posocznicy meningokokowej, co jest znanym efektem leków tej klasy.

Zakażenie meningokokowe może gwałtownie rozwinąć się do postaci zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznane i leczone. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia każdego pacjenta należy zaszczepić czterowalentną szczepionką przeciw meningokokom co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki krowalimabu. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie krowalimabem u pacjenta, który nie został zaszczepiony, wymaganą szczepionkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, a pacjenci powinni otrzymywać profilaktycznie antybiotyki od momentu rozpoczęcia stosowania krowalimabu do 2 tygodni po szczepieniu. W celu zapobiegania zakażeniom zwykle chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się podawanie szczepionek przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W i B, jeśli są dostępne. Pacjenci powinni otrzymywać aktualne szczepienia zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Jeśli pacjent zmienia metodę leczenia z innego inhibitora końcowej aktywacji dopełniacza, lekarz powinien sprawdzić, czy szczepienie meningokokowe jest aktualne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienie może spowodować dodatkową aktywację układu dopełniacza. W konsekwencji u pacjentów z chorobami wywołanymi aktywnością układu dopełniacza, w tym z PNH, może dochodzić do przejściowego nasilenia objawów choroby

podstawowej, takich jak hemoliza. Dlatego po podaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów choroby.

Szczepienie może nie być wystarczające, aby zapobiec zakażeniu meningokokowemu. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Wszystkich pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnych objawów zakażenia meningokokowego, natychmiast ocenić ich w przypadku podejrzenia zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć leczenie odpowiednimi antybiotykami. Należy poinformować pacjentów o tych objawach i krokach, które powinni podjąć w celu niezwłocznego uzyskania pomocy medycznej. Lekarze muszą omówić z pacjentami korzyści i zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Piasky® oraz przekazać im przewodnik dla pacjenta i jego opiekuna oraz kartę pacjenta.

Inne zakażenia ogólnoustrojowe

Ze względu na mechanizm działania, należy zachować ostrożność w przypadku podawania krowalimabu pacjentom z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Pacjenci mogą wykazywać zwiększoną podatność na zakażenia, zwłaszcza na zakażenia wywołane przez *Neisseria* spp. i inne bakterie otoczkowe. Z tego względu w programie lekowym przewiduje się szczepienia przeciwko tej bakterii.

Jeśli produkt leczniczy Piasky® jest stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem ogólnoustrojowym, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów nasilenia zakażenia. Pacjenci byli wykluczeni z badań klinicznych krowalimabu, jeśli mieli jakiegokolwiek ogólnoustrojowe zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjentom należy przekazać informacje zawarte w ulotce dla pacjenta, aby zwiększyć ich świadomość na temat przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnych ciężkich zakażeń.

Reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III) [TICR]

U pacjentów, u których zmieniana jest metoda leczenia między inhibitorami układu dopełniacza, które wiążą się z różnymi epitopami, dochodzi do tworzenia kompleksów immunologicznych. U niektórych pacjentów tworzenie się tych kompleksów może prowadzić do reakcji wywołanych przez kompleksy immunologiczne, nazywanych również reakcjami z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III). Pacjenci, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni inhibitorem C5 lub pacjenci, u których wcześniej stosowany inhibitor C5 uległ eliminacji z organizmu (tj. od podania ostatniej dawki minęło co najmniej 5,5 okresu półtrwania poprzedniego leku) nie są narażeni na reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania krowalimabu zgłaszano zdarzenia niepożądane związane z reakcjami z udziałem kompleksów immunologicznych.

Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych obserwowanymi w badaniach klinicznych były ból stawów i inne zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, wysypka i inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, gorączka, osłabienie lub zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy i neuropatia aksonalna. Reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych mogą również objawiać się jako zaburzenia czynności nerek, jednak nie zaobserwowano tego podczas badań klinicznych dotyczących stosowania krowalimabu.

W oparciu o czas do wystąpienia reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych obserwowany w badaniach klinicznych zaleca się monitorowanie pacjentów przez pierwsze 30 dni po zmianie metody leczenia z ekulizumabu lub rawulizumabu na leczenie krowalimabem (lub *vice versa*) w celu wykrycia objawów reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych. W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych można rozważyć zastosowanie leczenia objawowego [np. miejscowe podanie kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) leków przeciwbólowych]. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji można rozpocząć doustne lub ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Reakcje związane z wlewem i wstrzyknięciem

Podawanie krowalimabu może powodować reakcje związane z wlewem lub ogólnoustrojowe reakcje związane ze wstrzyknięciem, w zależności od drogi podania. Reakcje te mogą obejmować reakcje alergiczne lub nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne), ale także szereg innych objawów, takich jak ból głowy lub ból mięśni.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z wlewem po dożylnym podaniu produktu leczniczego Piasky® leczenie należy przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej ze wstrzyknięciem po podaniu podskórnym lub jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej po podaniu dożylnym lub podskórnym pacjentowi lub opiekunowi powinni natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną, a pacjenci powinni otrzymać odpowiednie leczenie. Pacjenci powinni ustalić z przedstawicielem fachowego personelu medycznego czy leczenie produktem leczniczym Piasky® może być kontynuowane.

Ciężka hemoliza po przerwaniu leczenia u pacjentów z PNH

W przypadku przerwania leczenia produktem leczniczym Piasky® należy ściśle monitorować pacjentów, u których nie zmieniono metody leczenia na inną metodę leczenia PNH, pod kątem objawów ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej charakteryzującej się podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) i nagłym zmniejszeniem wielkości klonów PNH lub stężenia hemoglobiny, lub ponownym wystąpieniem objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenia naczyniowe (w tym zakrzepica), dysfagia lub zaburzenia erekcji. W przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy po przerwaniu leczenia, włącznie z podwyższoną aktywnością LDH, należy rozważyć wznowienie odpowiedniego leczenia.

Immunogenność prowadząca do utraty ekspozycji i skuteczności leczenia

U pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA), które mogą zaburzać ekspozycję na krowalimab. Wytworzenie przeciwciał ADA może prowadzić do utraty ekspozycji na krowalimab, co może następnie skutkować utratą skuteczności krowalimabu. U pacjentów leczonych krowalimabem w badaniach klinicznych obserwowano utratę skuteczności i utratę ekspozycji wynikającą z wytworzenia się ADA. Pacjenci powinni być rutynowo monitorowani w celu wykrycia klinicznych objawów utraty ekspozycji na produkt i skuteczności, w tym ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. W przypadku uporczywej ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej

pomimo prawidłowo stosowanego leczenia krowalimabem pacjenci powinni zostać niezwłocznie poddani badaniom w celu oceny etiologii i możliwości pojawienia ADA prowadzących do utraty ekspozycji i skuteczności leczenia. Należy dokonać oceny stosunku korzyści do zagrożeń związanych z kontynuacją leczenia krowalimabem i rozważyć zmianę na inną metodę leczenia. Pacjentom lub opiekunom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów nasilenia PNH natychmiast zgłaszali się do lekarza.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych typu III (TICR) (18,9% u pacjentów, u których zmieniono leczenie z innego inhibitora C5 na krowalimab), zakażenie górnych dróg oddechowych (18,6%), gorączka (13,5%), ból głowy (10,9%) i reakcje związane z wlewem (10,2%). Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (4,0% u pacjentów, u których zmieniono leczenie z innego inhibitora C5 na krowalimab) i zapalenie płuc (1,5%) [16].

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania zebrane od 44 pacjentów w badaniu COMPOSER, w którym mediana czasu leczenia wynosiła 4,69 roku (zakres: 0,4-6,3 lat), nie wykazały żadnych dodatkowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa związanych z długotrwałym stosowaniem krowalimabu.

Bezpieczeństwo stosowania krowalimabu u pacjentów z PNH oceniano w trzech badaniach klinicznych fazy III: COMMODEORE 2 (BO42162), COMMODEORE 3 (YO42311) i COMMODEORE 1 (BO42161) oraz w jednym badaniu fazy I/II (COMPOSER, BP39144).

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone związku ze stosowaniem krowalimabu w zbiorczej analizie 393 pacjentów włączonych do badań III fazy, chyba że podano inaczej. Mediana czasu leczenia krowalimabem na podstawie zbiorczej analizy danych 393 pacjentów wyniosła 64 tygodnie (zakres: 0,1-136,4 tygodnia).

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości [16].

Tabela 48. Działania niepożądane zgłoszone związku ze stosowaniem krowalimabu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Zakażenie dróg moczowych	Często
	Zapalenie nosogardła	
	Zapalenie płuc	
	Posocznica	Niezbyt często
	Wstrząs septyczny	
	Bakteriemia	

	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	
	Zakażenie dróg oddechowych	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja przy udziale kompleksów immunologicznych typu III*	Bardzo często
	Nadwrażliwość	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w jamie brzusznej	Często
	Biegunka	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
	Astenia	Często
	Zmęczenie	
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z wlewem	Bardzo często
	Reakcja związana ze wstrzyknięciem	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często

9.2. FDA [17]

Oprócz informacji, które pokrywały się z tymi zamieszczonymi na stronie EMA dodano informację o programie REMS:

Piasky® jest dostępny wyłącznie w ramach ograniczonego programu REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) o nazwie Piasky® REMS, ze względu na ryzyko poważnych zakażeń meningokokowych.

Kluczowe wymagania programu Piasky® REMS obejmują następujące punkty:

- + Lekarze wydający receptę na lek muszą być zapisani do programu REMS.
- + Lekarze muszą poinformować pacjentów o ryzyku poważnych zakażeń meningokokowych.
- + Lekarze muszą dostarczyć pacjentom materiały edukacyjne dotyczące REMS.
- + Lekarze muszą ocenić stan szczepień pacjenta przeciwko meningokokom (przeciw serogrupom A, C, W, Y i B) i, jeśli to konieczne, zaszczepić pacjenta zgodnie z aktualnymi zaleceniami ACIP co najmniej dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki Piasky®.
- + Lekarze muszą wystawić receptę na profilaktyczne antybiotyki, jeśli leczenie musi rozpocząć się pilnie, a pacjent nie jest zaszczepiony na meningokoki zgodnie z zaleceniami ACIP co najmniej dwa tygodnie przed pierwszą dawką Piasky®.
- + Placówki opieki zdrowotnej i apteki, które wydają Piasky®, muszą być certyfikowane w programie REMS i muszą zweryfikować, czy lekarze są certyfikowani.
- + Pacjenci muszą otrzymać instrukcje od lekarza dotyczące konieczności szczepienia przeciwko meningokokom zgodnie z zaleceniami ACIP, konieczności przyjmowania antybiotyków zgodnie z zaleceniami lekarza oraz rozpoznawania objawów zakażenia meningokokowego.
- + Pacjenci muszą zostać poinstruowani, aby nosić przy sobie Kartę Bezpieczeństwa Pacjenta przez cały okres leczenia Piasky® i przez 11 miesięcy po jego zakończeniu.

9.3. Bazy danych raportowanych zdarzeń niepożądanych

W bazach danych EudraVigilance oraz FAERS nie odnaleziono żadnych rekordów dotyczących leku.

W bazie danych VigiAccess™ odnaleziono informację o 8 raportowanych zdarzeniach: choroby krwi i układu limfatycznego (12%, 1 przypadek), zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (38%, 3 przypadki), podwyższony poziom LDH i obniżony poziom hemoglobiny (12%, 1 przypadek), choroby układu nerwowego (12%, 1 przypadek), choroby układu rozrodczego i piersi (12%, 1 przypadek), choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (12%, 1 przypadek).

10. Dyskusja i ograniczenia

Przeprowadzona analiza kliniczna potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo stosowania krowalimabu u pacjentów chorych na nocną napadową hemoglobinurię. W ramach opracowania dokonano oceny na podstawie kluczowych punktów końcowych, takich jak aktywność hemolityczna (poziom LDH), występowanie przełomów hemolitycznych, unikanie przetoczeń krwi, stabilizacja poziomu hemoglobiny oraz zmęczenie wg skali FACIT-Fatigue.

Analiza opiera się na dwóch randomizowanych badaniach III fazy porównujących krowalimab z ekulizumabem u pacjentów z PNH, którzy rozpoczynali leczenie inhibitorami układu dopełniacza (COMMODEORE 2) lub byli klinicznie ustabilizowani po wcześniejszej terapii ekulizumabem (COMMODEORE 1), jednym jednoramiennym badaniu III fazy, w ramach którego pacjenci rozpoczynali leczenie za pomocą C5i (COMMODEORE 3) oraz jednym badaniu fazy I/II (COMPOSER). Populacja w owych badaniach włączana była na podstawie kryteriów włączenia analogicznych do przedstawionych kryteriów kwalifikacji w projekcie Programu Lekowego. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa krowalimabu z rawulizumabem przedstawiono za pomocą nieopublikowanej, dostarczonej przez Zleceniodawcę meta-analizy [11]. Uwzględniono pełnotekstowe publikacje oraz materiały konferencyjne, które prezentują dodatkowe dane, nieprezentowane w publikacjach pełnotekstowych.

Kluczowym elementem w ocenie skuteczności leczenia PNH jest normalizacja stężenia LDH oraz unikanie przetoczeń krwi. Stężenie LDH przekraczające 1,5-krotność GGN sugeruje obecność hemolizy, co wskazuje na niższą skuteczność leczenia. Uniknięcie przetoczeń krwi jest jednym z głównych celów terapii PNH, a brak potrzeby przetoczeń świadczy o dobrej kontroli aktywności choroby. Charakterystyka wejściowa populacji włączanych do badań COMMODEORE 1 i 2 były zbliżone do populacji polskiej, z zastrzeżeniem – w badaniu COMMODEORE 2 większość pacjentów było rasy azjatyckiej. W ramach badania COMMODEORE 1 (populacja zmieniająca terapię na krowalimab) nie osiągnięto wystarczająco dużej populacji, aby uzyskać moc statystyczną, potrzebną do przeprowadzenia testu hipotezy non-inferiority, niemniej jednak test przeprowadzono dla populacji zbiorczej w ramach nieopublikowanej meta-analizy dostarczonej przez Zleceniodawcę. Analiza wykazała, że krowalimab jest nie gorszy (udowodniona hipoteza non-inferiority) względem ekulizumabu i rawulizumabu, w uniknięciu przetoczeń krwi, stabilizacji poziomu hemoglobiny i częstości występowania przełomów hemolitycznych u pacjentów poddanych terapii. W związku z powyższym, wniosek ten odnosi się do całej badanej populacji, niezależnie od wcześniejszej historii leczenia.

Hipoteza non-inferiority została potwierdzona dla wszystkich analizowanych punktów końcowych w badaniach, z wyjątkiem różnicy w odczuwanym zmęczeniu pacjentów – testu nie przeprowadzono ze względu na zachowaną zgodnie z protokołem hierarchię przeprowadzania testów (dokładny opis w rozdz. 4.1).

Pacjenci leczeni w ramach badań III fazy COMMODEORE 1 i COMMODEORE 2 wypełniali udostępniany im kwestionariusz dotyczący preferencji stosowanych terapii. Zdecydowana większość pacjentów w obydwu badaniach po zmianie terapii na krowalimab stwierdzała, że preferuje stosowanie

krowalimabu, w szczególności zwracając uwagę na łatwiejszy sposób podawania leku oraz rzadsze wizyty w szpitalu/klinice.

COMMODEORE 1 - Podsumowanie efektów uzyskanych w badaniu i ograniczenia badania

Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych (AE) oraz poważnych AE była nominalnie wyższa w grupie krowalimabu w porównaniu z grupą stosującą ekulizumab w badaniu COMMODEORE 1. Jednakże, biorąc pod uwagę projekt badania, istnieją istotne czynniki, które mogą wyjaśniać tą zaobserwowaną różnicę. Pacjenci zrandomizowani do otrzymywania krowalimabu rozpoczynali nową terapię hamującą układ dopełniacza, w przeciwieństwie do pacjentów z grupy ekulizumabu, którzy kontynuowali leczenie – o ustabilizowanej dawce i dobrej tolerancji. Wyższe odsetki jakichkolwiek AE oraz AE związanych z leczeniem były również wynikiem skumulowanego ryzyka specyficznego dla grupy stosującej krowalimab. Przejście z terapii ekulizumabem na leczenie krowalimabem mogło prowadzić do przejściowych, lekkich do umiarkowanych, reakcji kompleksów immunologicznych (16% w grupie stosującej krowalimab vs. brak w grupie ekulizumabu). Ich następstwa spodziewać się było można jedynie w grupie leczonej krowalimabem z powodu tworzenia się kompleksów immunologicznych między dwoma cząsteczkami a białkiem C5. Dodatkowo, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (9% vs. brak w grupie ekulizumabu) były oczekiwane tylko w grupie stosującej krowalimab z powodu sposobu podawania substancji (podanie podskórne). Reakcje związane z infuzją (związane z jedną dożylną dawką nasycającą) również występowały wyłącznie w grupie leczonej krowalimabem (14% vs. 0% w grupie ekulizumabu), prawdopodobnie ze względu na fakt, że pacjenci otrzymywali ekulizumab przez co najmniej 24 tygodnie przed włączeniem do badania; nie spodziewano się nowych zdarzeń po kontynuacji dawkowania ekulizumabu po rekrutacji do badania. Większość AE stopnia ≥ 3 zgłoszonych w grupie leczonej krowalimabem w badaniu COMMODEORE 1 wystąpiła u pojedynczych pacjentów w różnych kategoriach bez wzorca sugerującego zagrożenie bezpieczeństwa związane z krowalimabem.

Wyniki badań skuteczności eksploracyjnej podczas 24-tygodniowego okresu podstawowego leczenia dodatkowo potwierdziły utrzymanie kontroli choroby przez krowalimab. Pacjenci, którzy zmienili terapię z ekulizumabu na krowalimab, uzyskali podobne wyniki do tych, którzy kontynuowali leczenie ekulizumabem, w aspekcie kontroli hemolizy, unikania przetoczeń krwi, przełomu hemolitycznego oraz zgłaszane przez pacjentów zmęczenie. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stabilizację poziomu hemoglobiny, był nominalnie wyższy w grupie ekulizumabu, różnica ta wynikała jedynie z różnicy trzech pacjentów. W obu grupach większość spadków poziomu hemoglobiny bez jednoczesnego przetoczenia krwi stanowiła jednorazowe incydenty w kontekście stanu aktywującego układ dopełniacza, z towarzyszącym lub bez towarzyszącego przełomu hemolitycznego. Ponadto, ta różnica nie była zauważalna w punkcie końcowym dotyczącym unikania przetoczeń krwi.

Dodatkowo w EPAR Piasky® [12] zaznacza się, iż korzyści kliniczne obserwowano również u pacjentów z polimorfizmem C5, istotne, biorąc pod uwagę, że u tych pacjentów może występować słaba kontrola hemolizy przy leczeniu ekulizumabem lub rawulizumabem. Liczba pacjentów w kohorcie była niska, co stanowi ograniczenie w aspekcie oceny skuteczności u pacjentów z rzadkim polimorfizmem.

Ograniczenia:

- + Nie osiągnięto planowanej wielkości populacji w badaniu (200 pacjentów), co wiąże się z oceną skuteczności leczenia za pomocą eksploracyjnych punktów końcowych. Autorzy badania

zwracają uwagę na problem związany ze stale zmniejszającą się populacją pacjentów, którzy stosują ekulizumab, co przekłada się na mniejszą liczebność populacji potencjalnie spełniającej kryteria włączenia do badania COMMODORE 1.

- + Ocena skuteczności w populacjach wcześniej stosujących rawulizumab, z polimorfizmem białka C5, populacji stosującej ekulizumab w dawkach wyższych niż zarejestrowane i populacji pediatrycznej wykonana została w ramach części nierandomizowanej. Należy zwrócić uwagę, że skonструowanie badania randomizowanego dla tych subpopulacji chorych byłoby bliskie niemożliwemu, ze względu na bardzo niską liczebność tych pacjentów. Niemniej jednak wyniki dla poszczególnych subpopulacji opublikowano w ramach raportu European Public Assessment Report Piasky® [12] i zostały uznane za wystarczające aby wnioskować o skuteczności stosowania krowalimabu.
- + Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów i klinicystów, co wiąże się potencjalnym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego w badaniu.
- + W ramach oceny jakości badania COMMODORE 1 zwrócono uwagę na brak zaślepienia w badaniu, jak również na niższy niż stanowiący 95% odsetek pacjentów dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności klinicznej, mimo tego, zgodnie z algorytmem Cochrane, uznano że badanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.

COMMODORE 2 - Podsumowanie efektów uzyskanych w badaniu i ograniczenia badania

W ramach badania COMMODORE 2 udowodniono, że krowalimab jest nie gorszy w stosunku do ekulizumabu w aspekcie pierwszorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych. Zarówno w grupie stosującej krowalimab, jak i ekulizumab wykazano klinicznie istotną poprawę w zakresie zmęczenia od stanu początkowego do 25. tygodnia. Nie przeprowadzono testu non-inferiority krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem pod względem zmniejszenia zmęczenia, ze względu na przerwanie wcześniej zdefiniowanej hierarchii testów statystycznych. Wyniki skuteczności krowalimabu są poparte danymi dotyczącymi profilów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych krowalimabu, przedstawiających całkowitą i utrzymującą się inhibicję aktywności układu dopełniacza. Potwierdzają to stężenia cząsteczek krowalimabu, które przeważnie utrzymywały się powyżej 100 µg/mL (progu dla całkowitej inhibicji układu dopełniacza), poziomy CH50, które były utrzymywane poniżej lub blisko dolnej granicy oznaczalności, oraz niskie poziomy wolnego białka C5 w surowicy.

Krowalimab był dobrze tolerowany i charakteryzował się profilem bezpieczeństwa porównywalnym z innymi inhibitorami C5. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu z wcześniejszymi badaniami. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była reakcja związana z infuzją, która występowała podczas podania leku lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. W trakcie pierwotnej analizy badania nie istniało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wystąpieniem przejściowych kompleksów immunologicznych (DTDC) jak w badaniu COMMODORE 1, ze względu na brak zachodzącej zmiany leczenia z jednego C5i na drugi.

W analizie eksploracyjnej zdecydowana większość pacjentów (84%), którzy zostali zrandomizowani do grupy ekulizumabu, a następnie przeszli na krowalimab w okresie przedłużonym badania, wyraziła preferencję dla krowalimabu po 17 tygodniach leczenia. Główne powody przedstawione przez pacjentów to mniejsza liczba wizyt w szpitalu związanych z leczeniem oraz krótszy czas podania. Dodatkowo, chociaż większość pacjentów otrzymywała krowalimab podawany przez pracownika

służby zdrowia podczas każdej oceny w podstawowym okresie leczenia, do jednej trzeciej pacjentów korzystało z samodzielnych wstrzyknień w szpitalu lub poza nim od 9. tygodnia, a odsetek ten wzrastał w późniejszym okresie.

Ograniczenia:

- + Nie przeprowadzono testu statystycznego dla porównania krowalimabu względem ekulizumabu w aspekcie odczuwanego zmęczenia pacjentów, ponieważ przerwano zdefiniowaną w protokole hierarchię testów statystycznych – nie udowodniono wyższości krowalimabu w częstości unikania przetoczeń krwi.
- + Wyniki dla fazy przedłużonej badania pochodzą z nieopublikowanej literatury – szczątkowe dane pochodzące z tej części badania COMMODORE 2 opublikowano w ramach EPAR Piasky®
- + Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów i klinicystów, co wiąże się potencjalnym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego w badaniu, mimo tego, zgodnie z algorytmem Cochrane, uznano że badanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.
- + Pacjenci rasy kaukaskiej stanowili 33% chorych w badaniu.

COMMODORE 3 - Podsumowanie efektów uzyskanych w badaniu i ograniczenia badania

W ramach badania COMMODORE 3, przeprowadzonego w populacji chińskiej, osiągnięto istotną efektywność w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych – kontroli aktywności hemolitycznej i odsetka pacjentów, u których uniknięto przetoczenia krwi. Osiągnięto natychmiastową i trwałą inhibicję aktywności układu dopełniacza, co przekładało się na szybko uzyskaną kontrolę aktywności hemolitycznej - potwierdzoną obniżeniem poziomu LDH w osoczu do $\leq 1,5 \times$ GGN w 3. tygodniu, który utrzymywał się do 25. tygodnia badania. Krowalimab osiągnął wskaźnik uniknięcia przetoczeń krwi porównywalny do wcześniej obserwowanego dla innych leków w populacjach pacjentów z PNH, nieleczonych wcześniej za pomocą C5i (51%; 22 z 43 pacjentów), co potwierdza, że skuteczność jest zgodna z oczekiwaniami dla terapii inhibitorami C5 w PNH. Wskaźnik uniknięcia przetoczeń krwi został osiągnięty pomimo włączenia do badania dużej liczby pacjentów z zaawansowaną chorobą szpiku kostnego. Skuteczność krowalimabu została dodatkowo potwierdzona wynikami drugorzędowych punktów końcowych, takich jak odsetek pacjentów z stabilizacją poziomów hemoglobiny oraz występowanie przełomu hemolitycznego. Ponadto, dorośli pacjenci zgłaszali szybkie, trwałe i klinicznie istotne poprawy wyników w skali FACIT-Fatigue.

Stosowanie krowalimabu było dobrze tolerowane przez uczestników badania. Dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów C5 oraz charakterystyką samej choroby. Nie zgłoszono żadnych przypadków zakażeń meningokokowych, i u żadnego z pacjentów nie wystąpiły neutralizujące przeciwciała ADA (anti-drug antibodies) w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia i do momentu zakończenia podstawowej analizy danych klinicznych.

Ograniczenia:

- + Badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej (wszystkie ośrodki były w Chinach).
- + Badanie zaprojektowano jako badanie jednoramienne, uwzględniając fakt, iż PNH jest bardzo rzadką chorobą o wolnej progresji, w ramach której rzadko dochodzi do samoistnej remisji choroby. W Chinach dostęp do terapii C5i jest utrudniony, dlatego zdecydowano się kwalifikować wszystkich potencjalnych pacjentów do leczenia krowalimabem.

Porównanie pośrednie z meta-analizą – Podsumowanie uzyskanych efektów i ograniczenia

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na wysokie prawdopodobieństwo, iż krowalimab charakteryzuje się nie gorszą skutecznością w porównaniu z rawulizumabem i ekulizumabem w kluczowych punktach klinicznych, takich jak unikanie przetoczeń krwi, częstości wystąpień przełomów hemolitycznych oraz stabilizacji poziomów hemoglobiny. We wszystkich analizach skuteczności przedziały ufności wskazują na brak istotnej różnicy statystycznej między krowalimabem a komparatorami.

Ogólny profil bezpieczeństwa krowalimabu jest porównywalny do rawulizumabu i ekulizumabu, z przedziałami ufności wskazującymi na brak istotnych statystycznie różnic. Dodatkowo wyniki wskazują, że istnieje wysokie prawdopodobieństwo (81%), że krowalimab zapewnia lepsze wyniki zgłaszane przez pacjentów, mierzone za pomocą FACIT-Fatigue w porównaniu z rawulizumabem.

Zapewnienie nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwa sugeruje, że w ocenie technologii medycznych w porównaniu z innymi inhibitorami C5, takimi jak ekulizumab i rawulizumab, krowalimab może być oceniany przy założeniu podobnego profilu klinicznego.

Ograniczenia:

- + Ze względu na różnice w sposobie raportowania pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego aktywności hemolitycznej w badaniach oceniających rawulizumab i krowalimab odstąpiono w meta-analizie od porównania w tym punkcie końcowym.
- + Dla punktu końcowego dotyczącego stabilizacji poziomów hemoglobiny zauważalny jest szerszy zakres prawdopodobieństwa nie gorszości krowalimabu. Wynika z różnicy zaledwie 3 pacjentów więcej w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy krowalimabu w badaniu COMMODORE 1.
- + Meta-analiza opierała się na niewielkiej liczbie badań z małą grupą pacjentów, co jest typowe w przypadku chorób bardzo rzadkich, takich jak PNH. Do oszacowania heterogeniczności między badaniami we wszystkich analizach uwzględniono projekty badań, charakterystyki wejściowe pacjentów (wraz z kryteriami włączenia i wyłączenia z badania) oraz punkty końcowe. Wyniki należy interpretować z uwzględnieniem tych ograniczeń.
- + Możliwym ograniczeniem jest uwzględnienie badań z udziałem pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem C5 i pacjentów wcześniej nieleczonych w ramach jednej analizy. Przeprowadzono analizę scenariuszową, dla której przedstawiono wyniki osobno dla obydwu populacji. Analizy te wykazały spójne wyniki.

W ramach przeprowadzonej dodatkowej oceny bezpieczeństwa, wykonanej poprzez przeszukanie stron internetowych URPL, EMA i FDA oraz baz medycznych skupiających się na raportowaniu zdarzeń niepożądanych odnaleziono informację o szczególnym rodzaju zdarzenia niepożądanego, jakim są wystąpienia przejściowych kompleksów immunologicznych. Występują one u pacjentów, u których zmieniana jest metoda leczenia między inhibitorami układu dopełniacza, które wiążą się z różnymi epitopami, dochodzi do tworzenia kompleksów immunologicznych. U niektórych pacjentów tworzenie się tych kompleksów może prowadzić do reakcji wywołanych przez kompleksy immunologiczne, nazywanych również reakcjami z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III). Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych obserwowanymi

w badaniach klinicznych były bóle stawów i inne zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, wysypka i inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, gorączka, osłabienie lub zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy i neuropatia aksonalna. Objawy te ustają wraz z czasem od zmiany terapii.

W ramach wszystkich odnalezionych i opisanych badań pierwotnych stwierdzono, że stosowanie krowalimabu wiąże się szybką i długotrwałą inhibicją białka C5, co wpływa na obniżoną aktywność hemolityczną, uniknięcie przetoczeń krwi i zmniejszenie ryzyka wystąpienia przełomu hemolitycznego, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa stosowania. Można wnioskować o nie mniejszej skuteczności stosowania krowalimabu względem komparatorów, zwracając jednocześnie uwagę na istotną poprawę jakości życia pacjentów poprzez rzadsze podania leku w porównaniu do ekulizumabu oraz poprzez możliwość samodzielnego podawania leku.

Ograniczenia analizy:

- + Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania krowalimabu w populacji pediatrycznej pochodzą od kilku pacjentów z badań COMMODORE 1, 2 i 3, a wyniki opublikowane zostały jedynie w ramach EPAR Piasky®. Należy zwrócić uwagę, że PNH jest chorobą bardzo rzadką, z chorobowością wynoszącą ok 1,5: 100 000 i najczęściej objawiającą się w wieku ok. 30 lat, zatem naturalnie dzieci i młodzieży ≥ 12 r.ż. diagnozuje się pojedyncze przypadki. Niemniej jednak EMA uznała te dane jako dostateczne do rejestracji leku Piasky® w tej populacji, przewidując również dla produktu leczniczego plan pediatryczny.
- + Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania krowalimabu w populacji wcześniej stosującej rawulizumab pochodzą wyłącznie z jednego badania COMMODORE 1, z części nierandomizowanej badania. Populację tę stanowiło 19 osób i udowodniono w niej, iż skuteczność kliniczna jest zbliżona do tej w populacji zmieniającej terapię z ekulizumabu. EMA uznała te dane jako dostateczne do rejestracji leku Piasky® w populacji stabilnej po leczeniu C5i – również rawulizumabu.
- + Wyniki dotyczące porównania krowalimabu z rawulizumabem pochodzą z nieopublikowanej meta-analizy dostarczonej przez Wnioskodawcę.
- + Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

11. Wnioski

PNH to rzadka klonalna choroba hematologiczna, w której czerwone krwinki są podatne na lizę zależną od dopełniacza. Jest to schorzenie zagrażające życiu, z 5-letnią śmiertelnością wynoszącą nawet 35% przed wprowadzeniem nowoczesnych terapii. Terapia anty-C5 dopełniacza jest globalnym standardem opieki dla pacjentów z PNH, jeśli jest dostępna. Obecnie stosowane i refundowane inhibitory C5, ekulizumab i rawulizumab, są dobrze tolerowane i skuteczne w ograniczaniu aktywności układu dopełniacza, kontrolowaniu hemolizy wewnątrznaczyniowej oraz zwiększają oczekiwaną długość życia pacjentów z PNH do poziomu zbliżonego do zdrowych osób.

Analiza skuteczności klinicznej krowalimabu względem komparatorów została oparta na badaniach III fazy COMMODORE 1, COMMODORE 2 i COMMODORE 3 oraz na badaniu fazy I/II COMPOSER. W ramach badania COMMODORE 2 wykazano nie gorszość krowalimabu względem ekulizumabu w porównaniu bezpośrednim w populacji pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie inhibitorami C5, we wszystkich analizowanych pierwszorzędowych i drugorzędowych punktach końcowych. Nie gorszość krowalimabu względem ekulizumabu w populacji zbiorczej i rawulizumabu wykazano za pomocą nieopublikowanego porównania pośredniego z meta-analizą dostarczonego przez Wnioskodawcę, opartego na wynikach badań Study 301 i 302 (rawulizumab vs. ekulizumab) oraz COMMODORE 1 i COMMODORE 2.

Dodatkowo skuteczność w tych populacjach udowodniono w badaniu COMPOSER w poszczególnych częściach badania (2, 3 i 4). Jednocześnie analiza bezpieczeństwa w krowalimabu względem obydwu komparatorów wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest porównywalna, a profil bezpieczeństwa stosowania krowalimabu jest akceptowalny.

Należy zwrócić uwagę, że pacjenci leczeni w ramach badań fazy III COMMODORE 1 i COMMODORE 2 wypełniali udostępniany im kwestionariusz dotyczący preferencji stosowanych terapii. Zdecydowana większość pacjentów w obydwu badaniach (odpowiednio 85% i 84%) po zmianie terapii na krowalimab stwierdzała, że preferuje stosowanie krowalimabu, w szczególności zwracając uwagę na łatwiejszy sposób podawania leku oraz rzadsze wizyty w szpitalu/klinice.

Dodatkowo w EPAR Piasky® [12] zaznacza się, iż korzyści kliniczne obserwowano również u pacjentów z polimorfizmem C5, istotne, biorąc pod uwagę, że u tych pacjentów może występować słaba kontrola hemolizy przy leczeniu ekulizumabem lub rawulizumabem.

Ekulizumab jest podawany co 2 tygodnie (Q2W), natomiast rawulizumab jest podawany co 8 tygodni (Q8W), obie substancje w formie infuzji dożylniej. Krowalimab podawany jest podskórnie w odstępach co 4 – tygodniowych (Q4W) oferując pacjentom większą swobodę w życiu codziennym oraz możliwość samodzielnego podawania sobie leku.

Na podstawie uzyskanych wyników analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa krowalimabu względem komparatorów należy twierdzić o zasadności stosowania leku Piasky® w praktyce klinicznej i traktować technologię jako element rozszerzający wachlarz możliwości terapeutycznych w leczeniu PNH przy jednoczesnej istotnej poprawie jakości życia pacjentów poprzez rzadsze podania leku w porównaniu do ekulizumabu oraz możliwość samodzielnego podawania leku. Możliwość szybkiego, samodzielnego podania krowalimabu podskórnie w warunkach domowych pozwala na zaoszczędzenie

czasu pacjenta oraz na odciążenie personelu medycznego, w porównaniu z podaniem pozostałych komparatorów, dla których podanie przewidywane jest w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych.

12. Zgodność analizy klinicznej i APD z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Element / definicja	Podstawa	Komentarz (rozdział)
Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań	§ 4 ust. 1 pkt 3 i 4	2.3, 3
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	§ 4 ust. 1 pkt 5	3.1
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	§ 4 ust. 3 pkt 1	4, 5, 6, 7, 8
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	§ 4 ust. 3 pkt 2	14, 15
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	§ 4 ust. 3 pkt 3	13.1
Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	§ 4 ust. 3 pkt 4	2, 3, 15
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	§ 4 ust. 3 pkt 5	3.2, 4.1, 4.2, 5, 8.1, 13.7-13.10
Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	3.2, 4.1, 4.2, 5, 8.1, 13.7-13.10
Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	§ 4 ust. 3 pkt 5	3.2, 4.1, 4.2, 5, 8.1, 13.7-13.10
Charakterystyki grupy osób badanych	§ 4 ust. 3 pkt 5	3.2, 4.1, 4.2, 5, 8.1, 13.7-13.10
Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	§ 4 ust. 3 pkt 5	3.2, 4.1, 4.2, 5, 8.1, 13.7-13.10
Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	§ 4 ust. 3 pkt 5	3.2, 4.1, 4.2, 5, 8.1, 13.7-13.10
Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	§ 4 ust. 3 pkt 5	13.7-13.10
Wskazania źródeł finansowania badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	13.7-13.10
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	§ 4 ust. 3 pkt 6	4-8
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. European Medicines	§ 4 ust. 3 pkt 7	9

Agencja – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)		
W przypadku gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	§ 4 ust. 4	n.d
Opis problemu zdrowotnego	§ 4 ust. 1 pkt 1	APD: 2
Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	§ 4 ust. 1 pkt 1	APD: 2.6
Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	§ 4 ust. 1 pkt 2	APD: 4

13. Załączniki

13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 27.09.2024

ID	Kwerenda	Wynik
#1	'crovalimab'/exp OR crovalimab	133
#2	Piasky®	1
#3	sky59	14
#4	#1 OR #2 OR #3	138

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 27.09.2024

ID	Kwerenda	Wynik
#1	"crovalimab"[All Fields]	23
#2	"Piasky®"[All Fields]	1
#3	"sky59"[All Fields]	7
#4	"sky59"[All Fields] OR "Piasky®"[All Fields] OR "crovalimab"[All Fields]	29

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 27.09.2024

ID	Kwerenda	Wynik
#1	(crovalimab):ti,ab,kw	49
#2	(Piasky®):ti,ab,kw	0
#3	(sky59):ti,ab,kw	6
#4	#1 OR #2 OR #3	51

13.2. Narzędzia oceny wiarygodności badań

Tabela 52. Kwestionariusz oceny jakości badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study?</i>)		
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)		
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)		
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)		
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)		

7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)		
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)		
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		.../8
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

Tabela 53. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje interwencje / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?		<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była <u>T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		NA / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <u>T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NA / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <u>T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NA / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była <u>N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku		NA / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI

analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była <u>T/PT/BI</u> : Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		ND / <u>T / PT</u> / <u>PN</u> / N / BI
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była <u>N/PN</u> albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była <u>T/TP/BI</u> : Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		ND / <u>T / PT</u> / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		<u>T / PT</u> / <u>PN</u> / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była <u>N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / <u>T / PT</u> / <u>PN</u> / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była <u>N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była <u>T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator/ W kierunku zera / Z dała od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?		T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była <u>N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była <u>T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była <u>T/PT/BI</u> : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator/ W kierunku zera / Z dała od zera / Nieprzewidywalny
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?		<u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / <u>PN / N</u> / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator/ W kierunku zera / Z dała od zera / Nieprzewidywalny
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje interwencję / Faworyzuje komparator/ W kierunku zera / Z dała od zera / Nieprzewidywalny
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	

Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej dziedzinie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej dziedzinie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.	

13.3. Ocena wiarygodności badania COMMODORE 1

Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Roth-2020 COMPOSER

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Scheinberg-2024-COMMODORE1
Projekt badania:	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	krowalimab (CROV)
Komparator	eculizumab (ECU)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	O1: Procent pacjentów z kontrolą aktywności hemolitycznej, mierzoną jako LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (ang. <i>Percentage of Participants with hemolysis control, HC</i>) O2: Uniknięcie przetoczeń krwi (ang. <i>Percentage of Participants who achieve Transfusion Avoidance, TA</i>) O3: Procent pacjentów u których wystąpił przełom hemolityczny (ang. <i>breakthrough hemolysis event, BTH</i>) O4: Procent pacjentów ze stabilizacją stężenia hemoglobiny O5: Procent pacjentów doświadczających poważnego niekorzystnego zdarzenia naczyniowego
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	O1: CROV: 92,9% (95% CI: 86,6; 96,4) vs. ECU: 93,7% (95% CI: 87,3; 97,0) OR: 0,88 (95% CI: 0,28, 2,77) O2: CROV: 79,5% (95% CI: 63,1; 90,1) vs. ECU: 78,4% (95% CI: 61,3; 89,6) O3: CROV: 10,3% (95% CI: 3,3; 25,2) vs. ECU: 13,5% (95% CI: 5,1; 29,6) O4: CROV: 59,0% (95% CI: 42,2; 74,0) vs. ECU: 70,3% (95% CI: 52,8; 83,6) O5: CROV: brak vs. ECU: 1 pacjent u którego wystąpił atak niedokrwienności, który ustąpił po leczeniu i, zdaniem osoby oceniającej, nie miał związku z eculizumabem.
Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan</i> , SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Roth-2020 COMPOSER

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja ze stratyfikacją	I
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja ze stratyfikacją	PT
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie wartości procentowych poszczególnych parametrów opisujących populację można wnioskować o prawidłowo przeprowadzonym procesie randomizacji między grupami. Natomiast, nie przedstawiono analizy homogeniczności populacji.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	Badanie „open-label”	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie „open-label”	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		N

2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NA
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NA
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		NA
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane były dostępne dla mniej niż 95% zrandomizowanych pacjentów. CROV: 39 z 45 zrandomizowanych pacjentów ECU: 37 z 44 zrandomizowanych pacjentów	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Brakuje wyników dla pacjentów, którzy zostali przydzieleni do interwencji lub komparatora na mniej niż 24 tygodnie przed datą odcięcia klinicznego, w związku z czym nadal brali udział w pierwotnym okresie leczenia.	N
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie „open-label”	I

4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI</u> : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Wyniki są analizowane w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Jest to pomiar jakościowy, wystąpienie AE (zdarzenia niepożądanego) lub brak wystąpienia AE	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.		

13.4. Ocena wiarygodności badania COMMODORE 2

Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Roth 2024

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Roth-2024
Projekt badania:	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	krowalimab (CROV)
Komparator	eculizumab (ECU)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	O1: Procent uczestników z kontrolą aktywności hemolitycznej, mierzoną jako LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (ang. <i>Percentage of Participants with hemolysis control</i>) O2: Uniknięcie przetoczeń krwi (ang. <i>Percentage of Participants who achieve Transfusion Avoidance (TA)</i>)
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	O1: 65,7% vs. 68,1%; weighted difference, -2,8 [95% CI: -15,7; 11,1] O2: 79,3% vs. 79,0%; odds ratio, 1.0 [95% CI: 0,6; 1,8]
Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	

Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Roth 2024

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Badanie z randomizacją, ze stratyfikacją – musiała być przeprowadzona maszynowo	<u>I</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak protokołu randomizacji, jednakże randomizacja ze stratyfikacją musiała być przeprowadzona w sposób maszynowy.	<u>PT</u>
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Na podstawie wartości procentowych poszczególnych parametrów opisujących populację można wnioskować o prawidłowo przeprowadzonym procesie randomizacji między grupami. Natomiast, nie przedstawiono analizy homogeniczności populacji.	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	Badanie open-label	<u>T</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie open-label	<u>T</u>
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		<u>N</u>
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NA
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NA
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		<u>I</u>
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		NA
Ocena ryzyka błędu	Pomimo badania typu open-label nie zaobserwowano istotnych odstępstw w trakcie badania	Niskie

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	O1: Jeden pacjent nie miał dokonanej oceny LDH post-baseline, nie włączono go do analizy. O2: Tak	I
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była I/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	O1: Aktywność LDH jest właściwą metodą pomiaru hemolizy. O2: Uniknięcie transfuzji mierzone właściwie	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	O1,O2: Metody pomiaru nie różniły się pomiędzy grupami	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie „open-label”	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była I/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była I/PT/BI</u> : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	O1, O2: Brak dostępnego planu analizy, natomiast wyniki były zaprezentowane w sposób standardowy dla tego typu badania.	PT

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	O1, O2: Brak protokołu, natomiast zaraportowane wyniki wskazują na pomiar z wykorzystaniem zaplanowanej miary.	PN
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego		
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.		

13.5. Ocena wiarygodności badania COMMODORE 3

Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy skali NICE: Liu 2023

Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study</i>)	5 ośrodków w Chinach	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Celem badania III fazy COMMODORE 3 była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności u pacjentów z PNH, u których wcześniej nie stosowano inhibitorów dopełniacza w Chinach.	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)		TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)		TAK

5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)		TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	Brak jasnego stwierdzenia o metodyce rekrutowania pacjentów	NIE
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Wyniki przedstawione w sposób klarowny z zastosowaniem odpowiednich miar statystycznych wraz z podaniem przedziałów ufności.	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)		NIE
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		6/8
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

13.6. Ocena wiarygodności badania COMPOSER wraz z przedłużeniem badania

Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy skali NICE: Roth 2020

Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study</i>)	19 lokalizacji (ClinicalTrials.gov)	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Celem badania I/II fazy COMPOSER była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki i skuteczności eksploracyjnej u pacjentów z zastawkami sercowo-naczyniowymi (część 1), a także u pacjentów z PNH nieleczonych wcześniej blokadą dopełniacza (część 2) oraz u pacjentów z PNH leczonych inhibitorem C5 (część 3). Badanie obejmowało również część 4 obejmującą zarówno pacjentów z PNH leczonych wcześniej inhibitorem C5, jak i pacjentów z PNH nieleczonych wcześniej blokadą dopełniacza. Celem części 4 była ocena zoptymalizowanego schematu dawkowania krowalimabu opracowanego na podstawie danych z części 1, 2 i 3.	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)		TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)		TAK
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)		TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	Brak jasnego stwierdzenia o metodyce rekrutowania pacjentów	NIE
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Wyniki przedstawione w sposób klarowny z zastosowaniem	TAK

	odpowiednich miar statystycznych wraz z podaniem przedziałów ufności.	
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by disease stage, abnormal test results, patient characteristics)</i>)	Podział na pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ekulizumabu (eculizumab-naive) oraz pacjentów którzy otrzymywali wcześniej ekulizumab.	TAK
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		7/8
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy skali NICE: Roth-2023-COMPOSER OLE

Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? (ang. <i>Case series collected in more than one centre, i.e. multi-centre study</i>)	14 lokalizacji w 6 krajach (Niemcy, Japonia, Francja, Węgry, Korea oraz Włochy)	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? (ang. <i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>)	Celem badania jest ocena długofalowych wyników bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz skuteczności eksploracyjnej u pacjentów z PNH, którzy wzięli udział w etapie OLE (ang. <i>open-label extension</i>) badania COMPOSER (pacjenci z części 2, 3 i 4 badania COMPOSER). Celem badania I/II fazy COMPOSER była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki i skuteczności eksploracyjnej u pacjentów z zastawkami sercowo-naczyniowymi (część 1), a także u pacjentów z PNH nieleczonych wcześniej blokadą dopełniacza (część 2) oraz u pacjentów z PNH leczonych inhibitorem C5 (część 3). Badanie obejmowało również część 4, której celem była ocena zoptymalizowanego schematu dawkowania krowalimabu opracowanego na podstawie danych z części 1, 2 i 3 u pacjentów z PNH leczonych wcześniej inhibitorem C5, jak i pacjentów z PNH nieleczonych wcześniej blokadą dopełniacza.	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? (ang. <i>Are the inclusion and exclusion criteria (case definition) clearly reported?</i>)		TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? (ang. <i>Is there a clear definition of the outcomes reported?</i>)		TAK
5. Czy badanie było prospektywne? (ang. <i>Were data collected prospectively?</i>)		TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? (ang. <i>Is there an explicit statement that patients were recruited consecutively?</i>)	Wszyscy pacjenci mieli możliwość przejścia do fazy przedłużonej badania i tak też byli rekrutowani po zakończeniu części głównej badania	TAK
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? (ang. <i>Are the main findings of the study clearly described?</i>)	Wyniki przedstawione w sposób klarowny z zastosowaniem odpowiednich miar statystycznych wraz z podaniem przedziałów ufności.	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (ang. <i>Are outcomes stratified? (e.g., by</i>	Podział na pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ekulizumabu (eculizumab-naive) oraz	TAK

disease stage, abnormal test results, patient characteristics))	pacjentów którzy otrzymywali wcześniej ekulizumab.	
OCENA JAKOŚCI BADANIA*		8/8
* Suma punktów dla 8 pytań: tak = 1 pkt, nie = 0 pkt		

13.7. Charakterystyka badania COMMODORE 1

Tabela 61. Charakterystyka badania COMMODORE 1

COMMODORE-1 (NCT04432584) (publikacja Scheinberg 2024)
METODYKA
Badanie międzynarodowe, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III. Badanie obejmowało pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem, u których osiągnięto odpowiednią kontrolę hemolizy wewnątrznaczyniowej. Opis metody randomizacji: przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją. Spośród 127 zrekrutowanych pacjentów, 38 zostało włączonych do nierandomizowanego ramienia badania. Pozostałych 89 pacjentów rozdzielono w stosunku 1:1 do grup otrzymujących krowalimab lub ekulizumab, z randomizacją w zależności od historii przetoczeń preparatów czerwonych krwinek w ciągu ostatnich 12 miesięcy (tak lub nie). Zaślepienie: brak Opis metody zaślepienia: n/d Opis utraty chorych z badania: 3 pacjentów zostało przydzielonych do grup, ale nie rozpoczęło leczenia (1 chory w grupie krowalimabu z powodu decyzji chorego; 1 chory w grupie ekulizumabu z powodu decyzji chorego; 1 chory w grupie ekulizumabu z powodu decyzji lekarza) 10 pacjentów (5 w grupie krowalimabu oraz 5 w grupie rawulizumabu) nie zostało uwzględnionych w analizie z powodu nadal trwającego 24-tygodniowego etapu analizy pierwotnej Narzędzie RoB2: Niskie ogólne ryzyko błędu systematycznego Wyniki dla populacji ITT: - Bezpieczeństwo oceniano w populacji podlegającej ocenie bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich zrekrutowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku badanego. - Farmakokinetykę i farmakodynamikę oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia badanego i dla których otrzymano ≥ 1 wynik stężenia po podaniu dawki dla krowalimabu/ekulizumabu (farmakokinetyka) lub ≥ 1 próbkę biomarkera (farmakodynamika). - Skuteczność eksploracyjną oceniano w populacji, w której można było ocenić skuteczność, która obejmowała pacjentów, którzy zostali zrandomizowani ≥ 24 tygodnie przed kliniczną datą odcięcia, otrzymali ≥ 1 dawkę krowalimabu lub ekulizumabu, i u których wykonano ≥ 1 ocenę poziomu LDH po pierwszej infuzji dożylniej. Klasyfikacja AOTMiT: IIA Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche oraz Chugai Pharmaceutical Co. Liczba ośrodków: 70 ośrodków w 25 krajach, w tym 5 ośrodków w Polsce Okres obserwacji: badanie składało się z 3 etapów - Etap przesiewowy (screening): 4 tygodnie - Etap analizy pierwotnej: 24 tygodnie - Etap przedłużony: nie podano czasu trwania Analiza statystyczna: - Wyniki bezpieczeństwa zostały zraportowane dla podstawowego okresu bezpieczeństwa, który trwał od początku badania do 25 tygodnia dla krowalimabu i od początku badania do 25 tygodnia (lub momentu przejścia na krowalimab w etapie przedłużonym) dla ekulizumabu. Wszystkie punkty końcowe bezpieczeństwa analizowano opisowo i pogrupowano według otrzymanego leczenia.

- Wyniki dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki raportowano od początku badania do 25 tygodnia.
- Dane dotyczące skuteczności eksploracyjnej raportowano od początku badania do 25 tygodnia. Różnice ważne w proporcjach pacjentów, u których uniknięto transfuzji, u których wystąpił przełom hemolityczny, i u których osiągnięto stabilizację hemoglobiny, obliczono przy użyciu wag Mantela–Haenszela, a 95% CI oszacowano przy użyciu stratyfikowanej metody Newcombe'a. W przypadku tych trzech binarnych punktów końcowych przyjęto zachowawczo, że pacjenci, którzy przerwali leczenie przed ukończeniem podstawowego okresu leczenia, doświadczyli niekorzystnego wyniku. W przypadku kontroli hemolizy, uogólniony model równania estymacji został użyty do oszacowania skorygowanego logarytmu ilorazu szans centralnego LDH $\leq 1,5 \times$ GGN pomiędzy grupami krowalimabu i ekulizumabu, biorąc pod uwagę wewnątrzosobniczą korelację między wartościami centralnego LDH w trakcie wizyt i dostosowując do zmiennych wyjściowych. 95% CI dla proporcji pacjentów z unikaniem transfuzji, przełomową hemolizą i stabilizacją hemoglobiny obliczono przy użyciu metody Wilsona z poprawką ciągłości.
- Średnią skorygowaną zmianę wyniku FACIT-Fatigue od momentu rozpoczęcia badania do 25 tygodnia oszacowano przy użyciu modelu o mieszanym efekcie dla powtarzanych pomiarów.
- Proporcje podań krowalimabu przez pacjentów i opiekunów przeszkolonych i potwierdzonych przez pracownika służby zdrowia jako biegłych w podawaniu krowalimabu podskórnie zostały podsumowane od 9 do 25 tygodnia badania.
- Wszystkie analizy statystyczne mają charakter opisowy.

Podejście do testowania hipotezy:

Schemat przebiegu badania został zmieniony ze względu na małą liczebność pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania, w szczególności autorzy publikacji głównej Scheinberg 2024 wskazali na stale zmniejszającą się populację stosującą ekulizumab w PNH. Ze względu na brak osiągnięcia wystarczającej wielkości populacji do osiągnięcia mocy statystycznej potrzebnej do przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej, pierwszorzędnym przedmiotem badania była analiza bezpieczeństwa. Punkty końcowe dotyczące efektywności klinicznej stały się punktami eksploracyjnymi (ang. explorative endpoints). Proces rekrutacji do części randomizowanej badania zakończył się w listopadzie 2022 roku. Rekrutacja do części nierandomizowanej została ponownie otwarta, pacjenci włączani od tej pory, którzy otrzymywali wcześniej stałą dawkę ekulizumabu i byli klinicznie stabilni, byli włączani do analizy w ramach części nierandomizowanej.

POPULACJA

Kryteria włączenia do grupy randomizowanej:

- Wiek ≥ 18 lat w chwili podpisania formularza świadomej zgody
- Udokumentowane leczenie ekulizumabem zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem zalecanym w przypadku PNH (900 mg co 2 tygodnie) i zakończenie co najmniej 24 tygodni leczenia przed dniem rozpoczęcia badania
- Poziom LDH $\leq 1,5 \times$ GGN podczas badania przesiewowego (zgodnie z oceną lokalną)
 - Próbki należy pobrać w zaplanowanym dniu podania kolejnej dawki ekulizumabu, przed podaniem ekulizumabu
- Podpisany formularz świadomej zgody
- Podpisany formularz zgody, jeśli ma to zastosowanie, zgodnie z wiekiem pacjenta oraz standardami danej placówki i kraju
- Masa ciała ≥ 40 kg w momencie badania przesiewowego
- Chęć i zdolność do przestrzegania wszystkich wizyt i procedur
- Udokumentowana diagnoza PNH, potwierdzona oceną białych krwinek za pomocą cytometrii przepływowej o wysokiej czułości, z procentowym udziałem granulocytarnego lub monocytarnego klonu PNH $\geq 10\%$, w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją (grupa A i B) lub włączeniem (grupa C)
- Szczepienie przeciwko Neisseria meningitidis serotypy A, C, W i Y nie wcześniej niż 3 lata przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Szczepienie przeciwko serotypowi B należy podawać zgodnie z najnowszymi lokalnymi wytycznymi lub standardem opieki, stosownie do sytuacji pacjentów z obniżoną aktywnością układu dopełniacza. Jeśli nie podano wcześniej szczepienia lub nie jest ono już aktualne, należy je ukończyć nie później niż 1 tydzień po pierwszym podaniu leku w badaniu. Aktualność szczepień przeciwko serotypom A, C, W, Y i B należy utrzymywać przez cały okres badania, zgodnie z lokalnymi wytycznymi lub standardem opieki, stosownie do sytuacji pacjentów z obniżoną aktywnością układu dopełniacza. W przypadku braku jasnych lokalnych wytycznych dotyczących Neisseria meningitidis, zaleca się zastosowanie wytycznych Advisory Committee on Immunization Practices 2020
 - Jeśli szczepienie zostanie zakończone < 2 tygodnie przed rozpoczęciem lub po rozpoczęciu leczenia w ramach badania, należy utrzymać odpowiednią profilaktykę antybiotykową od pierwszego podania leku badanego, kontynuując ją przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu szczepienia lub zgodnie z lokalnym standardem opieki, stosownie do przypadku pacjentów z obniżoną aktywnością układu dopełniacza, w zależności od tego, który okres jest dłuższy. Jeśli szczepienie zostanie podane w trakcie badania przesiewowego, a profilaktyczne antybiotyki nie mają być podawane, szczepienie

- musi odbyć się co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką leku badanego. Pacjenci, którzy odmawiają szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*, nie kwalifikują się do badania
- Szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B i *Streptococcus pneumoniae* zgodnie z krajowymi zaleceniami dotyczącymi szczepień (np. wytyczne Advisory Committee on Immunization Practices). Jeśli nie podano wcześniej lub nie jest już aktualne, szczepienie należy ukończyć nie później niż 1 tydzień po pierwszym podaniu leku badanego. Jeśli szczepienie zostanie ukończone <2 tygodnie przed rozpoczęciem lub po rozpoczęciu leczenia w badaniu, odpowiednia profilaktyka antybiotykowa musi być utrzymana od pierwszego podania leku badanego, kontynuowana przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu szczepienia lub zgodnie z lokalnym standardem opieki, w zależności od tego, który okres jest dłuższy. Jeśli szczepienie zostanie podane w trakcie badania przesiewowego, a profilaktyczne antybiotyki nie mają być podawane, szczepienie musi mieć miejsce co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania. Pacjenci, którzy odmawiają szczepienia przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B i *Streptococcus pneumoniae*, gdy jest to zalecane, nie kwalifikują się do badania.
 - Pacjenci, którzy zostali zaszczepieni (częściowo lub całkowicie) przeciwko SARS-CoV-2 lokalnie zatwierdzoną szczepionką, kwalifikują się do randomizacji/włączenia do badania 3 dni lub później po szczepieniu. Pacjenci, którzy nie zostali zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2 również kwalifikują się do udziału w badaniu
 - Liczba płytek krwi $\geq 30000/\text{mm}^3$ podczas badania przesiewowego bez transfuzji krwi w ciągu 7 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych
 - Bezwzględna liczba neutrofili $>500/\text{ml}$ podczas badania przesiewowego
 - Krótko działające czynniki stymulujące kolonie granulocytów (G-CSF) nie mogą być podawane w ciągu 14 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych
 - Długo działające czynniki stymulujące kolonie granulocytów (G-CSF) nie mogą być podawane w ciągu 28 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych
 - W przypadku pacjentów, którzy przyjmują inne terapie jednocześnie z krowalimabem (np. leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, suplementy żelaza, leki przeciwzakrzepowe, leki stymulujące erytrocyty): stabilna dawka przez ≥ 28 dni przed pierwszym podaniem leku badanego
 - Odpowiednia funkcja wątroby, w tym aminotransferaza asparaginianowa (AST) i alaninowa aminotransferaza (ALT) $\leq 3 \times \text{GGN}$ w momencie badania przesiewowego; brak objawów klinicznych lub znanych dowodów laboratoryjnych/radiograficznych zgodnych z marskością wątroby
 - Norma AST $\leq 3 \times \text{GGN}$ nie ma zastosowania u pacjentów ze znanym polimorfizmem C5 (np. Arg885) ze słabo kontrolowaną hemolizą przez ekulizumab lub rawulizumab, zgodnie z oceną badacza
 - Odpowiednia czynność nerek, zdefiniowana jako stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ i klirens kreatyniny według wzoru Cockcrofta-Gaulta $\geq 30 \text{ ml/min}$
 - W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie antykoncepcji, zgodnie z poniższą definicją:
 - Pacjentki w wieku rozrodczym muszą zachować abstynencję lub stosować metody antykoncepcji o wskaźniku niepowodzenia $<1\%$ rocznie w okresie leczenia i przez 46 tygodni (około 10,5 miesiąca) po podaniu ostatniej dawki krowalimabu lub przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki ekulizumabu (lub dłużej, jeśli wymaga tego lokalna etykieta produktu; np. 5 miesięcy po ostatniej dawce ekulizumabu w Wielkiej Brytanii i Unii Europejskiej zgodnie z ChPL). Dłuższy okres abstynencji lub stosowania metod antykoncepcyjnych po przerwaniu leczenia badanego może być konieczny w oparciu o narażenie na inne produkty lecznicze (np. rawulizumab) zgodnie z ich odpowiednimi lokalnymi etykietami
 - Pacjentkę uważa się za będącą w wieku rozrodczym, jeśli jest po menarche, nie osiągnęła stanu pomenopauzalnego (12 miesięcy braku miesiączki pod rząd bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza) i nie jest trwale niepłodna z powodu zabiegu chirurgicznego (tj. usunięcia jajników, jajowodów i/lub macicy) lub innej przyczyny określonej przez badacza (np. agenezja Müllera). Definicja potencjału rozrodczego może zostać dostosowana do lokalnych wytycznych lub przepisów
 - Przykłady metod antykoncepcyjnych o wskaźniku niepowodzeń $<1\%$ rocznie obejmują obustronne podwiązanie jajowodów, sterylizację męską, hormonalne środki antykoncepcyjne hamujące owulację, wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające hormony i miedziane wkładki wewnątrzmaciczne
 - Niezawodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i zwykłego stylu życia pacjentki. Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzowe, owulacyjne, objawowo-termiczne lub poowulacyjne) i odstawienie nie są odpowiednimi metodami antykoncepcji. Jeśli jest to wymagane przez lokalne wytyczne lub przepisy, lokalnie uznane odpowiednie metody antykoncepcji i informacje o niezawodności abstynencji zostaną opisane w lokalnym formularzu świadomej zgody

Kryteria wykluczenia:

- Poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem leku

- Wartość hemoglobiny przed rekrutacją do badania ≤ 7 g/dl lub wartość hemoglobiny przed rekrutacją do badania > 7 g/dl i ≤ 9 g/dl z jednoczesnymi objawami i oznakami anemii, w tym: dusznica bolesna, omdlenia, zawroty głowy, dezorientacja, ciężka lub pogarszająca się duszność, ciężkie lub pogarszające się zmęczenie, udar, przemijający atak niedokrwienny lub nowa lub pogarszająca się niewydolność serca
 - Hemoglobinę należy zmierzyć przed randomizacją/rekrutacją do badania, w ciągu 5 dni przed dniem podania leku badanego. Jeśli jest to wygodniejsze i zgodne z lokalnymi przepisami, pomiar hemoglobiny można wykonać w szpitalu lub laboratorium, które nie jest ośrodkiem badania. W tym momencie, jeśli pacjent nie spełnia kryteriów kwalifikowalności, pacjentowi należy przetoczyć koncentrat krwinek czerwonych i ponownie ocenić go za pomocą pomiaru hemoglobiny po transfuzji, aby potwierdzić kwalifikowalność przed randomizacją/rekrutacją
- Historia allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego
- Historia zakażenia *Neisseria meningitidis* w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku badanego (dzień 1)
- Znany lub podejrzewany niedobór odporności (np. historia częstych nawracających infekcji)
- Znany lub podejrzewany dziedziczny niedobór dopełniacza
- Znane zakażenie wirusem niedoboru odporności ludzkiej i liczba komórek CD4⁺ < 200 komórek/ml w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym
 - Pacjenci z zakażeniem wirusem niedoboru odporności ludzkiej, u których liczba komórek CD4⁺ > 200 komórek/ml i którzy spełniają wszystkie inne kryteria, kwalifikują się
- Zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia antybiotykami dożylnymi w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku lub doustne antybiotyki w ciągu 14 dni przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku
- Aktywne ogólnoustrojowe zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem leku
- Obecność gorączki ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub $100,4^{\circ}\text{F}$) w ciągu 7 dni przed pierwszym podaniem leku
- Zaszczepienie żywą atenuowaną szczepionką w ciągu 1 miesiąca przed pierwszym podaniem leku
- Historia nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku, z następującymi wyjątkami:
 - Pacjenci z jakimkolwiek nowotworem złośliwym odpowiednio leczonym w celu wyleczenia, u których nowotwór złośliwy był w remisji bez leczenia przez > 5 lat przed podaniem badanego leku kwalifikują się
 - Pacjenci z wyleczonym podstawnomórkowym lub płaskonabłonkowym rakiem skóry lub rakiem szyjki macicy *in situ* w dowolnym momencie przed podaniem leku badanego kwalifikują się
 - Pacjenci z rakiem prostaty o niskim stopniu złośliwości, wczesnym stadium (wynik Gleasona 6 lub niższy, stadium 1 lub 2) bez konieczności terapii w dowolnym momencie przed podaniem leku badanego kwalifikują się
- Historia MDS z pośrednimi, wysokimi i bardzo wysokimi kategoriami ryzyka prognostycznego według Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)
- Historia nadwrażliwości, reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na którykolwiek składnik zawarty w krowalimabie lub ekulizumabie, w tym nadwrażliwość na ludzkie, humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie badania, w ciągu 46 tygodni (około 10,5 miesiąca) po podaniu ostatniej dawki krowalimabu lub 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki ekulizumabu (lub dłużej, jeśli wymaga tego lokalna etykieta produktu; np. 5 miesięcy po ostatniej dawce ekulizumabu w Wielkiej Brytanii i Unii Europejskiej zgodnie z ChPL)
 - Pacjentki w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leku badanego
- Udział w innym badaniu leczenia interwencyjnego z zastosowaniem środka badanego lub stosowanie jakiegokolwiek terapii eksperymentalnej w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub w ciągu 5 okresów półtrwania tego produktu badanego, w zależności od tego, który okres jest dłuższy
 - Pacjenci zapisani do badania interwencyjnego ekulizumabu lub rawulizumabu kwalifikują się, pod warunkiem spełnienia kryteriów kwalifikowalności (np. są chętni i zdolni do przestrzegania ocen badania) i zaprzestania udziału w bieżącym badaniu przed randomizacją/rekrutacją
- Nadużywanie substancji w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, według oceny badacza
- Współistniejąca choroba, leczenie, zabieg lub operacja lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które mogą zakłócić przebieg badania, mogą stanowić dodatkowe ryzyko dla pacjenta lub zdaniem badacza uniemożliwiłoby pacjentowi bezpieczny udział w badaniu i jego ukończenie
- Splenektomia ≤ 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym
- Pozytywny wynik antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) podczas badania przesiewowego
- Pozytywny wynik przeciwciał wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) podczas badania przesiewowego

- Pacjenci seropozytywni na HCV, ale bez wykrywalnego RNA HCV, kwalifikują się
- Historia lub trwająca krioglobulinemia podczas badania przesiewowego

Dane demograficzne:

Interwencja	Krowalimab (n=45)	Ekulizumab (n=44)
Wiek, lata	Mediana (zakres) 42,0 (21-81)	Mediana (zakres) 49,0 (22-85)
18-64 lat, n (%)	40 (89)	37 (84)
>65 lat, n (%)	5 (11)	7 (1)
Mężczyźni, n (%)	21 (47)	22 (50)
Rasa		
Azjaci	9 (20)	7 (16)
Czarna lub afro-amerykanie	2 (4)	1 (2)
Biała	34 (76)	32 (73)
Nieznana	0	4 (9)
Waga, kg	Mediana (zakres) 80,0 (45,2-120,0)	Mediana (zakres) 75,1 (47,2-126,4)
40 do <100 kg, n (%)	41 (93)	38 (91)
>100 kg, n (%)	3 (7)	4 (10)
Nieznana	1 (2)	2 (5)
LDH, średnia (SD), xGGN*	1,06 (0,28)	1,00 (0,24)
Hemoglobina, g/L	Mediana (zakres) 112,5 (72,0-153,0)	Mediana (zakres) 106,5 (68,0-144,0)
Czas od diagnozy do włączenia do badania, lata	Mediana (zakres) 6 (0-27)	Mediana (zakres) 10 (1-28)
Klon PNH, %	Mediana (zakres)	
Eryocyty	44,6 (2,6-100)	54,2 (1,3-100)
Granulocyty	88,1 (5,2-100,2)	95,7 (7,9-99,9)
Monocyty	88,6 (13,8-100)	96,4 (7,6-99,9)
Przetoczenia krwi ≤12 miesięcy przed screeni ^{ng} iem, średnia (SD)	1,6 (3,7)	2,3 (5,4)
0, n (%)	34 (77)	33 (75)
n ≥1	11 (23)	11 (25)
>0 do <4, n (%)	4 (9)	3 (7)
≥4 to <14, n (%)	4 (9)	5 (11)
≥14, n (%)	2 (5)	3 (7)
Nieznane	1 (2)	0
Inne schorzenia istotne w PNH, n (%)		
Anemia aplastyczna	15 (33)	16 (36)
MAVE	10 (22)	10 (23)
Zespół mielodysplastyczny	0	0
Leczenie w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)†		
Antykoagulanty	12 (27)	10 (23)
Kortykosteroidy	5 (11)	3 (7)
Terapia immunosupresyjna	19 (42)	12 (27)

W obliczeniach procentowych uwzględniono wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były dane.

SD oznacza odchylenie standardowe.

*Brakowało danych dla jednego pacjenta w grupie krowalimabu i dwóch w grupie ekulizumabu. †Pacjenci, którzy otrzymywali leki, które zostały rozpoczęte przed pierwszą dawką leczenia w badaniu i albo przerwali je przed pierwszą

dawką leczenia w badaniu, albo nadal je przyjmowali, albo u których brakuje daty/godziny rozpoczęcia leczenia, zostali uwzględnieni w tej tabeli. Dane te ostrożnie uwzględniają czterech pacjentów, u których brakuje daty/godziny rozpoczęcia leczenia.

INTERWENCJA

Interwencja badana: krowalimab

- Dawki nasycające: dawka dożylna w dniu 1 (1000 mg dla pacjentów o masie ciała między 40kg a 100kg; 1500mg dla pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg), a następnie dawki podskórne w schemacie tygodniowym, w dniach 2, 8, 15, 22 (340mg, niezależnie od masy ciała)
- Dawki podtrzymujące: podawane podskórnie od dnia 29 co 4 tygodnie, w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (680mg dla pacjentów o masie ciała między 40kg a 100kg; 1020mg dla pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg)
- Samodzielne podawanie krowalimabu lub podawanie przez opiekuna było dozwolone od 9 tygodnia badania, po uprzednim przeszkoleniu i potwierdzeniu przez pracownika służby zdrowia jego umiejętności. Pacjenci, którzy nie chcieli samodzielnie wstrzykiwać krowalimabu lub nie chcieli, aby opiekun podawał krowalimab, mogli nadal otrzymywać krowalimab podawany przez badacza lub inny personel ośrodka badawczego

Interwencja kontrolna: ekulizumab, kontynuacja leczenia w zatwierdzonej dawce (900mg w schemacie 2-tygodniowym, dożylnie)

Przedłużenie badania: pacjenci przyporządkowani do grupy leczonej krowalimabem mieli możliwość kontynuacji leczenia. Pacjenci z grupy leczonej ekulizumabem mogli zmienić leczenie na terapię krowalimabem.

PUNKTY KOŃCOWE

Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem.

Punkty końcowe bezpieczeństwa:

- częstość występowania i ciężkość zdarzeń niepożądanych, przy czym ciężkość określono zgodnie z kryteriami terminologii National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5 (CTCAE v5);
- częstość występowania i ciężkość reakcji w miejscu wstrzyknięcia, reakcji związanych z infuzją, nadwrażliwości i zakażeń (w tym meningokokowego zapalenia opon mózgowych);
- częstość występowania i ciężkość objawów klinicznych przemijających reakcji kompleksów immunologicznych (znanych również jako reakcje nadwrażliwości typu III) u pacjentów, którzy zmienili leczenie z ekulizumabu na krowalimab.
- W 24-tygodniowym okresie leczenia podstawowego wszyscy pacjenci (zarówno w grupie leczonej krowalimabem, jak i ekulizumabem) mieli zaplanowane wizyty w klinice co tydzień w fazie podawania dawek nasycających, a następnie co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia, w trakcie których pacjenci byli badani pod kątem AE. Wszystkie zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane odnotowano w trakcie badania oraz przez 46 tygodni (około 10,5 miesiąca) po ostatniej dawce krowalimabu i 10 tygodni po ostatniej dawce ekulizumabu.

Farmakokinetyczne punkty końcowe obejmowały stężenie krowalimabu w surowicy w czasie.

Farmakodynamiczne punkty końcowe:

- Zmiana aktywności dopełniacza (CH50, 50% dopełniacza hemolitycznego) w czasie, mierzona za pomocą immunoanalizy liposomowej (LIA), całkowitego stężenia C5 i stężenia wolnego C5. Poziomy wolnego C5 oceniano tylko w grupie krowalimabu, ponieważ bioanalityczny test stosowany do ilościowego określenia wolnego C5 jest specyficzny dla wolnego od krowalimabu C5 (metody uzupełniające).

Punkty końcowe skuteczności eksploracyjnej:

- Odsetek pacjentów utrzymujących kontrolę hemolizy ($LDH \leq 1,5 \times GGN$), osiągających uniknięcie transfuzji (bez transfuzji pRBC), mających przełom hemolityczny (≥ 1 nowy lub pogarszający się objaw lub znak hemolizy wewnątrznaczyniowej [zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, anemia [hemoglobina < 10 g/dl], poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe, w tym zakrzepica, dysfagia lub zaburzenia erekcji] przy obecności podwyższonego $LDH > 2 \times GGN$ po wcześniejszej redukcji LDH do $\leq 1,5 \times GGN$ podczas leczenia), ze stabilizacją hemoglobiny (unikanie spadku poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl od wartości początkowej, przy braku transfuzji) i doświadczających poważnego niepożądanego zdarzenia naczyniowego.
- Średnią zmianę zmęczenia od punktu początkowego do 25. tygodnia, ocenianą przy użyciu wyniku Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue). Zmęczenie oceniano na podstawie zmian w FACIT-Fatigue, 13-elementowej mierze, która ocenia zgłaszane zmęczenie i jego wpływ na codzienne aktywności oraz funkcjonowanie u pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Wyniki FACIT-Fatigue mogą mieścić się w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższe wyniki wskazują na mniejsze nasilenie zmęczenia, a dodatnia zmiana od wartości wyjściowej wskazuje na poprawę

- Preferencje pacjentów dotyczące krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem oceniano przy użyciu dwuelementowego kwestionariusza opracowanego przez sponsora. Pacjentów, którym podawano krowalimab, po 17 tygodniach leczenia poproszono o wskazanie preferencji dotyczących dożylnego ekulizumabu lub podskórnego krowalimabu oraz trzech najważniejszych powodów swojej preferencji. Oceniono również odsetek podań podskórnych przez pacjenta lub opiekuna (w domu lub w klinice) po 9 tygodniu badania.

13.8. Charakterystyka badania COMMODORE 2

Tabela 62. Charakterystyka badania COMMODORE 2

COMMODORE-2 (NCT04434092) (publikacja Roth 2024)
METODYKA
Badanie międzynarodowe, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III, aktywnie kontrolowane. Badanie obejmowało pacjentów z PNH, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami układu dopełniacza. Opis metody randomizacji: tak, przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją. Spośród 204 zrekrutowanych pacjentów, 6 pacjentów pediatrycznych (<18 roku życia) zostało włączonych do nierandomizowanego ramienia badania (wyniki nie uwzględnione w analizie). Pozostałych 204 pacjentów rozdzielono w stosunku 2:1 do grup otrzymujących krowalimab lub ekulizumab, z randomizacją w zależności od wartości LDH (≥ 2 do $\leq 4 \times$ GGN w porównaniu z $>4 \times$ GGN) oraz historii przetoczeń preparatów czerwonych krwinek w ciągu ostatnich 6 miesięcy (0, >0 do ≤ 6 i >6 całkowitych podanych jednostek koncentratu czerwonych krwinek). Zaślepienie: brak Opis metody zaślepienia: n/d Opis utraty chorych z badania: • Utracono 6 pacjentów z grupy leczonej krowalimabem: 2 z powodu decyzji chorego, 2 z powodu decyzji lekarza, 1 z powodu utraty follow-up (błąd systemu wprowadzania danych lub utrata kontaktu z pacjentem), oraz 1 z powodu śmierci • W grupie leczonej ekulizumabem utracono 1 pacjenta z powodu śmierci Narzędzie RoB2: Niskie ogólne ryzyko błędu systematycznego Wyniki dla populacji ITT: • Populacja pierwotnej analizy użyta do oceny wszystkich pierwotnych i wtórnych punktów końcowych skuteczności obejmowała wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę krowalimabu lub ekulizumabu i mieli ≥ 1 ocenę poziomu LDH po pierwszej infuzji dożylniej. • Populacja podlegająca ocenie bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku. Farmakokinetykę/farmakodynamikę analizowano u pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i mieli przynajmniej jeden wynik stężenia po podaniu dawki. Klasyfikacja AOTMiT: IIA Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche oraz Chugai Pharmaceutical Co. Liczba ośrodków: 67 ośrodków w 25 krajach (w tym 5 ośrodków w Polsce) Okres obserwacji: badanie składało się z 3 etapów • Etap przesiewowy (screening): 4 tygodnie • Etap leczniczy: 24 tygodnie • Etap przedłużony: nie podano czasu trwania Analiza statystyczna: • Pierwszorzędowym celem skuteczności badania była ocena niegorszości krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem w odniesieniu do pierwotnych punktów końcowych kontroli hemolizy i unikania transfuzji. Wielkość próby badawczej została obliczona w odniesieniu do punktu końcowego unikania transfuzji, ponieważ

wymagała większej liczby pacjentów do analizy statystycznej o dużej mocy. Wielkość próby wynosząca około 180 pacjentów, u których możliwa jest ocena skuteczności, zapewniłaby 80% mocy do wykazania niegorszości krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem w odniesieniu do unikania transfuzji, przy użyciu jednostronnego wskaźnika błędu typu 1 wynoszącego 2,5%. Zakładając 10% wskaźnik rezygnacji, wybrano wielkość próby wynoszącą 200 pacjentów w grupach randomizowanych, aby zapewnić około 180 pacjentów, u których możliwa będzie ocena skuteczności.

- Uznanie nie-gorszości krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem wymaga spełnienia obu pierwotnych punktów końcowych, zdefiniowanych jako:
 - dolna granica 95% CI dla różnicy w proporcji pacjentów, którzy uniknęli transfuzji krwi między krowalimabem i ekulizumabem większa niż 20%, oraz
 - dolna granica 95% CI dla ilorazu szans (OR) krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem dla kontroli hemolizy większa niż 0,2.
 - Różnicę między proporcjami obliczono przy użyciu wag Mantela–Haenszela i 95% CI przy użyciu stratyfikowanej metody Newcombe'a. Uogólniony model równań estymacyjnych został użyty do oszacowania skorygowanych logarytmicznych ilorazów szans LDH $\leq 1,5 \times$ GGN krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem.
- Ocenę wystąpienia przełomu hemolitycznego i stabilizacji hemoglobiny prowadzono przy użyciu metod statystycznych podobnych do unikania transfuzji. W przypadku tych trzech binarnych punktów końcowych u pacjentów, którzy przerwali leczenie przed ukończeniem etapu leczniczego, przyjęto zachowawczo, że doświadczili niekorzystnego wyniku.
- Preferencje pacjentów dotyczące krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem oceniano u pacjentów przydzielonych do grupy pacjentów leczonych ekulizumabem, którzy zmienili leczenie na krowalimab po etapie leczniczym i którzy wypełnili ankietę po 17 tygodniach leczenia krowalimabem. Ocenę przeprowadzono przy użyciu dwuelementowego kwestionariusza preferencji pacjentów opracowanego przez sponsora.
- Odsetek podskórnych podań krowalimabu przez pacjentów i opiekunów według miejsca (dom lub klinika) raportowano od 9 tygodnia badania.

Podejście do testowania hipotezy: non-inferiority

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- Podpisany formularz świadomej zgody
- Podpisany formularz zgody, gdy jest to właściwe, zgodnie z wiekiem pacjenta oraz indywidualnymi standardami ośrodka i kraju
- Masa ciała ≥ 40 kg podczas badania przesiewowego
- Chęć i zdolność do przestrzegania wizyt i procedur badania
- Udokumentowana diagnoza PNH, potwierdzona oceną białych krwinek przy wykorzystaniu cytometrii przepływowej o wysokiej czułości, z procentowym udziałem granulocytarnego lub monocytarnego klonu PNH $\geq 10\%$, w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Poziom LDH $\geq 2 \times$ GGN podczas badania przesiewowego (zgodnie z lokalną oceną)
- Obecność jednego lub więcej z następujących objawów lub symptomów związanych z PNH w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym:
 - zmęczenie,
 - hemoglobinuria,
 - ból brzucha,
 - duszność,
 - anemia (hemoglobina < 10 g/dl),
 - historia poważnego niepożądanego zdarzenia naczyniowe (w tym zakrzepicy),
 - dysfagia lub zaburzenia erekcji;

lub historia transfuzji koncentratu krwinek czerwonych z powodu PNH

- Szczepienie przeciwko *Neisseria meningitidis* nie wcześniej niż 3 lata przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; lub, jeśli nie zostało wykonane wcześniej, szczepienie podane nie później niż 1 tydzień po pierwszym podaniu leku w badaniu. Aktualność szczepień powinna być utrzymywana przez cały okres badania zgodnie z najnowszymi lokalnymi wytycznymi lub standardami opieki, które mają zastosowanie u pacjentów z obniżoną aktywnością układu dopełniacza
- Szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B i *Streptococcus pneumoniae* zgodnie z krajowymi zaleceniami dotyczącymi szczepień (np. wytycznymi ACIP)
- Pacjenci, którzy zostali zaszczepieni (częściowo lub w całości) przeciwko SARS-CoV-2 lokalnie zatwierdzoną szczepionką, kwalifikują się do randomizacji/włączenia do badania, 3 dni lub dłużej po zaszczepieniu. Pacjenci, którzy nie zostali zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2, również kwalifikują się do udziału w badaniu

- Liczba płytek krwi $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ podczas badania przesiewowego bez transfuzji krwi w ciągu 7 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych
- Bezwzględna liczba neutrofilii $> 500/\mu\text{l}$ podczas badania przesiewowego
 - Krótko działające czynniki stymulujące kolonie granulocytów nie mogą być podawane w ciągu 14 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych
 - Długo działające czynniki stymulujące kolonie granulocytów nie mogą być podawane w ciągu 28 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych
- W przypadku pacjentów otrzymujących inne terapie (np. leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, suplementy żelaza, leki przeciwzakrzepowe, leki stymulujące erytrocyty): stabilna dawka przez ≥ 28 dni przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku
- Odpowiednia czynność wątroby, z alaninaminotransferazą $\leq 3 \times \text{GGN}$ w momencie badania przesiewowego; brak objawów klinicznych lub znanych dowodów laboratoryjnych/radiograficznych zgodnych z marskością wątroby
- Odpowiednia czynność nerek, zdefiniowana jako stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ i klirens kreatyniny według wzoru Cockcrofta-Gaulta $\geq 30 \text{ ml/min}$
- W przypadku kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie antykoncepcji

Kryteria wykluczenia:

- Obecne lub wcześniejsze leczenie inhibitorem układu dopełniacza
- Historia allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego
- Historia zakażenia *Neisseria meningitidis* w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku badanego
- Znany lub podejrzewany niedobór odporności (np. historia częstych nawracających infekcji)
- Znany lub podejrzewany dziedziczny niedobór układu dopełniacza
- Znane zakażenie wirusem niedoboru odporności ludzkiej i liczba komórek $\text{CD4}^+ < 200$ komórek/ μl w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym
 - Pacjenci z zakażeniem wirusem niedoboru odporności ludzkiej, u których liczba komórek $\text{CD4}^+ > 200$ komórek/ μl i którzy spełniają wszystkie inne kryteria, kwalifikują się
- Zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia antybiotykami dożylnymi w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku lub antybiotykami doustnymi w ciągu 14 dni przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku
- Aktywne ogólnoustrojowe zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem leku
- Obecność gorączki ($\geq 38^\circ\text{C}$) w ciągu 7 dni przed pierwszym podaniem leku
- Zaszczepienie żywą atenuowaną szczepionką w ciągu 1 miesiąca przed pierwszym podaniem leku
- Historia choroby nowotworowej w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku, z następującymi wyjątkami:
 - Kwalifikują się pacjenci z jakimkolwiek nowotworem złośliwym leczonym w celu wyleczenia, u których nowotwór złośliwy był w remisji bez leczenia przez > 5 lat przed pierwszym podaniem leku
 - Kwalifikują się pacjenci z wyleczonym rakiem podstawnomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry lub rakiem szyjki macicy *in situ* bez dowodów nawrotu w dowolnym momencie przed pierwszym podaniem leku
 - Kwalifikują się pacjenci z nowotworem prostaty o niskim stopniu złośliwości, we wczesnym stadium (wynik Gleasona 6 lub niższy, stadium 1 lub 2), który nie wymaga leczenia w dowolnym momencie przed pierwszym podaniem leku
- Historia MDS z pośrednimi, wysokimi i bardzo wysokimi kategoriami ryzyka prognostycznego według Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)
- Historia nadwrażliwości, reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na którykolwiek składnik zawarty w krowalimabie lub ekulizumabie, w tym nadwrażliwość na ludzkie, humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie badania, w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki krowalimabu lub 3 miesięcy od ostatniej dawki ekulizumabu (lub dłużej, jeśli wymaga tego lokalna etykieta produktu; np. 5 miesięcy po ostatniej dawce ekulizumabu w Wielkiej Brytanii i Unii Europejskiej zgodnie ze streszczeniem ChPL)
 - Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku
- Udział w innym badaniu leczenia interwencyjnego z zastosowaniem badanego środka lub stosowanie jakiegokolwiek terapii eksperymentalnej w ciągu 28 dni od badania przesiewowego lub w ciągu pięciu okresów półtrwania tego badanego produktu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy
- Nadużywanie substancji w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, według oceny badacza

- Współistniejąca choroba, leczenie, zabieg lub operacja, lub nieprawidłowości w klinicznych badaniach laboratoryjnych, które mogłyby zakłócić przebieg badania, mogą stanowić dodatkowe ryzyko dla pacjenta lub, według opinii badacza, uniemożliwiłyby pacjentowi bezpieczny udział w badaniu i jego ukończenie
- Splenektomia ≤6 miesięcy przed badaniem przesiewowym
- Pozytywny wynik antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B podczas badania przesiewowego
- Pozytywny wynik przeciwciała wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) podczas badania przesiewowego
 - Pacjenci, którzy są seropozytywni na HCV, ale bez wykrywalnego RNA HCV, kwalifikują się
- Historia lub trwająca krieglobulinemia podczas badania przesiewowego

Dane demograficzne:

Interwencja	Krowalimab (n=135)	Ekulizumab (n=69)
Wiek, lata	Mediana (zakres) 36 (18-76)	Mediana (zakres) 38 (17-78)
≥18 lat, n (%)	135 (100)	67 (97,1)*
Mężczyźni, n (%)	77 (57,0)	35 (50,7)
Rasa, n (%)		
Azjaci	86 (63,7)	51 (73,9)
Czarna lub afro-amerykanie	3 (2,2)	1 (1,4)
Biała	45 (33,3)	16 (23,2)
Nieznana	1 (0,7)	1 (1,4)
Waga, kg	Mediana (zakres) 66 (42,0-140,3)	Mediana (zakres) 62 (47,0-122,0)
LDH, średnia (SD), × GGN	7,6 (3,4)	7,8 (3,5)
LDH, n (%)†		
≥2 do ≤4×GGN	24 (17,7)	11 (5,9)
>4×GGN	111 (77,4)	50 (73,5)
Hemoglobina, g/L ‡	Mediana (zakres) 85,0 (63,0-135,0)	Mediana (zakres) 87,0 (58,0-810,0)
Przetoczenia krwi ≤12 miesięcy przed <i>screeningiem</i> , średnia (SD) §	6,5 (8,3)	6,6 (8,7)
≥1, n (%)	103 (77,4)	50 (73,5)
Przetoczenia krwi 6 msc, przed randomizacją, n (%)†		
0	33 (22,4)	17 (24,6)
>0 do 6	68 (50,4)	34 (49,3)
>6	34 (25,2)	18 (26,1)
Klon PNH, %	Mediana (zakres)	
Eryocyty	25,1 (3,5-96,0)	44,6 (0,1-88,9)
Granulocyty	91,4 (5,8-100)	93,6 (6,8-99,9)
Monocyty	90,8 (42,5-100)	95,1 (41,5-99,9)
Inne schorzenia istotne w PNH, n (%)		
Anemia aplastyczna	53 (39,3)	26 (37,3)
MAVE	21 (15,6)	10 (14,5)
Zespół mielodysplastyczny	6 (4,4)	6 (8,7)

W obliczeniach procentowych uwzględniono wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były dane.

*Dwóch 17-letnich pacjentów przydzielono do grupy lecznej ekulizumabem przed otwarciem oddzielnego, pediatrycznego, nierandomizowanego ramienia

†Współczynnik stratyfikacji

‡Maksymalna wartość hemoglobiny wyjściowej w grupie lecznej ekulizumabem wynosząca 810 g/l była wynikiem błędnego wprowadzenia danych

§ Brak danych dla trzech pacjentów w grupie lecznej krowalimabem i dwóch w grupie lecznej ekulizumabem

||Brak danych dla dwóch pacjentów w grupie lecznej krowalimabem i jednego pacjenta w grupie lecznej ekulizumabem

INTERWENCJA

Interwencja badana: Krowalimab

- Dawki nasycające: dawka dożylna w dniu 1 (1000 mg dla pacjentów o masie ciała między 40kg a 100kg; 1500mg dla pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg), a następnie dawki podskórne w schemacie tygodniowym, w dniach 2, 8, 15, 22 (340mg, niezależnie od masy ciała)
- Dawki podtrzymujące: podawane podskórnie od dnia 29 co 4 tygodnie, w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (680mg dla pacjentów o masie ciała między 40kg a 100kg; 1020mg dla pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg)
- Samodzielne podawanie krowalimabu lub podawanie przez opiekuna było dozwolone od 9 tygodnia badania, po uprzednim przeszkoleniu i potwierdzeniu przez pracownika służby zdrowia jego umiejętności. Pacjenci, którzy nie chcieli samodzielnie wstrzykiwać krowalimabu lub nie chcieli, aby opiekun podawał krowalimab, mogli nadal otrzymywać krowalimab podawany przez badacza lub inny personel ośrodka badawczego

Interwencja kontrolna: Ekulizumab, dawkowanie zgodne z lokalnymi wytycznymi

Przedłużenie badania: pacjenci przyporządkowani do grupy leczonej krowalimabem mieli możliwość kontynuacji leczenia, z decyzji lekarza. Pacjenci z grupy leczonej ekulizumabem mogli przejść na leczenie krowalimabem, z decyzji lekarza.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędne punkty końcowe skuteczności:

- odsetek pacjentów z kontrolą hemolizy mierzoną za pomocą LDH $\leq 1,5$ x GGN, od między 5 a 25 tygodniem badania
- odsetek pacjentów, którzy uniknęli transfuzji od początku badania do 25 tygodnia. Unikanie transfuzji zdefiniowano jako pacjentów, u których nie było niezbędne przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. Transfuzje koncentratu krwinek czerwonych zalecano, gdy pacjent miał hemoglobinę ≤ 9 g/dl z objawami klinicznymi o nasileniu wystarczającym do uzasadnienia transfuzji lub hemoglobinę ≤ 7 g/dl niezależnie od objawów klinicznych.

Drugorzędne punkty końcowe skuteczności:

- odsetek pacjentów, u których wystąpił przełom hemolityczny od początku badania do 25 tygodnia. Przełom hemolityczny zdefiniowano jako co najmniej jeden nowy lub pogarszający się objaw lub znak hemolizy wewnątrznaczyniowej w obecności podwyższonego LDH ≥ 2 x GGN po wcześniejszej redukcji LDH do $\leq 1,5$ x GGN podczas leczenia.
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stabilizację poziomu hemoglobiny, od początku badania do 25 tygodnia. Ustabilizowaną hemoglobinę zdefiniowano jako uniknięcie spadku hemoglobiny o ≥ 2 g/dl od wartości wyjściowej przy braku transfuzji.
- średnia zmiana od początku badania do 25 tygodnia w zmęczeniu ocenianym u dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Zmęczenie oceniano za pomocą Skali Oceny Funkcjonalnej Terapii Chorób Przewlekłych — Fatigue Scale (FACIT-Fatigue), 13-elementowego narzędzia do oceny wyników zgłaszanych przez pacjentów, zaprojektowanego w celu oceny objawów związanych ze zmęczeniem i wpływu na codzienne funkcjonowanie, z całkowitą punktacją od 0 do 52,16. Średnia poprawa w całkowitym wyniku FACIT-Fatigue o ≥ 5 punktów jest uważana za klinicznie znaczącą, przy czym wzrost od wartości początkowej wskazuje na poprawę objawów zmęczenia.

Punkty końcowe skuteczności eksploracyjnej:

- Preferencja pacjenta co do krowalimabu lub ekulizumabu, oceniana u pacjentów w wieku ≥ 18 lat, którzy byli w grupie leczonej ekulizumabem i którzy zmienili leczenie na krowalimab po ≥ 24 tygodniach leczenia ekulizumabem.

Pozostałe punkty końcowe:

- częstość występowania i ciężkość zdarzeń niepożądanych, przy czym ciężkość określono zgodnie z Kryteriami Terminologii Wspólnych Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka, wersja 5
- częstość występowania i ciężkość zakażeń

Farmakokinetyczne punkty końcowe obejmowały stężenia krowalimabu w surowicy w czasie.

Farmakodynamiczne punkty końcowe:

- zmiana aktywności dopełniacza w czasie (50% dopełniacza hemolitycznego [CH50]) mierzone metodą immunoanalizy liposomowej
- całkowite stężenie C5
- stężenie wolnego C5

13.9. Charakterystyka badania COMMODORE 3

Tabela 63. Charakterystyka badania COMMODORE 3

COMMODORE-3 (NCT04654468) (publikacja Liu 2023)
METODYKA
Badanie otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne, fazy III. Badanie obejmowało pacjentów z PNH ≥ 12 roku życia, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami układu dopełniacza. Opis metody randomizacji: nie przeprowadzono randomizacji Zaślepienie: nie Opis metody zaślepienia: n/d Opis utraty chorych z badania: - utraciono 1 pacjenta z powodu śmierci, jednak został on uwzględniony w analizie pierwotnej Skala NICE: 6/8 Wyniki dla populacji ITT: - Wszystkie pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe skuteczności zostały przeanalizowane w populacji analizy pierwotnej, która obejmuje wszystkich zapisanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę krowalimabu i u których wykonano co najmniej jedną ocenę poziomu LDH po pierwszej dawce. - Populacja podlegająca ocenie bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zapisanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę krowalimabu, podczas gdy populacja analizy immunogenności obejmowała wszystkich pacjentów z co najmniej jedną oceną ADA. Klasyfikacja AOTMiT: IIA Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche Liczba ośrodków: 5 ośrodków w Chinach Okres obserwacji: badanie składało się z 3 etapów - Etap przesiewowy (screening): 4 tygodnie - Etap analizy pierwotnej: 24 tygodnie - Etap przedłużony: nie podano czasu trwania Analiza statystyczna: - Punkt końcowy skuteczności kontroli hemolizy zostałby spełniony, gdyby dolna granica 95% CI dla szacowanego średniego odsetka pacjentów z kontrolą hemolizy była wyższa niż wstępnie zdefiniowany próg powodzenia wynoszący 60%. Punkt końcowy skuteczności kontroli hemolizy został przeanalizowany przy użyciu uogólnionego równania estymującego ze strukturą korelacji autoregresyjnej pierwszego rzędu. Analizy wrażliwości zostały zaplanowane z wyprzedzeniem, aby ocenić wpływ brakujących danych LDH z powodu ograniczeń w podróżowaniu związanych z COVID-19 na solidność wyników analizy i wyjaśnić wpływ różnych struktur macierzy kowariancji na wyniki. - Punkt końcowy skuteczności uniknięcia transfuzji, zostałby pełniony, jeśli różnica w odsetkach pacjentów, którzy osiągnęli uniknięcie transfuzji od początku badania do 25 tygodnia w porównaniu z 24 tygodniami przed badaniem przesiewowym, była statystycznie istotna przy dwustronnym poziomie błędu typu I wynoszącym 0,05 przy użyciu sparowanego testu McNemara. Punkt końcowy skuteczności unikania transfuzji został zbadany przy użyciu porównania wyników pacjenta. 95% CI proporcji unikania transfuzji zostały oszacowane metodą Wilsona. Metoda Newcombe'a została użyta do obliczenia 95% CI dla różnicy pomiędzy dwoma proporcjami pacjentów, którzy osiągnęli uniknięcie transfuzji. Analiza podgrup post hoc u pacjentów, którzy nie osiągnęli uniknięcia transfuzji od punktu początkowego do 25 tygodnia, oceniała średnią liczbę jednostek koncentratu krwinek czerwonych przetoczonych na pacjenta w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym i w trakcie leczenia krowalimabem. - Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały proporcje pacjentów u których wystąpił przełom hemolityczny i pacjentów z ustabilizowaną hemoglobiną od punktu początkowego do 25 tygodnia. 95% CI zostały oszacowane przy użyciu metody Wilsona.

- Zmęczenie oceniano na podstawie zmian w całkowitych wynikach FACIT-Fatigue (zakres 0–52) od wartości początkowej w każdym punkcie czasowym u pacjentów dorosłych. Średnia poprawa wyników FACIT-Fatigue ≥ 5 punktów jest uważana za klinicznie istotną.
- Charakterystykę demograficzną i choroby podsumowano przy użyciu statystyk opisowych.
- Podsumowano dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności.
- Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu wersji SAS 9.4.

Podejście do testowania hipotezy:

Zaplanowana liczba pacjentów w badaniu wynosiła 50, co uznano za wystarczające, aby zachować około 60% wpływu ekulizumabu na kontrolę hemolizy ($\text{LDH} \leq 1,5 \times \text{GGN}$), jaki zaobserwowano w badaniu ALXN1210-PNH-301, w którym porównywano rawulizumab i ekulizumab u pacjentów z PNH, u których nie stosowano wcześniej inhibitorów dopełniacza.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- Podpisany formularz świadomej zgody
- Podpisany formularz zgody, gdy jest to właściwe, zgodnie z wiekiem pacjenta i standardami danej placówki i kraju
- Wiek 12 lat w momencie podpisania formularza świadomej zgody lub formularza zgody
- Masa ciała 40 kg podczas badania przesiewowego
- Chęć i zdolność do przestrzegania wizyt i procedur badania
- Udokumentowana diagnoza PNH, potwierdzona oceną białych krwinek za pomocą cytometrii przepływowej o wysokiej czułości, z procentowym udziałem granulocytarnego lub monocytarnego klonu PNH $\geq 10\%$, w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym
- $\text{LDH} \geq 2 \times \text{GGN}$ podczas badania przesiewowego
- Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej cztery transfuzje w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (udokumentowane w dokumentacji medycznej)
- Obecność jednego lub więcej z następujących objawów lub symptomów związanych z PNH w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, anemia (hemoglobina 10 g/dl), historia poważnych niepożądanych zdarzeń naczyniowych (w tym zakrzepicy), dysfagia lub zaburzenia erekcji lub historia transfuzji pRBC z powodu PNH
- Szczepienie przeciwko *Neisseria meningitidis* serotypy A, C, W i Y nie wcześniej niż 3 lata przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Szczepienie przeciwko serotypowi B należy podawać zgodnie z najnowszymi lokalnymi wytycznymi lub standardem opieki, stosownie do sytuacji pacjentów z obniżoną aktywnością układu dopełniacza. Jeśli nie podano wcześniej szczepienia lub nie jest ono już aktualne, należy je ukończyć nie później niż 1 tydzień po pierwszym podaniu leku w badaniu. Aktualność szczepień przeciwko serotypom A, C, W, Y i B należy utrzymywać przez cały okres badania, zgodnie z lokalnymi wytycznymi lub standardem opieki, stosownie do sytuacji pacjentów z niedoborem układu dopełniacza. W przypadku braku jasnych lokalnych wytycznych dotyczących *Neisseria meningitidis*, zaleca się zastosowanie wytycznych Advisory Committee on Immunization Practices 2020
 - Jeśli szczepienie zostanie zakończone < 2 tygodnie przed rozpoczęciem lub po rozpoczęciu leczenia w ramach badania, należy utrzymać odpowiednią profilaktykę antybiotykową od pierwszego podania leku badanego, kontynuując ją przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu szczepienia lub zgodnie z lokalnym standardem opieki, stosownie do przypadku pacjentów z niedoborem układu dopełniacza, w zależności od tego, który okres jest dłuższy. Jeśli szczepienie zostanie podane w trakcie badania przesiewowego, a profilaktyczne antybiotyki nie mają być podawane, szczepienie musi odbyć się co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką leku badanego. Pacjenci, którzy odmawiają szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*, nie kwalifikują się do badania
- Szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B i *Streptococcus pneumoniae* zgodnie z krajowymi zaleceniami dotyczącymi szczepień
- Pacjenci, którzy zostali zaszczepieni (częściowo lub w całości) przeciwko SARS-CoV-2 lokalnie zatwierdzonej szczepionką, kwalifikują się do włączenia do badania 3 dni lub dłużej po zaszczepieniu. Pacjenci, którzy nie zostali zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2 również kwalifikują się do udziału w badaniu.
- Liczba płytek krwi $30\,000/\text{mm}^3$ podczas badania przesiewowego bez transfuzji krwi w ciągu 7 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych.
- Bezwzględna liczba neutrofili $> 500/\text{ml}$ podczas badania przesiewowego
 - Krótko działające czynniki stymulujące kolonie granulocytów (G-CSF) nie mogą być podawane w ciągu 14 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych

- Długo działające czynniki stymulujące kolonie granulocytów (G-CSF) nie mogą być podawane w ciągu 28 dni przed wykonaniem badań laboratoryjnych
- W przypadku pacjentów, którzy przyjmują inne terapie jednocześnie z krowalimabem (np. leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, suplementy żelaza, leki przeciwzakrzepowe, leki stymulujące erytrocyty): stabilna dawka przez ≥ 28 dni przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku badanego
- Odpowiednia czynność wątroby, z $ALT \leq 3 \times GGN$ w momencie badania przesiewowego; brak objawów klinicznych lub znanych dowodów laboratoryjnych/radiograficznych zgodnych z marskością wątroby
- Odpowiednia czynność nerek, zdefiniowana jako stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 2,5 \times GGN$ i klirens kreatyniny według wzoru Cockcrofta-Gaulta ≥ 30 ml/min
- W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie antykoncepcji, zgodnie z poniższą definicją:
 - Pacjentki w wieku rozrodczym muszą zachować abstynencję lub stosować metody antykoncepcji o wskaźniku niepowodzenia $< 1\%$ rocznie w okresie leczenia i przez 46 tygodni (około 10,5 miesiąca) po podaniu ostatniej dawki krowalimabu
 - Pacjentkę uważa się za będącą w wieku rozrodczym, jeśli jest po menarche, nie osiągnęła stanu pomenopauzalnego (12 miesięcy braku miesiączki pod rząd bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza) i nie jest trwale niepłodna z powodu zabiegu chirurgicznego (tj. usunięcia jajników, jajowodów i/lub macicy) lub innej przyczyny określonej przez badacza (np. agenezja Müllera). Definicja potencjału rozrodczego może zostać dostosowana do lokalnych wytycznych lub przepisów
 - Przykłady metod antykoncepcyjnych o wskaźniku niepowodzeń $< 1\%$ rocznie obejmują obustronne podwiązanie jajowodów, sterylizację męską, hormonalne środki antykoncepcyjne hamujące owulację, wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające hormony i miedziane wkładki wewnątrzmaciczne
 - Niezawodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i zwykłego stylu życia pacjentki. Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzowe, owulacyjne, objawowo-termiczne lub poowulacyjne) i odstawienie nie są odpowiednimi metodami antykoncepcji. Jeśli jest to wymagane przez lokalne wytyczne lub przepisy, lokalnie uznane odpowiednie metody antykoncepcji i informacje o niezawodności abstynencji zostaną opisane w lokalnym formularzu świadomej zgody

Kryteria wykluczenia:

- Obecne lub wcześniejsze leczenie inhibitorem układu dopełniacza
- Historia allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego
- Historia zakażenia *N. meningitidis* w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku
- Znany lub podejrzewany niedobór odporności (np. historia częstych nawracających infekcji)
- Znany lub podejrzewany dziedziczny niedobór dopełniacza
- Znane zakażenie HIV z liczbą komórek CD4 < 200 komórek/l w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym
 - Pacjenci z zakażeniem HIV, którzy mają CD4 > 200 komórek/l i spełniają wszystkie inne kryteria kwalifikują się
- Zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia dożylnymi antybiotykami w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku lub doustnymi antybiotykami w ciągu 14 dni przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku
- Aktywne ogólnoustrojowe zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem leku
- Obecność gorączki ($38^{\circ}C$) w ciągu 7 dni przed pierwszym podaniem leku
- Splenektomia 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym
- Zaszczepienie żywą atenuowaną szczepionką w ciągu 1 miesiąca przed pierwszym podaniem leku
- Historia nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku, z następującymi wyjątkami:
 - Pacjenci z jakimkolwiek nowotworem złośliwym leczonym w celu wyleczenia, u których nowotwór złośliwy był w remisji bez leczenia przez 5 lat przed pierwszym podaniem leku, kwalifikują się
 - Pacjenci z leczonym radykalnie (i bez dowodów nawrotu) rakiem podstawnomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry lub rakiem szyjki macicy *in situ* w dowolnym momencie przed pierwszym podaniem leku kwalifikują się
 - Pacjenci z nowotworem prostaty o niskim stopniu złośliwości, we wczesnym stadium (wynik Gleasona 6 lub niższy, stadium 1 lub 2) bez konieczności terapii w dowolnym momencie przed pierwszym podaniem leku kwalifikują się
- Historia MDS z pośrednimi, wysokimi i bardzo wysokimi kategoriami ryzyka prognostycznego według Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

- Historia nadwrażliwości, reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na jakikolwiek składnik zawarty w krowalimabie, w tym nadwrażliwość na ludzkie, humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne lub znana nadwrażliwość na jakikolwiek składnik produktu
- Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania lub w ciągu 46 tygodni (lub około 10,5 miesiąca) po ostatniej dawce leczenia w ramach badania
 - Pacjentki w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leku badanego
- Udział w innym badaniu leczenia interwencyjnego z zastosowaniem badanego środka lub stosowanie jakiegokolwiek terapii eksperymentalnej w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub w ciągu 5 okresów półtrwania tego badanego produktu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy
- Nadużywanie substancji w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, według oceny badacza
- Współistniejąca choroba, leczenie, zabieg lub operacja lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które mogą zakłócić przebieg badania, mogą stanowić dodatkowe ryzyko dla pacjenta lub zdaniem badacza uniemożliwiłyby pacjentowi bezpieczny udział w badaniu i jego ukończenie

Dane demograficzne:

Charakterystyka	Crovalimab (n = 51)
Wiek, lata (mediana)^a	31 (15–58)
12 do <18 lat	3 (6%)
Kobiety	29 (57%)
Waga, kg (mediana)^a	60,0 (48,9–96,0)
Czas od diagnozy PNH do rekrutacji, lata (mediana) ^a	7,1 (0,7–18,2)
Historia stanów związanych z PNH^b	
Anemia aplastyczna	19 (37%)
Zespół mielodysplastyczny	1 (2%)
Niewydolność nerek (eGFR <60 mL/min) ^c	2 (4%)
Główne zdarzenia naczyniowe	5 (10%)
Leki przyjmowane na początku badania^d	
Antykoagulanty	6 (12%)
Steroidy/immunosupresyjne terapie	26 (51%)
Hemoglobina, g/dL (średnia)	8,4 (SD: 1,0)
LDH (wielokrotność górnej granicy normy - ULN)^e	9,3 (SD: 2,8)
- >4× ULN	50 (98%)
Jednostki pRBC przetoczone w ciągu ≤12 miesięcy przed badaniem (mediana) ^a	16 (8,0–50,5)
Wielkość klonu granulocytów PNH (%) (średnia) ^{f,g}	88,9 (SD: 13,7)
Liczba retikulocytów, × 10 ⁹ /L (średnia) ^g	217,9 (SD: 81,3)
Liczba płytek krwi, × 10 ⁹ /L (średnia) ^g	143,9 (SD: 80,7)
Liczba neutrofili, × 10 ⁹ /L (średnia) ^g	2,70 (SD: 1,64)

Dane podano w n (%), chyba że zaznaczono inaczej.

^a Dane podano jako medianę (zakres).^b Przed włączeniem do badania lub podaniem pierwszej dawki.^c Szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej <60 ml/min.^d Obejmuje leki, których przyjmowanie zostało przerwane, oraz leki, które były przyjmowane na początku badania.^e Początkowe LDH zdefiniowano jako średnią wszystkich wartości LDH pobranych podczas badania przesiewowego i w 1 tygodniu, 1 dniu przed podaniem pierwszej dawki krowalimabu; ULN wynosiło 234 U/l u pacjentów dorosłych i 230 U/l u pacjentów w wieku młodzieńczym.^f W ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.^g Dane podano jako średnią (odchylenie standardowe).**INTERWENCJA****Interwencja badana: Krowalimab**

- Dawki nasycające: dawka dożylna w dniu 1 (1000 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 100kg; 1500mg dla pacjentów o masie ciała ≥100kg), a następnie dawki podskórne w schemacie tygodniowym, w dniach 2, 8, 15, 22 (340mg, niezależnie od masy ciała)
- Dawki podtrzymujące: podawane podskórnie od 5 tygodnia co 4 tygodnie, w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (680mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 100kg; 1020mg dla pacjentów o masie ciała ≥100kg)

- Począwszy od 9 tygodnia badania, możliwe było samodzielne podawanie krowalimabu lub podawanie przez opiekuna, po uprzednim przeszkoleniu i potwierdzeniu przez pracownika służby zdrowia jego umiejętności.
- Pacjenci musieli zostać zaszczepieni przeciwko *Neisseria meningitidis* w przeciągu ostatnich 3 lat lub do 7 dni od rozpoczęcia leczenia krowalimabem. Osoby zaszczepione w ciągu 2 tygodni przed lub po rozpoczęciu leczenia otrzymywały odpowiednie profilaktyczne antybiotyki od rozpoczęcia leczenia, kontynuowane przez ≥ 2 tygodnie po szczepieniu.
- W protokole nie zdefiniowano profilaktyki w przypadku bólu głowy.

Interwencja kontrolna: brak

Przedłużenie badania: Pacjenci, u których po 24 tygodniach leczenia zaobserwowano poprawę kliniczną, mogli kontynuować leczenie krowalimabem.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności:

- średni odsetek pacjentów z kontrolą hemolizy (zdefiniowany jako $LDH \leq 1,5 \times GGN$) między 5 a 25 tygodniem
- różnica w odsetku pacjentów, u których udało się uniknąć transfuzji (zdefiniowanych jako pacjenci, u których nie przetaczano koncentratu krwinek czerwonych i którzy nie wymagają transfuzji zgodnie z wytycznymi określonymi w protokole) od punktu początkowego do 25 tygodnia leczenia w porównaniu z odsetkiem pacjentów, u których uniknięto transfuzji w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:

- odsetek pacjentów, u których wystąpił przełom hemolityczny (zdefiniowany jako jeden lub więcej nowych lub pogarszających się objawów lub oznak hemolizy wewnątrznaczyniowej przy obecności podwyższonego $LDH \geq 2 \times GGN$ po wcześniejszym obniżeniu LDH do $\leq 1,5 \times GGN$ podczas leczenia) od punktu początkowego do 25 tygodnia
- odsetek pacjentów z ustabilizowaną hemoglobina (zdefiniowaną jako uniknięcie spadku poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl od wartości początkowej, przy braku transfuzji) od punktu początkowego do 25 tygodnia
- średnia zmiana od punktu początkowego do 25 tygodnia w zakresie zmęczenia zgodnie ze skalą Funkcjonalnej Oceny Terapii Przewlekłych Chorób (FACIT)-Fatigue (u dorosłych w wieku ≥ 18 lat). Z powodu niezamierzonego pominięcia oceny FACIT-Fatigue zaplanowanej na 25 tydzień, zmęczenie oceniano od punktu początkowego do 17 tygodnia.

Eksploracyjne punkty końcowe skuteczności:

- mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia kontroli LDH
- całkowita liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych
- odsetek pacjentów z poważnymi niepożądanymi zdarzeniami naczyniowymi między punktem początkowym a 25 tygodniem

Bezpieczeństwo oceniano stale poprzez rejestrowanie parametrów życiowych i wyników badań laboratoryjnych oraz ocenę częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych.

Oceniono również farmakokinetykę i farmakodynamikę krowalimabu.

Immunogenność badano poprzez monitorowanie przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) na początku i w trakcie trwania badania. Odpowiedzi ADA klasyfikowano jako przejściowe lub trwałe.

13.10. Charakterystyka badania COMPOSER

Tabela 64. Charakterystyka badania COMPOSER

COMPOSER (NCT03157635) (publikacja Roth 2020, Roth 2023)
METODYKA
Badanie kliniczne COMPOSER jest badaniem fazy I/II, adaptacyjnym, otwartym, podzielonym na 4 części, po których następował otwarty etap przedłużony.

Część 1 obejmowała zdrowych ochotników. W części 2 uczestniczyli pacjenci z PNH nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza. Część 3 obejmowała pacjentów z PNH leczonych wcześniej inhibitorami C5. Część 4 obejmowała zarówno pacjentów z PNH nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, jak i tych, którzy przeszli z leczenia ekulizumabem na leczenie krowalimabem.

Opis metody randomizacji:

- Część 3: przeprowadzono randomizację. Pacjentów rozdzielono do 3 grup otrzymujących różne dawki krowalimabu w różnych odstępach czasowych w stosunku 1:1:1.

Zaślepienie: brak

Opis metody zaślepienia: n/d

Opis utraty chorych z badania:

- Część 2: wszyscy pacjenci ukończyli etap analizy pierwotnej oraz uczestniczyli w etapie przedłużonym na dzień publikacji
- Część 3: wszyscy pacjenci ukończyli etap analizy pierwotnej; na etapie przedłużonym utracono 4 pacjentów, w tym 1 z powodu braku skuteczności leczenia oraz 3 z powodu decyzji chorego
- Część 4: wszyscy pacjenci ukończyli etap analizy pierwotnej; na etapie przedłużonym utracono 1 z powodu braku skuteczności leczenia

Skala NICE: 7/8

Wyniki dla populacji ITT: nie wyróżniono populacji ITT – do oceny włączano wszystkich pacjentów z badania

Klasyfikacja AOTMiT: część 1, 2: IID; część 3: IIA, część 4: IIC

Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche oraz Chugai Pharmaceutical Co.

Liczba ośrodków: 14 ośrodków w 6 krajach (wg Roche 2023), 21 ośrodków w 7 krajach (wg clinicaltrials.gov)

Okres obserwacji:

- Etap przesiewowy (screening): nie podano czasu trwania
- Etap analizy pierwotnej: 20 tygodni
- Etap przedłużony: 3 lata

Analiza statystyczna:

- Rozmiary próbek w częściach 2 i 3 wybrano do wstępnej analizy bezpieczeństwa i modelowania farmakokinetyki oraz farmakodynamiki. Wszystkie analizy były opisowe.
- Dane farmakokinetyczne z części 2 i 3 zostały połączone i przeanalizowane przy użyciu nieliniowego podejścia o mieszanych efektach.
- Data odcięcia dla części 1-3 to 1 kwietnia 2019 r.

Część 4:

- Długoterminowe analizy bezpieczeństwa zostały zareportowane dla populacji wcześniej nieleczonej, populacji ze zmianą leczenia z ekulizumabu na krowalimab oraz dla połączonych populacji od początku badania do punktu odcięcia z dnia 1 listopada 2021 r. i obejmowały wszystkich pacjentów, którzy zostali zrekrutowani do części 2, 3 i 4 COMPOSER.
- Długoterminowe analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne zostały oparte na danych od początku badania do punktu odcięcia z dnia 1 listopada 2021 r. i obejmowały wszystkich pacjentów, którzy byli zapisani do części 2, 3 i 4 COMPOSER.
- Profile czasowe całkowitego stężenia krowalimabu w surowicy, całkowitego i wolnego C5 oraz korelacje między całkowitym stężeniem krowalimabu, wolnym C5 i aktywnością hemolityczną surowicy po inhibicji dopełniacza zostały ocenione graficznie.
- Długoterminowe punkty końcowe skuteczności oceniano w okresie przedłużonym, od 20. tygodnia do punktu odcięcia, 1 listopada 2021 r. W momencie przystąpienia do okresu przedłużonego wszyscy pacjenci ukończyli 20 tygodni leczenia i byli w fazie podtrzymującej leczenia, i dlatego byli uważani za porównywalnych z punktu widzenia bezpieczeństwa i skuteczności, niezależnie od statusu naiwnego lub zmiany leku w momencie przystąpienia do badania. W związku z tym, analizy długoterminowej skuteczności przeprowadzono na połączonej populacji pacjentów zapisanych do etapu przedłużonego z części 2, 3 i 4.
- Połączoną analizę punktów końcowych dla LDH według wizyty przeprowadzono, wykorzystując okna czasowe, które definiowały odpowiadające sobie wizyty w częściach badania, które miały nieidentyczne harmonogramy wizyt.
- Połączone analizy punktów końcowych ocenianych w określonym czasie, w tym uniknięcie transfuzji i stabilizację hemoglobiny, przeprowadzono w kolejnych 24-tygodniowych odstępach. Analiza konkretnego 24-

tygodniowego odstępu obejmowała wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli cały 24-tygodniowy odstępowy w momencie punktu odcięcia.

Podejście do testowania hipotezy: Brak testowanej hipotezy, zestawiono wyniki dla wszystkich pacjentów, którzy brali udział w badaniu.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- Wyłącznie dla części 1:
 - Zdrowi ochotnicy płci męskiej w wieku od 21 do 55 lat wyłącznie
 - Uczestnicy z ujemnym antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg), przeciwciałami rdzenia wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb), przeciwciałami wirusa zapalenia wątroby typu C i wynikiem testu na obecność wirusa niedoboru odporności ludzkiej (HIV)
 - Uczestnicy zaszczepieni przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B
 - Brak dowodów na obecność *Neisseria meningitidis* w wymazie z nosa i gardła
 - Szczepienie przeciwko *Neisseria meningitidis* przeciwko serogroupom B i A, C, W i Y
 - Osoby niepalące lub byli palacze, którzy nie palili przez co najmniej 60 dni przed badaniem przesiewowym
- Część 2 i 3
 - Uczestnicy płci męskiej lub żeńskiej z PNH w wieku od 18 do 75 lat
 - Uczestnicy z zapaleniem wątroby typu B mogą zostać zapisani, jeśli wartości ich testów czynności wątroby są poniżej 2 x GGN i nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby
 - Szczepienie przeciwko *Neisseria meningitidis* zgodnie z najnowszymi lokalnymi wytycznymi lub standardem opieki dla uczestników o zwiększonym ryzyku zachorowania na chorobę meningokokową (część 2)
 - Uczestnik został zaszczepiony szczepionką(-ami) przeciwko *Neisseria meningitidis* zgodnie z najnowszymi lokalnymi wytycznymi lub standardem opieki dla uczestników o zwiększonym ryzyku zachorowania na chorobę meningokokową lub jest ponownie szczepiony, jeśli dotyczy (część 3)
 - Profilaktykę antybiotykową zakażenia meningokokowego należy rozpocząć przed rozpoczęciem terapii krowalimabem, jeśli okres między początkowym szczepieniem przeciwko *Neisseria meningitidis* a pierwszą dawką RO7112689 jest krótszy niż 2 tygodnie (część 2)
 - Profilaktykę antybiotykową zakażenia meningokokowego można rozpocząć przed rozpoczęciem terapii RO7112689 na podstawie lokalnych wytycznych lub SOC dla uczestników o zwiększonym ryzyku zachorowania na chorobę meningokokową (części 2 i 3)
 - Stabilna dawka innych terapii (terapia immunosupresyjna, kortykosteroidy, suplementy żelaza) przez okres co najmniej (>=) 28 dni przed badaniem przesiewowym
- Wyłącznie dla części 2
 - Pacjenci z PNH, którzy nie byli leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub którzy wcześniej byli leczeni i przerwali leczenie z powodu braku skuteczności na podstawie pojedynczej heterozygotycznej mutacji missense C5
 - Poziomy LDH w surowicy co najmniej 1,5x GGN podczas badania przesiewowego
- Wyłącznie dla części 3
 - Pacjenci z PNH, którzy byli leczeni nieprzerwanie ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania
 - Uczestnicy, którzy otrzymują regularne wlewy ekulizumabu
- Wyłącznie dla etapu przedłużonego:
 - Pacjenci z PNH, którzy ukończyli odpowiednio części 2, 3 i 4
 - Pacjenci z PNH, którzy, zdaniem badacza, odnieśli korzyści z leczenia krowalimabem
- Dla całego badania:
 - Uczestnicy płci męskiej i żeńskiej stosujący odpowiednie środki antykoncepcyjne

Kryteria wykluczenia:

- Wyłącznie dla części 1:
 - Jakakolwiek klinicznie istotna historia lub obecność umiarkowanej do ciężkiej choroby układu oddechowego, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, choroby hematologicznej, limfatycznej, neurologicznej, sercowo-naczyniowej, psychiatrycznej, układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanki łącznej
 - Jakakolwiek poważna choroba w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym
 - Historia klinicznie istotnej nadwrażliwości (np. leki, substancje pomocnicze) lub reakcji alergicznych
 - Historia lub obecność klinicznie istotnych nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG) lub choroby sercowo-naczyniowej

- Jakiegokolwiek przeciwwskazania do otrzymania szczepienia przeciwko *Neisseria meningitides* i profilaktycznej terapii antybiotykowej wymaganej w badaniu
- Wrodzony lub nabyty niedobór dopełniacza
- Nosiciele *Neisseria meningitides* na podstawie hodowli z wymazów z nosa i gardła
- Znana aktywna infekcja wirusowa, bakteryjna lub grzybicza, w tym opryszczka, półpasiec, w ciągu ostatnich 14 dni przed pierwszym podaniem leku badanego
- Oznaki zakażenia pasożytniczego (np. eozynofilia, biegunka)
- Historia znaczących nawracających infekcji w opinii badacza
- Wyłącznie dla części 2 i 3:
 - Dowody na umiarkowaną do ciężkiej współistniejącą chorobę nerek, wątroby, serca, płuc lub przewodu pokarmowego niezwiązaną z PNH, zgodnie z ustaleniami badacza
 - Historia choroby, która zdaniem badacza może zakłócić wyniki badania lub która stwarza dodatkowe ryzyko dla uczestnika z powodu jego udziału w badaniu
 - Historia przeszczepu szpiku kostnego
 - Leczenie azatiopryną lub środkami stymulującymi erytrocyty w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem leku badanego
- Dla całego badania:
 - W trakcie aktywnej terapii dożylną immunoglobuliną (IVIG)
 - Upośledzenie umysłowe lub historia klinicznie istotnego zaburzenia psychicznego w ciągu ostatnich 5 lat
 - Znany lub podejrzewany dziedziczny niedobór dopełniacza
 - Splenektomia
 - Historia meningokokowego zapalenia opon mózgowych
 - Historia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na ludzkie, humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu
 - Jakiegokolwiek poważny epizod zakażenia wymagający hospitalizacji lub leczenia dożylnymi antybiotykami w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub doustnymi antybiotykami w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania leku badanego
 - Historia lub obecnie aktywny pierwotny lub wtórny niedobór odporności, w tym znana historia zakażenia wirusem niedoboru odporności ludzkiej (HIV)
 - Dowód przewlekłego aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C
 - Dowód choroby złośliwej, w tym zespołu mielodysplastycznego lub nowotworów złośliwych zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 5 lat

Dane demograficzne:

Charakterystyka	Część 2	Część 3	Część 4	
	Nieleczeni wcześniej inhibitorem C5 (N = 10)	Zmiana terapii na krowalimab (N = 19)	Nieleczeni wcześniej inhibitorem C5 (N = 8)	Zmiana terapii na krowalimab (N = 7)
Średni wiek (zakres), lata	52,5 (35–74)	46,0 (33–69)	55,5 (42–73)	44,0 (29–57)
Męczyzna, n (%)	6 (60)	13 (68)	6 (75)	6 (86)
Rasa, n (%)				
- Azjata	3 (30)	7 (37)	4 (50)	2 (29)
- Białe	7 (70)	9 (47)	3 (38)	3 (43)
- Nieznana	0	3 (16)	1 (13)	2 (29)
Średnia waga (zakres), kg	66,9 (58,9–98,0)	78,2 (40,6–131,5)	80,1 (56,7–100,0)	79,8 (60,4–114,0)
Historia transfuzji RBC ^a , n (%)	3 (30)	8 (42)	4 (50)	2 (29)
Mediana przetoczonych jednostek RBC, (zakres)	2 (2–6)	5 (1–21)	7 (2–48)	3 (1–5)
Mediana wyjściowego rozmiaru klonu	83,4 (34,8–94,4)	92,4 (71,6–99,9)	86,0 (37,0–97,0)	92,3 (17,9–99,6)

granulocytów PNH (zakres), %				
Mediana wyjściowego rozmiaru klonu erytrocytów PNH (zakres), %	49,0 (14,3–71,4)	64,8 (12,4–99,1)	17,0 (5,0–58,4)	23,4 (8,7–87,4)
Historia aplazji szpiku, n (%)	1 (10)	4 (21)	3 (38)	2 (29)
Mediana wyjściowej normalizowanej LDH × GGN (zakres)	4,8 (1,9–12,1)	1,2 (0,9–4,8)	5,2 (2,3–20,4)	1,1 (0,7–1,3)
Mediana wyjściowej hemoglobiny (zakres), g/L	96,0 (77–122)	99,0 (77–149)	89,5 (80–121)	105,0 (78–145)

INTERWENCJA

Interwencja badana: krowalimab

- Część 1: pojedyncza wzrastająca dawka: 75mg dożylnie, 125mg dożylnie, 100mg podskórnie
- Część 2: pacjentom podawano dożylnie dawki nasycające: 375mg w dniu 1, 500mg w dniu 8 oraz 1000mg w dniu 22, a następnie od dnia 36, podskórnie 170mg krowalimabu co tydzień
- Część 3: jednorazowa dawka nasycająca 1000mg była podawana dożylnie pacjentom po upływie 2 tygodni od ostatniej dawki ekulizumabu. Pacjenci zostali następnie podzieleni na 3 grupy, otrzymujące różne dawki podtrzymujące zaczynając od dnia 8: 680mg co 4 tygodnie, 340mg co 2 tygodnie lub 170mg co tydzień, w podaniu podskórnym. Ze względu na reakcje niepożądane w pierwszej z grup (680mg), schemat dawkowania został zmodyfikowany, uwzględniając 8 cotygodniowych podań po 170mg, a następnie zmianę na 680mg co 4 tygodnie.
- Część 4: zoptymalizowany schemat dawkowania krowalimabu, opracowany na podstawie danych z okresu analizy pierwotnej części 1, 2 i 3 badania COMPOSER. Pacjenci otrzymywali dawki nasycające krowalimabu (1000 mg dożylnie w dniu 1, a następnie 340 mg podskórnie w dniach 2, 8, 15 i 22), a następnie dawki podtrzymujące (680 mg podskórnie raz na 4 tygodnie od dnia 29).

Interwencja kontrolna:

- Część 1, 2 i 3: brak
- Część 4: pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem

Przedłużenie badania: pacjenci, u których leczenie krowalimabem przyniosło zadowalające efekty mieli możliwość kontynuacji leczenia w ramach etapu przedłużonego. Wraz z wdrożeniem dawkowania zależnego od masy ciała, wszyscy pacjenci w etapie przedłużonym, u których nie stosowano tego schematu, zostali przeniesieni na nowy schemat dawkowania: krowalimab 680 mg (masa ciała 40 do <100 kg) lub 1020mg (masa ciała ≥100 kg) podskórnie w schemacie 4 tygodniowy. Jeśli badacz ocenił, że pacjent/opiekun jest w stanie samodzielnie podawać krowalimab w domu, po pomyślnym przeszkoleniu dozwolone było podawanie leku w domu przez pacjenta/opiekuna.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe – część 4

- Pierwszorzędowe punkty końcowe:
 - bezpieczeństwo:
 - ocena częstości występowania i ciężkości zdarzeń niepożądanych
 - poważnych zdarzeń niepożądanych
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do odstawienia leku
 - tolerancja
 - farmakodynamiczny wpływ krowalimabu na aktywność dopełniacza.
- Drugorzędowe punkty końcowe
 - farmakokinetyka i farmakodynamika
 - ocena stężeń krowalimabu w surowicy
 - aktywności dopełniacza mierzona za pomocą immunoanalizy liposomowej (LIA; Wako Autokit CH 50; FUJIFILM Wako Chemicals Europe, Neuss, Niemcy)
 - poziom całkowitego i wolnego C5
 - skuteczność

- zmiana poziomu LDH, raportowana przy użyciu średniej znormalizowanej LDH według wizyty i odsetka pacjentów według wizyty osiągających LDH $\leq 1,5 \times$ GGN)
- odsetek pacjentów z ustabilizowaną hemoglobiną (zdefiniowaną jako uniknięcie spadku hemoglobiny o ≥ 2 g/dl od wartości wyjściowej bez transfuzji krwi)
- odsetek pacjentów osiągających uniknięcie transfuzji
- odsetek pacjentów, u których wystąpił przełom hemolityczny (zdefiniowany jako co najmniej ≥ 1 nowy lub pogarszający się objaw lub znak hemolizy wewnątrznaczyniowej przy obecności LDH $\geq 2 \times$ GGN po wcześniejszej redukcji LDH do $< 1,5 \times$ GGN podczas terapii)
- średnia zmiana od wartości wyjściowej zmęczenia mierzona skalą zmęczenia FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy).

Dodatkowe punkty końcowe dla części 1-3

- Bezpieczeństwo monitorowano za pomocą badania fizykalnego, parametrów życiowych, elektrokardiogramu, badań laboratoryjnych i rejestrowania zdarzeń niepożądanych.
- Dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentów na temat jakości życia związanej ze zdrowiem zostały zebrane w celu informowania o skuteczności leczenia. Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano przy użyciu skali Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) i European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30).
- Stężenia krowalimabu w surowicy, całkowitego C5 (tcC5) i przeciwciał przeciwleukowych (ADA) mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA). Ilość C5 niezwiązanego z wolnym od krowalimabu C5 (fcC5) analizowano za pomocą testu immunoenzymatycznego opartego na fluoroforze.
- Aktywność dopełniacza oceniano za pomocą immunoanalizy liposomowej (LIA; Wako Autokit CH 50; FUJIFILM Wako Chemicals Europe, Neuss, Niemcy). Całkowitą inhibicję dopełniacza zdefiniowano jako CH50,10 U/ml.
- Wielkość i rozkład czasowy DTDC (ang. drug-target-drug complexes, kompleksy lek-cel-lek) w próbkach surowicy analizowano za pomocą połączenia chromatografii wykluczania wielkości z testem ELISA specyficznym dla krowalimabu.
- Definicja przełomu hemolitycznego nie została określona w protokole, a występujące przełomy hemolityczne zostały zgłoszone przez badaczy jako reakcje niepożądane.

13.11. Formularz preferencji pacjentów do stosowania terapii krowalimabem lub ekulizumabem

Patient Preference Questionnaire

Instructions: Please complete the following questions based on your treatment experiences. There are no right or wrong answers and your answers will not influence your continued participation in the study or treatment with the study drug.

1. You have been treated with two treatments: ekulizumab (Soliris) which is given intravenously (IV) every 2 weeks, and krowalimab which is given subcutaneously (SC) every 4 weeks.

Which treatment do you prefer? (Mark ONLY one response)

- ☐ I prefer ekulizumab (Soliris)
- ☐ I prefer krowalimab
- ☐ I have no preference

If you indicated a preference, please complete question 2. If you did not indicate a preference, do not complete question 2.

2. Think about the treatment you said you preferred from the previous question. Below are some reasons why you may have preferred that treatment. Please choose the **top 3 reasons** for your preference by ranking them in order of importance, with 1 being the most important reason for your preference.

	Please choose your top 3 reasons for your preference and rank them in order of importance, where: 1 = the most important reason 2 = second most important reason 3 = third most important reason
The way the treatment was given (IV or SC) was easier	
Less pain associated with receiving treatment	
Less worry about finding a vein	
Less worry about receiving treatment	
Fewer hospital visits associated with treatment	
Option to treat my disease at home	
Easier to take treatment as planned	
I had fewer symptoms	
Time to administer treatment was shorter	
Less effect on other activities (work, school, sports, social interactions)	
Less impact on family members and friends	
Better quality of life	
Allowed me to think about my disease less	

13.12. Kwestionariusz FACIT-Fatigue

Poniżej przedstawiono oryginalny stosowany kwestionariusz FACIT-Fatigue w języku angielskim.

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
HI7	I feel fatigued	0	1	2	3	4
HI12	I feel weak all over	0	1	2	3	4
An1	I feel listless ("washed out")	0	1	2	3	4
An2	I feel tired	0	1	2	3	4
An3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An5	I have energy	0	1	2	3	4
An7	I am able to do my usual activities	0	1	2	3	4
An8	I need to sleep during the day	0	1	2	3	4
An12	I am too tired to eat	0	1	2	3	4
An14	I need help doing my usual activities	0	1	2	3	4
An15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do	0	1	2	3	4
An16	I have to limit my social activity because I am tired	0	1	2	3	4

14. Publikacje włączone do przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów

Tabela 65. Publikacje włączone do przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów

Publikacje włączone do przeglądu
Rocio Soldati, Sasha Sreckovic, Cristian Brocchieri, Patty Leon, Nadiesh Balachandran, Marianne Uguen, Simon Buatois, WCN24-828 PHASE 3 COMMODORE TRIALS OF CROVALIMAB IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH): IMPACT ON KIDNEY FUNCTION, Kidney International Reports, Volume 9, Issue 4, Supplement, 2024, Page S527, ISSN 2468-0249, https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1103 .
Röth A, Panse J, Gentile B, Buri M, Patel H, Nagy Z. P831: PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA TREATED WITH CROVALIMAB: RESULTS FROM THE COMPOSER TRIAL. Hemasphere. 2022 Jun 23;6(Suppl): 725-726. doi: 1097/01.HS9.0000846208.84566.a3. PMID: PMC9431192.
Austin Kulasekararaj, Fernando Ataulfo Gonzalez Fernandez, Phillip Scheinberg, Nicole Straetmans, Yasutaka Ueda, Brittany Gentile, Jennifer Stefani, Marianne Uguen, Alexander Roeth, Patient Preferences and Treatment Satisfaction in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Approved C5 Inhibitors in the Phase III Randomized COMMODORE 1 and COMMODORE 2 Trials, Blood, Volume 142, Supplement 1, 2023, Page 5628, ISSN 0006-4971, https://doi.org/10.1182/blood-2023-178610 .
Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, Gaál-Weisinger J, Panse J, Yoon SS, Egyed M, Ichikawa S, Ito Y, Kim JS, Ninomiya H, Schrezenmeier H, Sica S, Usuki K, Sicre de Fontbrune F, Soret J, Sostelly A, Higginson J, Dieckmann A, Gentile B, Anzures-Cabrera J, Shinomiya K, Jordan G, Biedzka-Sarek M, Klughammer B, Jahreis A, Bucher C, Peffault de Latour R. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2020 Mar 19;135(12):912-920. doi: 10.1182/blood.2019003399. PMID: 31978221; PMID: PMC7082616.
Röth A, Ichikawa S, Ito Y, Kim JS, Nagy Z, Obara N, Panse J, Schrezenmeier H, Sica S, Soret J, Usuki K, Yoon SS, Balachandran N, Buri M, Lundberg P, Patel H, Shinomiya K, Sostelly A, Nishimura JI. Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term results from the phase I/II COMPOSER trial. Eur J Haematol. 2023 Aug;111(2):300-310. doi: 10.1111/ejh.14011. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37321625.
Liu H, Xia L, Weng J, Zhang F, He C, Gao S, Jia J, Chang AC, Lundberg P, Shi J, Sima CS, Sostelly A, Sreckovic S, Xiao Z, Zhang Z, Fu R. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study. Am J Hematol. 2023 Sep;98(9):1407-1414. doi: 10.1002/ajh.26998. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37421604.
Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chai-Adisaksotha C, Lee JH, Brodsky A, Hantaweeant C, Dumagay TE, Demichelis-Gómez R, Rojnuckarin P, Sun J, Höglund M, Jang JH, Gaya A, Silva F, Obara N, Kelly RJ, Beveridge L, Buatois S, Chebon S, Gentile B, Lundberg P, Sreckovic S, Nishimura JI, Risitano A, Han B. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibition. Am J Hematol. 2024 Sep;99(9):1768-1777. doi: 10.1002/ajh.27412. Epub 2024 Jun 17. PMID: 38884175.
Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nur E, Yenerel MN, Barcellini W, Bonito D, Giai V, Hus M, Lee Y, Lekue CB, Panse J, Ueda Y, Buatois S, Gentile B, Kiialainen A, Patel H, Sreckovic S, Uguen M, Edwards J, Nagy Z, Kulasekararaj AG. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2024 Sep;99(9):1757-1767. doi: 10.1002/ajh.27413. Epub 2024 Jun 25. PMID: 38924124.
Alexander Roeth, Rong FU, Guangsheng He, Hazza A Alzahrani, Sheng-Chieh Chou, Yosr Hicheri, Maciej Kazmierczak, Viviane Lacorte Recova, Michihiro Uchiyama, ANA Maria Vladareanu, Leigh Beveridge, Simon Buatois, Muriel Buri, Dayu Shi, Nadiesh Balachandran, Sasha Sreckovic, Phillip Scheinberg, Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Pooled Results from the Phase III COMMODORE 1, COMMODORE 2, and COMMODORE 3 Studies, Blood, Volume 142, Supplement 1, 2023, Page 575, ISSN 0006-4971, https://doi.org/10.1182/blood-2023-177618 .

Jens Panse, Jaroslav Cermak, Olena Kyselova, Akihiko Gotoh, Fahri Sahin, Hubert Schrezenmeier, Alice C. Chang, Brittany Gentile, Marianne Uguen, Bing Han, Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Eculizumab: Results from the Phase III Randomized COMMODORE 2 and COMMODORE 1 Trials, *Blood*, Volume 142, Supplement 1, 2023, Page 4090, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2023-177584>.

Röth A, Egyed M, Ichikawa S, Ito Y, Kim JS, Nagy Z, Obara N, Panse J, Schrezenmeier H, Sica S, Soret J, Usuki K, Yoon SS, Benkali K, Buri M, Lundberg P, Patel H, Shinomiya K, Sreckovic S, Nishimura JI. P830: CROVALIMAB MAINTAINS CLINICAL BENEFIT OVER LONG-TERM TREATMENT IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: RESULTS FROM THE COMPOSER TRIAL OPEN-LABEL EXTENSION. *Hemasphere*. 2022 Jun 23;6(Suppl):724-725. doi: 10.1097/01.HS9.0000846204.59341.a5. PMID: PMC9430867.

15. Publikacje wyłączone z przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów

Tabela 66. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Powód odrzucenia
Sostelly A., Butaois S., et al., Exposure-Response Relationship of the SMART-Ig Anti-hc5 Antibody Krowalimab (SKY59): Results from the Umbrella Phase 1/2 Composer Trial in Healthy Volunteers and PNH Patients. <i>Blood</i> 2019; 134 (Supplement_1): 3745. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-124258	W publikacji skupiono się na przedstawieniu wyłącznie wyników z badania COMPOSER dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki związanej ze stosowaniem krowalimabu.
Roeth A., Zsold N., et al., The SMART-IgG Anti-hc5 Antibody (SKY59/RO7112689) Has Favorable PK, PD, Subcutaneous Bioavailability, and Safety Profile in Phase I HV Study, <i>Blood</i> 2017; 130 (Supplement_1): 4750. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.4750.4750	W publikacji skupiono się na przedstawieniu wyłącznie wyników z badania COMPOSER dotyczących bezpieczeństwa stosowania w zdrowej populacji
Dhillon S. Krowalimab: First Approval. <i>Drugs</i> . 2024 Jun;84(6):707-716. doi: 10.1007/s40265-024-02032-5. Epub 2024 May 14. PMID: 38740735. DOI: 10.1007/s40265-024-02032-5	Publikacja skupia się opisie procesu uzyskania rejestracji leku w lutym 2024 roku w Chinach
Nishimura J., Soubret A, et al., Mitigating Drug-Target-Drug Complexes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Switch C5 Inhibitors. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2023 Apr;113(4):904-915. doi: 10.1002/cpt.2851. Epub 2023 Feb 12. PMID: 36660902.	Publikacja skupia się na opisie farmakokinetyki krowalizumabu
Lundberg P., Iglesia S., et al., Biomarker Analyses in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Krowalimab and Eculizumab: Results from the Phase III Randomized COMMODORE 2 Trial. <i>Blood</i> 2023; 142 (Supplement 1): 4088. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2023-178694	W publikacji skupiono się na przedstawieniu wyników z badania COMMODORE 2 dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki związanej ze stosowaniem krowalimabu. Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawione zostały w publikacji pełnotekstowej
Zhang M., Wang X., The Change of Complement Deposition after Complement Inhibitor Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients. <i>Blood</i> 2023; 142 (Supplement 1): 1350. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2023-178384	W publikacji skupiono się na przedstawieniu wyłącznie wyników dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki związanej ze stosowaniem krowalimabu.
Ye L., Zhao X., The Role of Red Blood Cell Lifespan Testing in the Evaluation of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. <i>Blood</i> 2023; 142 (Supplement 1): 5652. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2023-181404	Brak wyników dotyczących skuteczności stosowania krowalimabu. Celem badania było zbadanie roli testów żywotności czerwonych krwinek w ocenie pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH).
Röth A., He G., et al., S181: THE PHASE III, RANDOMIZED COMMODORE 2 TRIAL: RESULTS FROM A MULTICENTER STUDY OF KROWALIMAB VS.ECULIZUMAB IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) PATIENTS NAIVE TO COMPLEMENT INHIBITORS. <i>Hemasphere</i> . 2023 Aug 8;7(Suppl):e72750f1. doi: 10.1097/01.HS9.0000967636.72750.f1. PMID: 3740735.	Wyniki opublikowane w publikacji pełnotekstowej
Scheinberg P., Cle D., et al., S183: PHASE III RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL COMMODORE 1 TRIAL: COMPARISON OF KROWALIMAB VS.ECULIZUMAB IN COMPLEMENT INHIBITOR-EXPERIENCED PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL	Wyniki opublikowane w publikacji pełnotekstowej

HEMOGLOBINURIA (PNH). Hemasphere. 2023 Aug 8;7(Suppl):e45540d8. doi: 10.1097/01.HS9.0000967644.45540.d8. PMID: PMC10428303.	
Brocchieri C., Beveridge L., et al., #4033 RAPID COMPLEMENT INHIBITION WITH THE C5 INHIBITOR KROWALIMAB: A TIMING ANALYSIS USING ANIMAL MODEL AND COMPOSER TRIAL DATA, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , Volume 38, Issue Supplement_1, June 2023, gfad063c_4033, https://doi.org/10.1093/ndt/gfad063c_4033	Celem badania było określenie czasu pełnej inhibicji układu dopełniacza po pierwszej dożylniej dawce krowalimabu na podstawie modeli in vivo u makaków oraz wyników badania COMPOSER.
Tsai CL, Lai CC, et al., The efficacy and safety of complement C5a inhibitors for patients with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> . 2023 Jan;21(1):77-86. doi: 10.1080/14787210.2022.2150165. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36399686.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów C5 w populacji z COVID-19 – brak wyników dla skuteczności i bezpieczeństwa krowalimabu
Wang L, Hu Q., et al., COVID-19 vaccination prevents a more severe course and treatment with complement inhibitors reduce worsening hemolysis during the Omicron pandemic in patients with PNH: a single-center study. <i>Ann Med</i> . 2023;55(2):2274510. doi: 10.1080/07853890.2023.2274510. Epub 2024 Jan 1. PMID: 38163328; PMID: PMC10763918.	Badanie skupiało się na ocenie efektywności stosowania szczepień przeciw SARS-COV-2 w utrzymaniu niskiej aktywności hemolitycznej w PNH w przebiegu COVID-19.
Liu H., Xia L., et al., Results from the First Phase 3 Krowalimab (C5 Inhibitor) Study (COMMODORE 3): Efficacy and Safety in Complement Inhibitor-Naive Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). <i>Blood</i> 2022; 140 (Supplement 1): 714–716. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-162452	Wyniki opublikowane w publikacji pełnotekstowej
Buatois S., Benkali K., et al., Pharmacokinetic Characterization and Exposure-Response Relationship of Krowalimab in the COMPOSER and COMMODORE 3 Trials of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). <i>Blood</i> 2022; 140 (Supplement 1): 2918–2920. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-158244	W publikacji skupiono się na przedstawieniu wyłącznie wyników dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki związanej ze stosowaniem krowalimabu.
Kulasekararaj A., Risitano A., et al., Two Currently Recruiting Randomized Phase III Trials: COMMODORE 1 and 2 Evaluating Krowalimab Vs.Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with or without Current Anti-Complement Therapy. <i>Blood</i> 2021; 138 (Supplement 1): 4313. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2021-152306	Abstrakt, w którym opisano plan badań COMMODORE 1 i COMMODORE 2
Kulasekararaj A., He G, et al., Trial in Progress: The Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter COMMODORE 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Krowalimab Versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Not Previously Treated with Complement Inhibitors. <i>Blood</i> 2020; 136 (Supplement 1): 34. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-136647	Abstrakt, w którym opisano plan badania COMMODORE 2
Ristiano A., Roth A., et al., Trial in Progress: The Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter COMMODORE 1 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Krowalimab Versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated with Complement Inhibitors. <i>Blood</i> 2020; 136 (Supplement 1): 43-44. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-137471	Abstrakt, w którym opisano plan badania COMMODORE 1
Buatois S., Sostelly A., et al., Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling from the Phase I/II COMPOSER Trial to Predict Lowering of Lactate Dehydrogenase in Krowalimab-Treated Patients with Paroxysmal Nocturnal	Abstrakt, w którym opisywano metodę ustalania optymalnego dawkowania krowalimabu za pomocą wyników badania COMPOSER

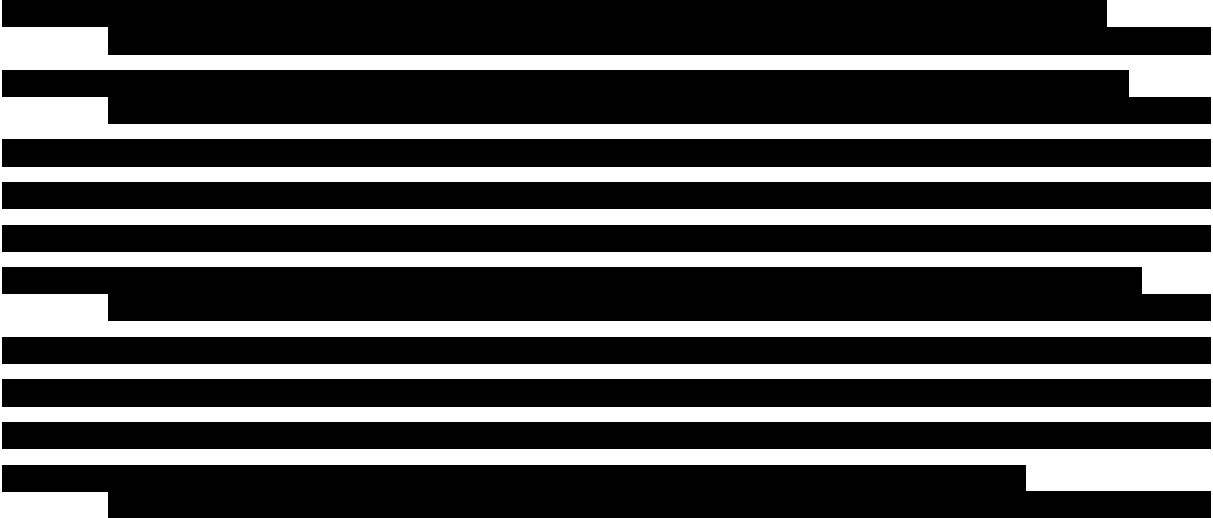
Hemoglobinuria. <i>Blood</i> 2020; 136 (Supplement 1): 9–10. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-134590	
Nishimura J., Soubret A., et al., An Optimized Krowalimab Dose and Regimen Reduced the Formation of Drug-Target-Drug Complexes in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from the Phase I/II COMPOSER Trial. <i>Blood</i> 2020; 136 (Supplement 1): 2–3. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-136265	Abstrakt, w którym opisywano metodę ustalania optymalnego dawkowania krowalimabu za pomocą wyników badania COMPOSER
Peffault De Latour R., Sica S., et al., COMPOSER Part 4: An Optimized Dosing Strategy for Krowalimab in the Treatment of Complement Inhibitor-Naïve or -Experienced Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. <i>Blood</i> 2020; 136 (Supplement 1): 6–7. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-135841	Abstrakt, w którym opisywano metodę ustalania optymalnego dawkowania krowalimabu za pomocą wyników badania COMPOSER
Nishimura J., Usuki K., et al., Krowalimab for Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Complement C5 Polymorphism - Experience from the Phase I/II COMPOSER Study. <i>Blood</i> 2020; 136 (Supplement 1): 5–6. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-136048	Abstrakt, w którym skupiono się na ocenie efektywności krowalimabu u 4 pacjentów z badania COMPOSER, u których stwierdzono rzadki polimorfizm białka C5. Wyniki opisane zostały w publikacji pełnotekstowej
Brodsky R. A., A complementary new drug for PNH, <i>Blood</i> . 2020 Mar 19; 135(12): 884–885. doi: 10.1182/blood.2020004959	Abstrakt opisujący wstępne wyniki badania COMPOSER i przedstawiający aktualne na czas publikacji metody leczenia PNH
Sostelly A., Soubret A., et al., Characterizing C5 Inhibition with the SMART-Ig Anti-hC5 Antibody Krowalimab in PNH Patients Using Free Available Paratopes. <i>Blood</i> 2019; 134 (Supplement_1): 1227. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-126911	W publikacji skupiono się na przedstawieniu wyłącznie wyników dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki związanej ze stosowaniem krowalimabu.
Roth A., Nagy Z., et al., Subcutaneous Krowalimab (SKY59) for PNH: COMPOSER long term follow-up, <i>Oncology Research and Treatment</i> 2019, 42, (245) Supplement 4	W abstrakcie przedstawiono wstępne wyniki fazy przedłużonej badania COMPOSER – opisane w publikacji pełnotekstowej
Roth A., Nagy Z., et al., Long term follow-up of pnh patients treated with the smart anti-HC5 antibody (SKY59/RO7112689) in the open label extension (OLE) of the composer trial, <i>HemaSphere</i> , June 2019, 3(S1):125-126 DOI: 10.1097/01.HS9.0000559604.06488.14	Wyniki opublikowane w publikacji pełnotekstowej

16. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego.....	16
Tabela 2. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do Analizy Klinicznej Piasky®	19
Tabela 3. Zestawienie Kryteriów włączenia i wyłączenia (wykluczenia) z obowiązującego Programu Lekowego B.96 i badań rejestracyjnych substancji czynnych rawulizumabu i krowalimabu z podziałem na populację rozpoczynającą leczenie inhibitorami C5 lub stabilnych st	25
Tabela 4. Charakterystyka wejściowa populacji pacjentów w badaniu COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]	29
Tabela 5. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej CRO i ECU w pierwszo- i drugorzędowych punktach końcowych - badanie COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]	34
Tabela 6. Raportowana przez pacjentów jakość życia (Panse 2023)	34
Tabela 7. Wyniki ankiety dotyczącej preferencji pacjentów do stosowania porównywanych terapii w badaniu COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]	35
Tabela 8. Zestawienie najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych [Roth 2024]	36
Tabela 9. Poważne zdarzenia niepożądane raportowane w ramach pierwotnej analizy badania COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]	37
Tabela 10. Tabela podsumowująca wyniki długoterminowej analizy COMMODORE 2 - odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w analizowanych punktach końcowych [COMMODORE 2 - long term]	38
Tabela 11. Częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych w fazie przedłużonej badania COMMODORE 2 [COMMODORE 2 - long term]	38
Tabela 12. Charakterystyka wejściowa i historia PNH (Liu 2023)	42
Tabela 13. Zestawienie wyników skuteczności klinicznej z badania COMMODORE 3 (Liu 2023)	45
Tabela 14. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania krowalimabu w badaniu COMMODORE 3 (Liu 2023)	47
Tabela 15. AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów (Liu 2023 supp)	47
Tabela 16. Pacjenci z jednym lub więcej wybranymi AE (Liu 2023 supp)	48
Tabela 17. Charakterystyka wejściowa w badaniu COMMODORE 1 [Scheinberg 2024 supp]	51
Tabela 18. Zestawienie wyników dla ocenianych punktów końcowych badania COMMODORE 1 (Scheinberg 2024)	54
Tabela 19. Raportowana przez pacjentów jakość życia (Panse 2023)	55
Tabela 20. Zestawienie wyników kwestionariusza dotyczącego preferencji stosowania terapii wśród pacjentów [Scheinberg 2024 supp]	55
Tabela 21. Raportowane zdarzenia niepożądane w badaniu COMMODORE 1 [Scheinberg 2024]	56
Tabela 22. Zestawienie zdarzeń niepożądanych stanowiących przejściowe reakcje kompleksów immunologicznych (DTDC) (Scheinberg 2024)	57
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane (AE) stanowiące raportowane zakażenia [Scheinberg 2024 supp]	58
Tabela 28. Charakterystyka wejściowa do badań COMMODORE 2 i COMMODORE 3 - populacja pediatryczna	67
Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności w populacji pediatrycznej	68
Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności krowalimabu w populacji wcześniej stosującej rawulizumab	69
Tabela 31. Ocena bezpieczeństwa w populacji wcześniej stosującej rawulizumab	70
Tabela 32. Charakterystyka wejściowa pacjentów (Roth 2023)	72
Tabela 33. Liczba pacjentów, u których poziom LDH osiągnął $\leq 1,5 \times$ GGN (Roth 2020, Roth 2023)	75

Tabela 34. Liczba pacjentów wymagających przetoczenia krwi [Roth 2020, Roth 2023]	75
Tabela 35. Liczba pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja poziomu hemoglobiny [Roth 2020, Roth 2023]	76
Tabela 36. Liczba pacjentów, u których wystąpił przełom hemolityczny (BTH) [Roth 2020, Roth 2023]	77
Tabela 37. Wyniki kwestionariusza FACIT-Fatigue [Roth 2022].....	78
Tabela 38. Wyniki dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [Roth 2022]	78
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane raportowane w częściach 2 i 3 badania COMPOSER [Roth 2020]	80
Tabela 40. Bezpieczeństwo w części 4 badania COMPOSER - data odcięcia danych 29.01.2020 [Roth 2023]	82
Tabela 41. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem od momentu włączenia do badania do daty zakończenia badania (CCOD) 1.11.2021 r.[Roth 2023 supp]	83
Tabela 42. Podsumowanie długoterminowego bezpieczeństwa od początku do CCOD (kliniczna data odcięcia) 1 listopada 2021 r. [Roth 2023]	84
Tabela 43. Zgłaszane przez pacjentów preferencje w 3 domenach - kwestionariusz TSQM-9 [Kulasekararaj 2023]	88
Tabela 44. Działania niepożądane zgłoszone związku ze stosowaniem krowalimabu	96
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 27.09.2024	108
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 27.09.2024	108
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 27.09.2024	108
Tabela 48. Kwestionariusz oceny jakości badań jednoramiennych w skali NICE	108
Tabela 49. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2	109
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Roth-2020 COMPOSER.....	112
Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Roth-2020 COMPOSER.....	113
Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Roth 2024.....	116
Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Roth 2024.....	117
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy skali NICE: Liu 2023	119
Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy skali NICE: Roth 2020	120
Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy skali NICE: Roth-2023-COMPOSER OLE.....	121
Tabela 57. Charakterystyka badania COMMODORE 1	122
Tabela 58. Charakterystyka badania COMMODORE 2	128
Tabela 59. Charakterystyka badania COMMODORE 3	133
Tabela 60. Charakterystyka badania COMPOSER.....	137
Tabela 61. Publikacje włączone do przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów.....	145
Tabela 62. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów	147

17. Spis rysunków

Rysunek 1. PRISMA - identyfikacja badań z przeszukiwanych baz medycznych.....	18
Rysunek 2 Schemat przebiegu badania COMMODORE 2 [Roth 2024 supp].....	27
Rysunek 3. Przepływ pacjentów w badaniu COMMODORE 2 [Roth 2024 supp]	29
Rysunek 4. Schemat dawkowania krowalimabu zależny od masy ciała w badaniu COMMODORE 3 (Protocol Amendment Version 5).....	40
Rysunek 5. Projekt badania COMMODORE 3 (Protocol Amendment Version 5).	41
Rysunek 6. Schemat badania wraz z przepływem chorych w badaniu COMMODORE 3 (Liu 2023 supp).	43
Rysunek 7. Średnie wyniki FACIT-Fatigue w badaniu COMMODORE 3 (Liu 2023 supp).....	46
Rysunek 8. Schemat przebiegu badania COMMODORE 1 [Scheinberg 2024 supp]	49
Rysunek 9. Schemat badania wraz z przepływem chorych w badaniu [Scheinberg 2024 supp]	51
Rysunek 10. Procent pacjentów z utrzymaną kontrolą aktywności hemolizy ($LDH \leq 1,5$ GGN) w okresie trwania badania [Scheinberg 2024]	53
Rysunek 11. Średnia wartość LDH względem wartości normalnej (oznaczona jako „1”) u pacjentów w ramionach CROV i ECU w okresie trwania badania COMMODORE 1 [Scheinberg 2024 supp]	53
Rysunek 12. Odsetek pacjentów stosujących CROV, przyjmujących lek samodzielnie (lub poprzez opiekuna) w ośrodku (on site) lub poza ośrodkiem (off site) lub u których podanie wykonała osoba z personelu medycznego [Scheinberg 2024 supp]	56
	
Rysunek 23. Iloraz szans dot. częstości raportowania zdarzeń niepożądanych w populacji zbiorczej	66
Rysunek 24. Schemat badania COMPOSER (Roth 2023 supp).....	72
Rysunek 25. Poziom LDH w populacji części 4 ramienia A (nieleczeni C5i) [Roth 2023 supp]	74
Rysunek 26. Poziom LDH w populacji części 4 ramienia B (zmiana na CROV) [Roth 2023 supp]	74
Rysunek 27. Zmiany w stopniu uszkodzenia nerek w populacji pacjentów z badań COMMODORE 1, 2 i 3 [Soldati 2024].....	87

18. Bibliografia

1. 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345).
2. AOTMiT 2016, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016.
3. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024.
4. Scheinberg, P., et al., *Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Am J Hematol, 2024. **99**(9): p. 1757-1767.
5. Roth, A., et al., *Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition*. Am J Hematol, 2024. **99**(9): p. 1768-1777.
6. Liu, H., et al., *89 Bi-functional C5 antibody-fusion protein (LP-005) with potential best-in-class bioactivity for complement inhibition*. Immunobiology, 2023. **228**(5).
7. Roth, A., et al., *The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Blood, 2020. **135**(12): p. 912-920.
8. Roth, A., et al., *Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term results from the phase I/II COMPOSER trial*. Eur J Haematol, 2023. **111**(2): p. 300-310.
9. Panse, J., et al., *Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Eculizumab: Results from the Phase III Randomized COMMODORE 2 and COMMODORE 1 Trials*. Blood, 2023. **142**: p. 4090.
10. Röth A., G.H., Brodsky A., et al., *Phase III Randomized COMMODORE 2 Trial: 2-Year Efficacy and Safety of Crovalimab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Naive to Complement Inhibition*. Am J Hematol. 2024 Sep;99(9):1768-1777. doi: 10.1002/ajh.27412. Epub 2024 Jun 17. PMID: 38884175..
11. Krowalimab NMA Report, *Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, w ramach którego wykonano porównanie pośrednie krowalimabu z ekulizumabem i rawulizumabem - dostarczony przez Zleceniodawcę*.
12. Piasky® EPAR., *Piasky® Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/006061/0000*.
13. Röth, A., et al., *P831: Patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with crovalimab: results from the COMPOSER trial*. Hemasphere, 2022. **6**(Suppl).
14. Soldati, R., et al., *WCN24-828 PHASE 3 COMMODORE trials of crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): impact on kidney function*. Kidney International Reports, 2024. **9**(4): p. S527.

15. Kulasekararaj, A., et al., *Patient Preferences and Treatment Satisfaction in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Approved C5 Inhibitors in the Phase III Randomized COMMODORE 1 and COMMODORE 2 Trials*. *Blood*, 2023. **142**: p. 5628.
16. Piasky® ChPL., *Charakterystyka Produktu Leczniczego Piasky®* (data dostępu: 9.10.2024 r.).
17. Piasky® FDA., *Highlights of prescribing information for PIASKY®*.
18. Röth, A., et al., *Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH): Pooled Results From the Phase 3 COMMODORE Studies*. *Eur J Haematol*, 2025. **114**(2): p. 373-382.