

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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

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

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	3
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. DEFINICJA POPULACJI DOCELOWEJ	9
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA	9
2.3. KLASYFIKACJA	11
2.4. ROZPOZNANIE	11
2.5. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIA	13
2.6. EPIDEMIOLOGIA	17
2.7. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE / WYTYCZNE KLINICZNE	19
2.8. NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA	41
3. INTERWENCJA – KROWALIMAB (PIASKY).....	42
3.1. DAWKOWANIE	43
3.2. SPOSÓB PODANIA LEKU PIASKY.....	43
3.3. REKOMENDACJE REFUNDACYJNE DLA LEKU PIASKY	45
3.3.1. Rekomendacje Prezesa AOTMiT	45
3.3.2. Rekomendacje organizacji zagranicznych.....	45
3.4. UZASADNIENIE GRUPY LIMITOWEJ DLA KROWALIMABU	46
4. DOBÓR KOMPARATORA	47
5. EFEKTY ZDROWOTNE	49
6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW	52
7. PROJEKT PROPONOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO	53
8. SPIS TABEL	75
9. BIBLIOGRAFIA.....	76

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>
CSi	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	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	

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

CEL

Celem niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest ocena zasadności finansowania leku Piasky (krowalimab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) u pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych jak i wcześniej leczonych inhibitorami C5 (C5i). Analiza obejmuje zdefiniowanie docelowej populacji pacjentów, przedstawienie mechanizmów choroby, a także porównanie leku Piasky z dostępnymi terapiami, w szczególności ekulizumabem oraz rawulizumabem, stanowiącymi obecnie standard leczenia PNH.

PROBLEM ZDROWOTNY

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) (ICD-10 D59.5) jest chorobą o charakterze klonalnym, związaną z defektem w syntezie kotwicy glikozylfosfatydilinozytolowej (GPI) oraz brakiem wiązania białek zakotwiczonych w GPI (GPI-AP) w błonach plazmatycznych komórek hematopoetycznych. Prowadzi to do niedokrwistości hemolitycznej, niewydolności szpiku kostnego (BMF), zakrzepicy, a także niewydolności nerek, serca i płuc. Może wystąpić również dystonia mięśni gładkich. Diagnostyka PNH opiera się na identyfikacji klonu komórek z defektem GPI (zmniejszona ekspresja lub całkowity brak) za pomocą cytometrii przepływowej, w co najmniej dwóch liniach komórek krwi. Obecność komórek GPI(-) w jednej linii komórkowej może być wynikiem powstania mutacji na późniejszym etapie różnicowania, co obserwuje się w niektórych przypadkach zespołów mielodysplastycznych (MDS). Obecność nieprawidłowych komórek może być wtedy tymczasowa.

Zachorowalność na PNH szacuje się na około 1,59 do 1,86 przypadków na 100 000 osób [1]. Z danych epidemiologicznych wynika, że około 35% pacjentów leczonych objawowo umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania, a główną przyczyną zgonów są powikłania zakrzepowo-zatorowe wynikające przede wszystkim z przewlekłej, niekontrolowanej hemolizy wewnątrznaczyniowej.

Zgodnie z Danymi NFZ [2] w roku 2022 było leczonych w sumie 64 pacjentów, a w 2023 ok. 75 pacjentów (rozpoczęcie refundacji rawulizumabu – istnieje możliwość podwójnego raportowania nr PESEL między refundowanymi substancjami w Programie Lekowym B.96 w ramach zmiany leczenia z terapii ekulizumabem na rawulizumab, dlatego dokładna liczebność pacjentów leczonych w roku 2023 nie jest pewna). W pierwszym półroczu (do czerwca) 2024 r. zareportowano leczenie 79 pacjentów, z których 14 pacjentów stosowało ekulizumab, a sumarycznie, do czerwca 2024 roku 65 pacjentów leczono, za pomocą rawulizumabu.

OPIS INTERWENCJI

Krowalimab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy immunoglobulin G1 (IgG1), wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego, które w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się ze składową 5 (C5) układu dopełniacza, hamując jej podział na C5a i C5b i zapobiegając w ten sposób tworzeniu kompleksu atakującego błonę (MAC). Krowalimab powoduje zahamowanie końcowej aktywacji dopełniacza. U pacjentów z PNH krowalimab hamuje hemolizę wewnątrznaczyniową zależną od końcowej aktywacji dopełniacza.

Podanie leku Piasky prowadzi do skutecznego kontrolowania hemolizy, co przekłada się na redukcję ryzyka powikłań zakrzepowych oraz poprawę jakości życia pacjentów z PNH. Wykazano, że dzięki terapii opartej na tym leku, stanowczo zmniejsza się zapotrzebowanie na przetaczanie krwi (uniknięcie przetoczeń u 51% pacjentów, redukcja całkowitej liczby przetoczeń o 64,8%), ogranicza się występowanie przełomu hemolitycznego, a także minimalizuje powikłania związane z przewlekłą hemolizą, co jest kluczowe w terapii PNH. Lek ten przyczynia się również do zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowych, które są jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie pacjentów oraz do zmniejszenia odczuwanego zmęczenia przez pacjentów. Dzięki podskórnemu wstrzykiwaniu, jego zastosowanie może znacząco poprawić jakość życia pacjentów poprzez umożliwienie im przeprowadzenia iniekcji leku bez konieczności wizyty w szpitalu. Wykazano również poprawę parametrów jakości życia, takich jak zmęczenie i osłabienie. W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej C5i w PNH zalecany schemat dawkowania obejmuje pojedynczą dawkę nasycającą, podawaną w infuzji dożylniej, po której podaje się 4 dodatkowe dawki nasycające podawane co tydzień we wstrzyknięciu podskórnym (w dniu 2., 8., 15. oraz 22.). Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się w dniu 29., a kolejne co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkowanie uzależnione jest od masy ciała pacjenta. W sytuacji pacjenta leczonego wcześniej innymi C5i, u którego następuje zmiana metody leczenia na krowalimab, pierwszą dożylną dawkę nasycającą należy podać w terminie kolejnego zaplanowanego podania inhibitora układu dopełniacza.

DOBÓR KOMPARATORA

Na podstawie obecnej sytuacji refundacyjnej oraz treści odnalezionych wytycznych, jako komparatory dla produktu leczniczego Piasky przyjęto ekulizumab oraz rawulizumab. Ekulizumab (Soliris, Bekemv) jest stosowany zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)” i stanowi on obecną opiekę standardową. Schemat leczenia u pacjentów składa się z 4-tygodniowej fazy nasycającej, po której następuje faza terapii podtrzymującej, przy czym wielkość podawanej dawki dostosowywana jest do masy ciała pacjenta. Mechanizm działania inhibitorów C5 polega na precyzyjnym wiązaniu białka C5, kluczowego elementu układu dopełniacza, co blokuje jego rozpad na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając wytwarzaniu kompleksu atakującego błonę (C5b-9). Jednocześnie inhibitory C5 nie zakłócają wczesnych etapów aktywacji układu dopełniacza, co pozwala na zachowanie zdolności do opsonizacji patogenów i eliminacji kompleksów immunologicznych. Zarówno ekulizumab jak i rawulizumab podaje się dożylnie. Analiza porównawcza z tymi lekami, wskazuje na potencjalne korzyści kliniczne i ekonomiczne stosowania leku Piasky. Lek wymieniany jest w aktualnych wytycznych klinicznych, zarówno krajowych, jak i międzynarodowych, dotyczących leczenia PNH. Lek podawany jest co 4 tygodnie, ekulizumab natomiast co 2 tygodnie. W związku z tym może być uznany za odpowiednią alternatywę terapeutyczną.

DODATKOWA KORZYŚĆ KLINICZNA I SPOŁECZNA PŁYNĄCA Z WPROWADZENIA LEKU PIASKY DO REFUNDACJI

W ciągu ostatnich dwóch dekad leczenie PNH uległo znaczącej poprawie, zwiększając skuteczność terapii, a także jakość oraz długość życia pacjentów. Pomimo tego nadal występują istotne wyzwania w terapii, szczególnie w odniesieniu do pacjentów z rzadkim polimorfizmem białka C5

(R885H polymorphism), u których stosowanie ekulizumabu i rawulizumabu jest nieskuteczne. Krowalimab, który wykazał skuteczność w tej populacji, stanowi nową opcję terapeutyczną. Dodatkowo krowalimab wyróżnia się podskórną formą podania, co w przeciwieństwie do ekulizumabu i rawulizumabu podawanych dożylnie, może być stosowany przez pacjentów w domu, minimalizując konieczność wizyt w placówkach medycznych, oszczędzając przez to czas i pokrywane koszty. Dzięki temu terapia ta oferuje większą swobodę i komfort pacjentom oraz redukuje obciążenie systemu opieki zdrowotnej, w szczególności uwzględniając fakt nawarstwiania się potencjalnych obciążeń związanych z dożywotnim podawaniem leków podawanych dożylnie. W ramach badań klinicznych również chorzy wskazali, iż preferują stosowanie krowalimabu względem ekulizumabu.

ISTOTNE KLINICZNE EFEKTY ZDROWOTNE

Jako punkty końcowe brane pod uwagę w niniejszej analizie wyznaczono:

- + unikanie przetoczeń;
- + normalizację aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- + częstość występowania przełomu hemolitycznego;
- + stabilizację stężenia hemoglobiny (Hb);
- + zmianę stężenia wolnej Hb;
- + zmianę częstości konieczności przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek;
- + duże zdarzenia naczyniowe;
- + jakość życia;
- + profil bezpieczeństwa.

RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW WŁĄCZANYCH DO ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Wyszukiwano 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.

Wnioski z analizy potwierdzają zasadność finansowania leku Piasky w leczeniu PNH, z uwagi na jego korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa, co przekłada się na potencjalne oszczędności dla systemu ochrony zdrowia oraz lepsze wyniki zdrowotne u pacjentów.

1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (ang. population, intervention, comparator, outcome, study), zaprezentowanie obecnych zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń, dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Piasky w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, których masa ciała wynosi 40 kg i więcej, z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH):

- + u pacjentów z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby;
- + u pacjentów, którzy są stabilni klinicznie po leczeniu inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy,

którzy spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego Programu Lekowego B.96.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja populacji docelowej

Populację docelową stanowi populacja zarejestrowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Piasky, tj. pacjenci dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi, których masa ciała wynosi 40 kg i więcej, z nocną napadową hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH):

- + pacjenci z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby,
- + pacjenci stabilni klinicznie po leczeniu inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy,

jednocześnie zdefiniowaną przez kryteria kwalifikacji i kryteria wyłączenia z wnioskowanego Programu Lekowego B.96.

2.2. Etiologia i patogeneza

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) (ICD-10 D59.5) jest chorobą o charakterze klonalnym, związaną z defektem w syntezie kotwicy glikozylfosfatydylinozytolowej (GPI-AP, ang. anchored proteins) oraz brakiem wiązania białek zakotwiczonych w GPI-AP w błonach plazmatycznych komórek hematopoetycznych. Klon PNH wywodzi się z komórki macierzystej z nabytą mutacją, najczęściej dezaktywującą gen *PIGA* (phosphatidylinositol glycan class A) na krótkim ramieniu chromosomu X. Bardzo rzadko za rozwój choroby odpowiada mutacja genów na innych chromosomach. Gen *PIGA* koduje podjednostkę enzymu początkowego szlaku syntezy GPI-AP, od której zależy ekspresja na błonie komórkowej wielu ważnych białek. Do najważniejszych białek GPI-AP należą białka błonowe CD55 (czynnik przyspieszający rozkład (DAF, ang. decay-accelerating factor)) i CD59 (błonowy inhibitor lizy reaktywnej (MIRL, membrane inhibitor of reactive lysis)), które są inhibitorami układu dopełniacza [1].

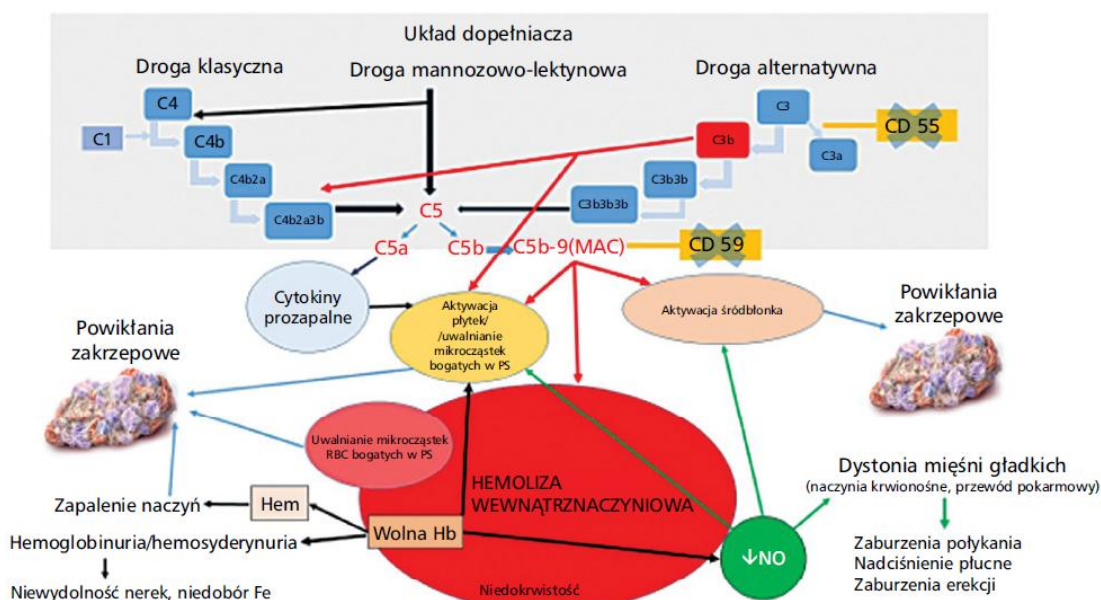
CD55 (DAF) przyspiesza rozkład konwertaz C3, dzięki czemu ogranicza opsonizację krwinek przez składową C3b i jej pochodne (C3d) oraz niszczenie pozanaczyniowe krwinek.

CD59 (MIRL) blokuje generację C5b-C8, czyli tak zwanego kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. membrane attack complex), ograniczając hemolizę wewnątrznaczyniową [3].

Wzrost ilości klonów zawierających mutację w genie *PIGA* może być związany z klonalną selekcją komórek hematopoetycznych, w wyniku której komórki bez GPI-AP nadmiernie proliferują w porównaniu z komórkami posiadającymi prawidłową wersję genu. Wykazano również, że klon GPI(-) jest bardziej odporny na działanie limfocytów T oraz komórek NK (ang. natural killer cells). W tych komórkach również rzadziej występuje apoptoza [1]. W innym modelu klon PNH wypiera prawidłowe komórki krwiotwórcze dzięki zwiększonej mobilności. Istnieje również prawdopodobieństwo, że to sama cząsteczka GPI jest celem ataku autoimmunologicznego, ponieważ u pacjentów z PNH zidentyfikowano GPI-reaktywne limfocyty CD8+ [3].

PNH objawia się niedokrwistością hemolityczną, niewydolnością szpiku kostnego (BMF, ang. bone marrow failure), zakrzepicą, a także niewydolnością nerek, serca i płuc. Do objawów należy również dystonia mięśni gładkich [1].

Przyczyną hemolizy jest brak lub niedobór na powierzchni erytrocytów inhibitorów układu dopełniacza (CD55 i CD59) wywołany zaburzoną syntezą GPI, co prowadzi do ciągłej aktywacji dopełniacza drogą alternatywną (CAP, ang. complement alternative pathway) na erytrocytach. W patofizjologię powikłań zaangażowane są również płytki krwi, granulocyty i śródbłónki naczyń, których aktywacja przez układ dopełniacza pośrednio i bezpośrednio nasila wywołany hemolizą stan nadkrzepliwości [3].



MAC — kompleks atakujący błonę; PS — fosfatydyloseryna; Hb —hemoglobina; Fe — żelazo; NO — tlenek azotu; RBC — krwinka czerwona (erytrocyt); Hem - hemoliza

Rysunek 1 Patofizjologia powikłań obserwowanych w nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) — wybrane skutki niekontrolowanej aktywacji układu dopełniacza; [2]

Wyjątkowa podatność erytrocytów z defektem PNH na hemolizę indukowaną układem dopełniacza wynika z tego, że nie mają one na powierzchni innych czynników kontrolujących aktywność układu dopełniacza, takich jak bezpośrednio związany z błoną komórkową CD46 (MCP, ang. membrane cofactor protein), które chroniłyby komórkę przy deficycie CD55 i CD59. Podłożem większości objawów i powikłań PNH jest hemoliza wewnątrznacyniowa, ale również aktywacja płytek, granulocytów i komórek śródbłónki naczyniowego [3].

2.3. Klasyfikacja

Klasyfikacja PNH zaproponowana przez Międzynarodową Grupę Zainteresowań PNH (ang. International PNH Interest Group) opiera się na obecności objawów klinicznych oraz dowodach laboratoryjnych na hemolizę lub zakrzepicę, objawach niewydolności szpiku kostnego takich jak anemia aplastyczna (AA), zespoły mielodysplastyczne (MDS), oraz analizie cytometrycznej rozmiaru klonu komórek dotkniętych defektem GPI [1].

Wyróżnia się trzy postacie kliniczne PNH:

- 1) Klasyczną, charakteryzującą się dużą populacją komórek z defektem GPI-AP (najczęściej >50% granulocytów), z aktywną hemolizą wewnątrznaczyniową oraz występowaniem epizodów hemoglobinurii. Niedokrwistości hemolitycznej może towarzyszyć cytopenia, najczęściej bez cech dysplazji w szpiku kostnym [3]. Brak istotnych objawów niewydolności szpiku kostnego. W morfologii krwi obwodowej liczba leukocytów i płytek krwi jest zazwyczaj prawidłowa. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy i stężenie bilirubiny mogą być podwyższone [1].
- 2) Niewydolność szpiku kostnego z towarzyszącym klonem komórek GPI(-) na poziomie 10-50% (PNH aplastyczna) [1]. W tej postaci występuje mniejsze nasilenie hemolizy, a objawy wynikają głównie z cytopenii wtórnych do choroby podstawowej: anemii aplastycznej (AA, aplastic anemia) lub zespołu mielodysplastycznego (MDS, myelodysplastic syndrome) [3]. Występuje również leukopenia i/lub małopłytkowość [1].
- 3) Subkliniczna postać PNH, która przebiega bez jawnej klinicznie hemolizy. Zawartość klonów zazwyczaj nie przekracza 25%, najczęściej jest to wartość poniżej 1% komórek. W przypadku tej postaci obserwuje się systematyczne zwiększanie się odsetka komórek pozbawionych GPI i pojawienie się cech istotnej klinicznie hemolizy charakterystycznej dla postaci klasycznej. Możliwy jest też zanik klonu szczególnie w przypadku, gdy do mutacji genu *PIGA* dochodzi w komórkach o ograniczonych możliwościach do samoodtworzenia, na przykład jednostkach tworzących kolonię (CFU, ang. colony-forming unit) [3].

2.4. Rozpoznanie

Diagnostykę w kierunku PNH kieruje się pacjentów, u których stwierdza się:

- + hemolizę i ujemny wynik bezpośredni testu antyglobulinowego (BTA), którym mogą towarzyszyć: hemoglobinuria lub hemosyderynuria, neutropenia lub małopłytkowość, niewydolność nerek, zmęczenie, duszność, bóle jamy brzusznej, dysfagia, zaburzenia erekcji, zakrzepica żylna lub tętnicza;
- + dysfunkcję szpiku kostnego (hipoplazję szpiku, MDS, niewyjaśnionymi cytopeniami), której towarzyszą cechy hemolizy, niedobór żelaza, oporność na leczenie, niewyjaśniona zakrzepica oraz przesiewowo wszystkich pacjentów z AA;
- + niewyjaśnioną zakrzepicę tętniczą lub żylną w przypadku młodego wieku chorego i/lub nietypowej lokalizacji (żyły wątrobowe — zespół Budda-Chiariego, inne naczynia

wewnątrzbrzuszne, naczynia/zatoki mózgowe, żyły skórne), którym może towarzyszyć hemoliza, cytopenia lub nieadekwatna odpowiedź na terapię przeciwnkrzepliwą.

Wczesne wykrycie defektu PNH jest kluczowe dla leczenia i prognozy przebiegu choroby jednak z powodu różnorodności objawów klinicznych diagnoza jest często opóźniona. Cytometria przepływowa jest złotym standardem stosowanym w diagnostyce i monitorowaniu PNH. Zastosowanie najnowszych zaleceń Międzynarodowego Towarzystwa Cytometrii Klinicznej oraz Europejskiego Towarzystwa Analiz Komórek umożliwia nie tylko wykrycie klonu komórek z defektem GPI w każdej z 3 typów PNH, ale także identyfikację nawet niewielkiej liczby komórek o fenotypie PNH u pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego. Wysoka czułość testów jest szczególnie ważna, ponieważ u ponad 40% pacjentów skierowanych na badania zgodnie z powyższymi zaleceniami wykrywa się 1% lub mniej komórek GPI(-) [1].

Diagnostyka PNH opiera się na identyfikacji klonu komórek z defektem GPI (zmniejszona ekspresja lub całkowity brak) w co najmniej dwóch liniach komórek krwi. Obecność klonu GPI(-) w jednej linii komórkowej może być wynikiem powstania mutacji na późniejszym etapie różnicowania, co obserwuje się w niektórych przypadkach MDS. Obecność nieprawidłowych komórek może być wtedy tymczasowa [1].

Wysoka czułość tej techniki umożliwia identyfikację klonu erytrocytów PNH na poziomie 0,01% oraz wykrycie nieprawidłowej subpopulacji neutrofilów stanowiącej zaledwie 0,05–0,1% wśród wszystkich komórek tego szeregu. Ze względu na wielkość deficytu w zakresie białek GPI, erytrocyty, neutrofile oraz monocyty podzielić można na trzy typy:

- + typ I — komórki wykazujące prawidłową ekspresję białek;
- + typ II — komórki z częściowym niedoborem białek GPI;
- + typ III — komórki całkowicie pozbawione białek GPI.

Fizjologicznie, we krwi obwodowej powinny być obecne jedynie komórki typu I. Badanie pod kątem obecności klonu PNH przeprowadza się na próbce krwi obwodowej pobranej na kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA). Choć brak białek GPI na erytrocytach można wykryć nawet po kilkunastu dniach przechowywania próbki krwi w temperaturze 4 do 8°C, to testy na obecność białek GPI w neutrofilach i monocytach należy przeprowadzić w ciągu 8 godzin (w przypadku wykrywania defektu antygenów powierzchniowych), ewentualnie w ciągu 48 godzin (dla analizy FLAER, ang. Fluorescein-labeled proaerolysin). Aerolizyna to toksyna produkowana przez *Aeromonas hydrophila*, która po połączeniu z fluorochromem (Alexa Fluor 488) tworzy odczynnik FLAER, mający powinowactwo do białek GPI, obecnych m.in. na neutrofilach i monocytach. W przypadku niedoboru GPI pojawiają się populacje z różnym stopniem niedoboru, aż do całkowitego braku wiązania FLAER i ekspresji CD157. Alternatywnie, wśród neutrofilów klon PNH można zidentyfikować, stosując kombinację FLAER i CD24, a w przypadku monocytów — FLAER i CD14. W takim przypadku konieczne jest jednak użycie koktajlu złożonego z sześciu przeciwciał lub wykonanie testu w dwóch próbkach, oddzielnie dla neutrofilów i monocytów [3].

W teście wykrywającym GPI(-) na erytrocytach (wyodrębnionych na podstawie ekspresji antygeny CD235a, czyli glikoforyny A), bada się ekspresję antygeny CD59. Prawidłowe erytrocyty zawierają

dużą ilość tej glikoproteiny, co sprawia, że mierzona fluorescencja jest silna i jednolita (komórki typu I). Klon PNH to populacja erytrocytów o zmniejszonej ilości antygenu CD59 lub całkowicie go pozbawiona (erytrocyty odpowiednio typu II i III). Ponieważ podtypy II i III erytrocytów różnią się wrażliwością na dopełniacz, ich długość życia również się różni (10–15 dni dla typu III i 15–120 dni dla typu II). W raporcie z badania należy podać odsetek każdego podtypu erytrocytów, a klon PNH stanowi sumę odsetków erytrocytów typu II i III. Należy także uwzględnić, że wielkość klonu PNH wśród erytrocytów zmniejsza się po transfuzji krwinek czerwonych oraz po epizodzie nasilonej hemolizy. Ze względu na fizjologiczne osłabienie ekspresji niektórych antygenów zależnych od GPI na niektórych subpopulacjach limfocytów oraz biorąc pod uwagę, że część limfocytów to komórki długowieczne, w diagnostyce PNH nie ocenia się wielkości klonu PNH w komórkach układu chłonnego.

Do badania klonu PNH w leukocytach zaleca się stosowanie jednoprobowkowego testu złożonego z pięciu przeciwciał. Najpierw, na podstawie ekspresji antygenów CD45, CD15 i CD64, identyfikuje się populacje neutrofilów (CD45+/CD15+) oraz monocytów (CD45++/CD64++). Następnie ocenia się na obu populacjach ekspresję FLAER i CD157. Prawidłowe neutrofile i monocyty są FLAER+/CD157+. Wielkość klonu PNH w neutrofilach i monocytach podaje się jako sumę komórek typu II i III [3].

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

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

Nie ma potrzeby ponownego testowania, jeśli u pacjenta z niedokrwistością hemolityczną lub zakrzepicą nie wykryto komórek z defektem PNH. Sytuacja jest inna w przypadku pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego; zwłaszcza u tych z rozpoznaniem AA lub MDS, którzy wymagają systematycznego monitorowania pod kątem wystąpienia i rozwoju klonu PNH.

Zaleca się przeprowadzanie testów cytometrycznych co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata po diagnozie, a następnie raz w roku, jeśli u pacjenta nie wykryto klonu GPI(-). Jeśli wykryto komórki z defektem GPI, ponowne testy powinny być wykonywane początkowo co 3 do 6 miesięcy, a jeśli ilość klonów we krwi nie ulega większym zmianom przez 2 lata, częstotliwość testów można zmniejszyć. Jeśli nastąpi znacząca poprawa lub pogorszenie parametrów hematologicznych, można zmodyfikować czas do kolejnego testu. Testy należy również powtarzać u pacjentów z PNH po allogenicznnej transplantacji komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) oraz u pacjentów leczonych inhibitorami układu dopełniacza [1].

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Najpoważniejszym spośród objawów klinicznych PNH jest przewlekła hemoliza w układzie wewnątrznaczyniowym, spowodowana niedoborem białek inhibitorów dopełniacza CD55 i CD59

na erytrocytach (RBC). Kompleks atakujący błonę (MAC) tworzy kanał jonowy, prowadząc do lizy komórek i uwolnienia wolnej hemoglobiny (Hb), która jest toksyczna dla śródbłonka naczyniowego i wykazuje działanie prozapalne. Produktem degradacji Hb jest również toksyczny hem. Usuwanie Hb odbywa się przez wiązanie z haptoglobiną (Hp), natomiast hem jest wiązany przez hemopeksynę (Hx). Po wyczerpaniu zapasów Hp i Hx, utleniona Hb łączy się nieodwracalnie z tlenkiem azotu (NO), tworząc methemoglobinę (metHb). Ponadto, uwalniana w wyniku hemolizy arginaza zmniejsza ilość argininy, która jest niezbędna do regeneracji puli NO w śródbłonku naczyniowym. Obniżenie stężenia NO odpowiada za wzrost napięcia mięśni gładkich naczyń. Niedobór NO koreluje z nasileniem hemolizy i wzrostem aktywności markera hemolizy — dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Nadmiar wolnej Hb jest reabsorbowany w proksymalnych kanalikach nerkowych. Uwalniane tam z Hb żelazo wiąże się z hemosyderyną, która działa toksycznie na nerki, prowadząc do hemosyderynurii. Po wyczerpaniu zdolności do reabsorpcji wolnej Hb dochodzi do hemoglobinurii [3]

Z powodu powstawania kompleksu MAC na erytrocytach i hemolizy, wolna Hb uwalniana jest do osocza i wydalana przez nerki. Długotrwała hemoglobinuria prowadzi do uszkodzenia nerek, w tym zwiększonej skłonności do nawracających infekcji dróg moczowych. Wiązanie NO przez wolną hemoglobinę prowadzi do zmniejszenia zasobów NO we krwi. Niedobór NO najczęściej powoduje dystonię mięśni gładkich przewodu pokarmowego, objawiającą się bólem brzucha i wzdęciami. Dystonia mięśni gładkich naczyń prowadzi także do bólu pleców, bólów głowy, zmęczenia, zaburzeń kurczliwości przetyku, dysfagii oraz zaburzeń erekcji u mężczyzn. Zmniejszone stężenie NO skutkuje również zwężeniem naczyń krwionośnych, co może powodować nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne i mikroembolizm płucny, a także zmiany w przepływie krwi przez narządy miękkie. Wycofanie puli NO wpływa na aktywację płytek krwi i powoduje zwiększenie ekspresji P-selektyny, białka, które również bierze udział w agregacji płytek i może aktywować układ dopełniacza, układ trombina-antytrombina oraz układ fibryny, zwiększając skłonność do zakrzepicy [1].

Chociaż hemoliza wewnątrznacyniowa jest główną przyczyną niedokrwistości hemolitycznej w PNH, podstawowa niedokrwistość może być zaostrowana przez niewydolność szpiku kostnego. W klasycznej PNH występuje znaczna hemoliza wewnątrznacyniowa z umiarkowaną lub ciężką niedokrwistością. W przypadku hemolizy związanej z niewydolnością szpiku kostnego stwierdza się nieprawidłową erytropoezę. Morfologia krwi wykazuje spadek liczby retikulocytów we krwi obwodowej, małopłytkowość i leukopenię [1].

Z powodu suboptymalnej inhibicji C5 i/lub stanów nasilających aktywację dopełniacza, takich jak infekcje, zapalenie, operacje czy ciąża, które mogą prowadzić do zwiększonej aktywacji dopełniacza, wystąpić może przełom hemolityczny charakteryzujący się nawrotem hemolizy wewnątrznacyniowej i ponownym pojawieniem się klasycznych objawów PNH. Ponadto, heterogenne odpowiedzi hematologiczne mogą być związane z takimi czynnikami, jak współistniejąca anemia aplastyczna (AA), częsta hemoliza zewnątrznacyniowa zależna od C3 lub rzadkie występowanie specyficznej mutacji w genie C5, która uniemożliwia ekulizumabowi wiązanie się z białkiem C5 [1].

Inhibicja C5 prowadząca do hemolizy zewnątrznaczyniowej występuje, ponieważ powiększony klon PNH z niedoborem CD55 zostaje opsonizowany fragmentami C3 i przetrwa dzięki blokadzie C5, co skutkuje dalszą potrzebą transfuzji w tej populacji pacjentów. Dlatego inhibicja kaskady dopełniacza na wcześniejszym etapie jest racjonalną strategią poprawy wyników leczenia ukierunkowanego na końcowy dopełniacz, co doprowadziło do opracowania kilku cząsteczek hamujących proksymalny składnik dopełniacza C3. Oprócz inhibitorów C3 (C3i), pojawiają się również strategie inhibicji proksymalnego dopełniacza z użyciem terapii anty-czynnik D oraz anty-czynnik B [1].

Mechanizm niewydolności szpiku kostnego w przebiegu PNH nie jest jeszcze dobrze poznany, jednak podejrzewa się udział autoimmunologii oraz aktywację komórek T i NK skierowaną przeciwko prawidłowym komórkom macierzystym. Może to być związane ze zwiększoną ekspresją cząsteczek klasy II antygenów leukocytarnego człowieka (HLA) na hematopoetycznych komórkach macierzystych (HSCs) u pacjentów z PNH. Silne powiązanie PNH z allelami i haplotypami HLA, które są znane z inicjowania odpowiedzi immunologicznej, może sugerować autoimmunologiczną patogenezę PNH. W anemii aplastycznej aktywacja komórek immunokompetentnych prowadzi do uszkodzenia tkanek na skutek nadmiernego wydzielania limfokin, zwłaszcza czynnika martwicy nowotworów (TNF) i interferonu-gamma (IFN- γ). W klasycznym typie hemolitycznym PNH nie zidentyfikowano przyczyn autoimmunologicznych. Co więcej, w ostatnich badaniach nad profilem cytokin nie wykazano trwałego wzrostu poziomów TNF i IFN- γ w hemolitycznym typie PNH, co zdaje się podważać autoimmunologiczną etiologię PNH. Jednocześnie, zaburzenie równowagi chemokin i cytokin u pacjentów z PNH było silnie związane z apoptozą HSC. Zmniejszona apoptoza może zatem być głównym czynnikiem selekcji dla defektywnych klonów komórek hematopoetycznych w PNH [1].

Niewydolność szpiku kostnego może występować niezależnie lub poprzedzać mutację genu *PIGA* i wraz z nią przyczyniać się do klonalnej dominacji defektywnych HSCs u pacjentów z PNH. W przebiegu PNH, niewydolność szpiku kostnego o różnym nasileniu stwierdza się u prawie wszystkich pacjentów. W klasycznej postaci PNH, około 30% do 40% pacjentów rozwija AA, MDS lub nawet ostrą białaczkę szpikową w ciągu 10 lat obserwacji. W AA, analiza cytometryczna wykazuje mały klon komórek PNH (<1% u około 70% pacjentów), a około 50% do 60% pacjentów rozwija subkliniczną PNH. Około 20% pacjentów z MDS również może rozwinąć subkliniczną PNH. Pojawienie się defektywnego klonu komórek i objawów PNH może również być późnym powikłaniem terapii globuliną antytymocytarną lub cyklosporyną [1].

Objawy zakrzepicy są częste podczas początkowej diagnozy pacjentów z PNH. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe są diagnozowane u około 29% do 44% pacjentów co najmniej raz w przebiegu choroby, a przed wprowadzeniem leczenia ekulizumabem były zgłaszane jako główna przyczyna zgonów w około 22% do 67% przypadków. Wskaźnik zakrzepicy w PNH jest jednak prawdopodobnie niedoszacowany. Badania z wykorzystaniem czułych technik obrazowania pozwalają na wykrycie nieprawidłowości sugerujących wcześniejszą subkliniczną zakrzepicę w różnych narządach wewnętrznych, w tym w płucach. Ryzyko zakrzepowo-zatorowe wzrasta wraz ze wzrostem klonu granulocytów PNH GPI(-) powyżej 50% do 60% oraz wraz ze zwiększeniem hemolizy. Zakrzepica była również zgłaszana u pacjentów z małym klonem neutrofilii PNH [1].

Patofizjologia zakrzepicy związanej z PNH jest złożona. Zakłada się, że mechanizm zakrzepicy jest mediowany przez aktywowany układ dopełniacza w połączeniu z układem krzepnięcia, aktywacją płytek, hemolizą spowodowaną aktywacją dopełniacza, powstawaniem wolnej hemoglobiny, wyczerpaniem NO, zwiększonym poziomem rozpuszczalnego receptora aktywatora plazminogenu urokinazy, aktywacją śródbłonna naczyniowego i zaburzonym układem fibrynolitycznym, a także aktywowanymi mediatorami stanu zapalnego [1].

Ze względu na złożony patomechanizm powikłań zakrzepowych, PNH uważana jest za jedną z najbardziej podstępnych form nabytej trombofilii. Przed wprowadzeniem terapii ekulizumabem zakrzepica była najczęstszą przyczyną zgonów w PNH (40–67%), a skumulowana częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych w ciągu 8–10 lat wynosiła 23–30% [1]. Zakrzepica w PNH może dotyczyć zarówno naczyń żylnych, jak i tętniczych, i może przebiegać subklinicznie w praktycznie każdej lokalizacji, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym, naczyniach wieńcowych oraz krążeniu płucnym. Najczęstszymi klinicznie jawnymi lokalizacjami są naczynia wewnątrzbrzuszne (żyły wątrobowe, żyła wrotna, naczynia krezkowe i trzewne) oraz krążenie mózgowe (szczególnie zatoka strzałkowa). Opisywano również przypadki zakrzepicy naczyń skórnych. Ryzyko rozwoju zakrzepicy istnieje nawet przy niewielkim klonie PNH (nieprzekraczającym 10%) i niskim poziomie hemolizy, ale znacznie wzrasta przy klonie z defektem GPI obejmującym ponad 50% granulocytów i aktywnej hemolizie z wartością LDH powyżej 1,5x górnej granicy normy (GGN). Z tego powodu w diagnostyce trombofilii należy uwzględnić PNH, szczególnie w przypadkach nietypowej lokalizacji zakrzepicy, podwyższonej wartości LDH lub cytopenii.

Złożona patofizjologia powikłań zakrzepowo-zatorowych w PNH wynika głównie z interakcji między układem dopełniacza a kaskadą krzepnięcia, hemolizą wewnątrznacyniową indukowaną niekontrolowaną aktywacją dopełniacza, aktywacją płytek krwi, granulocytów i śródbłonna, obniżoną dostępnością NO, uwalnianiem mediatorów prozapalnych oraz zaburzeniami w układzie fibrynolizy. W wyniku hemolizy z erytrocytów uwalniają się mikrocząstki błonowe bogate w fosfatydyloserynę (PS). Hem działa prozapalnie, a powstałe w wyniku jego przemian toksyczne rodniki żelaza uszkadzają błony lipidowe. Wolna Hb powoduje aktywację oraz dysfunkcję śródbłonna naczyniowego: uwalnianie mikrocząstek, dużych multimerów czynnika von Willebranda (vWF), czynnika VIII, czynnika tkankowego (TF), a także hamuje aktywność metaloproteiny rozkładającej multimer vWF (ADAMTS13). Wolna Hb i niedobór NO nasilają adhezję i agregację płytek krwi. Gromadzenie się kompleksów MAC na powierzchni płytek prowadzi do ich aktywacji, wywołując uwalnianie mikrocząstek bogatych w PS, utratę asymetrii błony oraz zwiększoną ekspresję białek związanych z aktywacją. Aktywowane płytki powodują uwalnianie z neutrofilii proteaz serynowych i nukleosomów, które synergistycznie aktywują czynnik X. Przewlekłe pobudzanie alternatywnej drogi dopełniacza (przez P-selektynę) oraz inicjacja klasycznej drogi aktywacji dopełniacza, poprzez pochodzący z płytek siarczan chondroityny, mogą podtrzymywać błędne koło i nasilać zjawiska prokoagulacyjne. Niedobór NO, poza wpływem na płytki krwi i efektem wazokonstrykcyjnym, nasila proliferację śródbłonna, zwiększa ekspresję P-selektyny oraz stabilizuje skrzep przez aktywację czynnika XIII.

Na stan prozakrzepowy w PNH wpływa również niedobór innych cząsteczek, których ekspresja zależy od GPI: CD87 — receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (u-PAR),

proteiny 3 (PR3), inhibitora szlaku zależnego od czynnika tkankowego (TFPI) oraz siarczany heparanu. Obniżona ekspresja siarczany heparanu i TFPI (oba GPI-AP) wynika również ze zwiększonej w PNH aktywności cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 (IL-1) oraz czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Siarczan heparanu pośredniczy w wiązaniu antytrombiny do komórek śródbłonna, a TFPI jest jedynym fizjologicznym inhibitorem początkowego etapu krzepnięcia. Zaburzenia układu u-PAR osłabiają fibrynolizę, a obniżona ekspresja PR3 zależna od CD177 (GPI-AP) ogranicza regulację aktywacji płytek krwi indukowanej trombiną.

Ważnym czynnikiem prozakrzepowym w PNH, niezależnym od hemolizy, ale zależnym od niekontrolowanej aktywacji dopełniacza, jest wspomniany stan prozapalny, wynikający z uwalniania składnika C5a w wyniku rozkładu C5. Działanie prozapalne odbywa się za pośrednictwem cytokin IL-6, IL-8 i TNF- α , które oddziałują na śródbłonek naczyń, monocyty i granulocyty, prowadząc do tworzenia kompleksów NET, zwiększenia ekspresji TF oraz inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI).

Większość powyższych zaburzeń prowadzi do zwiększonej generacji trombiny, która z kolei ma zdolność rozkładu składników C3 i C5 dopełniacza bez udziału konwertaz, stanowiąc de facto czwartą drogę aktywacji dopełniacza. Zjawisko błędnego koła mogłoby wyjaśniać obserwowane nasilanie się zakrzepicy oraz występowanie kolejnych powikłań zakrzepowo-zatorowych po pierwszym incydencie, mimo stosowania terapii przeciwkrzepliwej, jeśli nie stosuje się leczenia hamującego dopełniacz.

Przewlekła choroba nerek (CKD) rozwija się wskutek toksycznego działania hemosyderyny, hemosyderynury, hemoglobinurii, powikłań zakrzepowych w naczyniach nerkowych oraz zmniejszonego przepływu nerkowego spowodowanego zwiększonym napięciem mięśniówki naczyń. U pacjentów nieleczonych ekulizumabem, CKD była przyczyną przedwczesnego zgonu (8–18%), przy zapadalności ocenianej na 64%, natomiast terapia hamująca dopełniacz daje szansę na poprawę funkcji nerek.

Nadciśnienie płucne w PNH wywołują dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, zwiększone napięcie mięśni gładkich oraz zatorowość płucna wtórna do ekspozycji na wolną Hb i zmniejszony dostęp do NO. Terapia blokująca C5 umożliwia w ciągu kilku tygodni obniżenie napięcia wazomotorycznego i stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz zmniejszenie duszności.

Spośród objawów obniżających jakość życia pacjentów z PNH, a jednocześnie wskazujących na wysoką aktywność choroby, najczęściej zgłaszane są zmęczenie (80%), bóle głowy (63%), zaburzenia erekcji (38% mężczyzn), bóle jamy brzusznej oraz zaburzenia połykania [3].

2.6. Epidemiologia

Ze względu na rzadkość występowania i różnorodność, badania dotyczące częstości występowania i zapadalności na PNH w Europie są nieliczne. Ponadto, ponieważ PNH często pozostaje niezdiagnozowana u wielu osób z powodu rzadkości tej choroby lub z powodu współistniejących schorzeń, które mogą maskować diagnozę, zgłaszane wskaźniki mogą być niedoszacowane [4].

Zachorowalność na PNH szacuje się na około 1,59 do 1,86 przypadków na 100 000 osób. Choroba ta dotyka równie często mężczyzn i kobiety, z największą zapadalnością między 30. a 45. rokiem życia [1]. Choroba jest rzadka i często błędnie diagnozowana u dzieci, które stanowią około 5-10% zgłoszonych przypadków PNH [4]. Dane epidemiologiczne pokazują, że choroba jest bardziej powszechna w Azji (np. w Japonii, Korei i Chinach) niż w krajach zachodnich, ale pacjenci z Stanów Zjednoczonych i Europy są bardziej narażeni na zakrzepicę (około 30%–40%) niż pacjenci pochodzenia azjatyckiego (około 10%–15%). Szacuje się, że forma monoklonalna choroby jest 1500 razy częstsza niż forma biklonalna [1].

Z danych epidemiologicznych wynika, że około 35% pacjentów leczonych objawowo umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania, a główną przyczyną zgonów są powikłania zakrzepowo-zatorowe wynikające przede wszystkim z przewlekłej, niekontrolowanej hemolizy wewnątrznaczyniowej [3].

Objawy kliniczne i obciążenie chorobą PNH różnią się znacznie między pacjentami i są silnie uzależnione od proporcji komórek z niedoborem białek związanych z obecnością komórek z brakiem glikozylfosfatydyloinozytolu (GPI-AP) lub wielkość klonu.

W ciągu ostatniej dekady, wskaźniki przeżycia pacjentów z PNH dramatycznie poprawiły się o co najmniej 75% dzięki zatwierdzeniu pierwszego inhibitora końcowego składnika dopełniacza C5, ekulizumabu. Oprócz skuteczności w wydłużaniu ogólnego przeżycia, wykazano, że ekulizumab zmniejsza lub eliminuje potrzebę transfuzji krwi, poprzez ograniczenie hemolizy i jej powikłań, zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy oraz poprawę anemii i jakości życia u znacznej liczby pacjentów.

W Polsce nie jest prowadzony rejestr chorych na PNH. Znana jest liczebność chorych leczonych w Programie Lekowym B.96. Zgodnie z Danymi NFZ [2] w roku 2022 było leczonych w sumie 64 pacjentów, a w 2023 ok. 75 pacjentów (rozpoczęcie refundacji rawulizumabu – istnieje możliwość podwójnego raportowania nr PESEL między refundowanymi substancjami w Programie Lekowym B.96 w ramach zmiany leczenia z terapii ekulizumabem na rawulizumab, dlatego dokładna liczebność pacjentów leczonych w roku 2023 nie jest pewna). W pierwszym półroczu (do czerwca) 2024 r. zareportowano leczenie 79 pacjentów, z których 14 pacjentów stosowało ekulizumab, a sumarycznie, do czerwca 2024 roku leczono, 65 pacjentów za pomocą rawulizumabu.

2.7. Aktualne postępowanie medyczne / Wytyczne kliniczne

W opracowaniu wykorzystano publikacje wydane po roku 2020, ze względu na niedawną rejestrację krowalimabu w leczeniu PNH (luty 2024 w Chinach, kwiecień 2024 w Japonii, czerwiec 2024 w USA, oraz sierpień 2024 w Unii Europejskiej).

Sama diagnoza PNH nie jest bezpośrednim wskazaniem do leczenia. U pacjentów z subkliniczną postacią PNH, tj. z niskim procentowym udziałem klonu PNH oraz bez objawów hemolizy aktywne leczenie nie jest wymagane. Zalecane jest natomiast regularne monitorowanie takich pacjentów pod kątem objawów hemolizy oraz ewentualnej ekspansji klonu PNH (Goh 2024 [5], DGHO 2024[6], Bodo 2023 [4]).

W przypadku pacjentów z PNH oraz współwystępującymi chorobami szpiku, takimi jak AA lub MDS, należy w pierwszej kolejności skupić się na leczeniu podlegającej choroby szpiku (Piekarska 2020 [3], Szlendak 2022 [1][4][5][7]).

We wszystkich wytycznych przedstawionych w tabeli 1 terapia ekulizumabem jest uznawana za standard opieki w leczeniu klasycznej postaci PNH, to jest u chorych z wysokim procentowym udziałem klonu PNH, prowadzącym do wysokiej aktywności hemolitycznej oraz zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [1][3][4][5][7]. Analogicznie w późniejszych wytycznych klinicznych jako element standardu opieki wskazuje się rawulizumab.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię ekulizumabem, należy rozważyć zwiększenie dawki [1][3][4][5][6]), skrócenie odstępu pomiędzy dawkami ([1][3][4][5][6]) lub zmianę na leczenie innym inhibitorem C5 - rawulizumabem ([4][5][6]), krowalimabem [6] lub inhibitorami C3 - pegcetakoplanem ([3][4][5][6]).

W wytycznych DGHO 2024 [6] podkreśla się wyróżniające cechy substancji krowalimab względem pozostałych inhibitorów C5. Przede wszystkim technologia SMART-Ig pozwala na utrzymanie prawidłowego stężenia cząsteczki pomimo przyjmowania niższych dawek przez pacjenta. Dodatkowo krowalimab łączy się z innym epitopem białka C5, co pozwala leczenie również chorych z rzadką mutacją – u których stwierdzono, iż ekulizumab i rawulizumab nie są skuteczne. Z perspektywy społecznej w wytycznych przedstawia się również przewagę krowalimabu polegającą na możliwości samodzielnego podawania leku przez pacjentów w ramach fazy leczenia podtrzymującego.

Allo-HSCT jest jedyną możliwością całkowitego wyleczenia PNH ([1][3][4][5][6]). Jednak ze względu na wysoką śmiertelność oraz ryzyko powikłań, takich jak choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, ang. Graft-Versus-Host Disease) jest on zalecany jako pierwszoliniowa terapia tylko u pacjentów z PNH oraz współwystępującymi chorobami szpiku ([1][3][4][5][6]). Zwraca się jednak uwagę na zasadność allo-HSCT w przypadku braku dostępu do ekulizumabu [3].

W zależności od objawów leczenie wspomagające może obejmować: suplementację żelaza, witaminy B12, kwasu foliowego, przetoczenie koncentratu czerwonych krwinek, podanie sterydów, erytropoetyny lub darbopoetyny, terapię antykoagulacyjną oraz terapię immunosupresyjną ([1][3][5][6]).

U ciężarnych pacjentek z PNH występuje podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy oraz wyższa śmiertelność matek i dzieci ([3][5][6]). Nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań nad zastosowaniem ekulizumabu w ciąży, jednak badania obserwacyjne wskazują na jego bezpieczeństwo dla matki i dziecka zarówno w czasie ciąży jak i karmienia piersią ([3][5][6]). Nie odnaleziono również doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu lub pegcetakoplanu u kobiet w ciąży [6].

Przy leczeniu inhibitorami układu dopełniacza rekomendowane jest wykonanie szczepienia przeciwko meningokokom ([1][3][4][5][6]). Większość wytycznych zaleca wykonanie szczepienia na 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii ([1][3][4][5]), jednak w niemieckich wytycznych [6] zwraca się uwagę na możliwość zwiększenia aktywności hemolitycznej w konsekwencji szczepienia i sugeruje szczepienie dopiero po podaniu pierwszej dawki ekulizumabu. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie krowalimabem u pacjenta, który nie został zaszczepiony, wymagana szczepionkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, a pacjenci powinni otrzymywać profilaktycznie antybiotyki od momentu rozpoczęcia stosowania krowalimabu do 2 tygodni po szczepieniu. ([1][3][6]).

W wytycznych wspomina się o nowych substancjach w leczeniu PNH będących w trakcie badań klinicznych, takich jak: krowalimab, cemdisiran (ALN-CC5), nomakopan, AMY-101, polizemab (REN3918), danikopan, iptakopan (LNP023), kowersyna (rVA576), BCX9930, tesidolumab (LFG316), zilukoplan i wermikopan ([1][3][4][5]). Część wytycznych została jednak opublikowana przed datą rejestracji krowalimabu.

Konsensus ekspertów dotyczący postępowania w przypadku BTH u pacjentów z PNH leczonych inhibitorami układu dopełniacza opracował klasyfikację nasilenia BTH w zależności od spadku stężenia hemoglobiny, objawów klinicznych oraz statusu stanu nasilającego aktywację dopełniacza (complement-amplifying condition, CAC), a także zaproponował odpowiednie strategie modyfikacji dawkowania leków w zależności od typu inhibitora (C3 vs C5). W przypadku ciężkiego BTH rekomendowano m.in. skrócenie odstępu pomiędzy dawkami lub dodanie inhibitora działającego na inny etap szlaku aktywacji układu dopełniacza [17].

Szczegółowe zalecenia zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia PNH

Źródło	Zalecenia
DGHO 2024 [7], Niemcy	<pre> graph TD A[nocna napadowa hemoglobinuria] --> B[hemolityczna] A --> C[aplastyczna] C --> D[wytuczne dla anemii aplastycznej] B --> E[bezobjawowa] B --> F[objawowa klasyczna] E --> G[w&w] G --> H[terapia wspomagająca] H --> I[rozważenie profilaktyki antykoagulacyjnej**] F --> J[przełom hemolityczny] F --> K[przewlekła hemoliza] F --> L[choroba zakrzepowo-zatorowa*] J --> M[terapia wspomagająca] K --> N[terapia wspomagająca] L --> O[terapia wspomagająca] O --> P[und profilaktyka antykoagulacyjna] K --> Q[Pierwotne hamowanie dopełniacza proksymalnego Iptacopan, Pegcetacoplan] L --> Q J --> R[Pierwotne hamowanie dopełniacza końcowego Eculizumab, Ravulizumab, Krowalimab] Q --> S[klinicznie istotna hemoliza pozanacyniowa ****] R --> S S --> T[Przejdzie na proksymalną lub łączoną inhibicję dopełniacza*** Iptacopan, Pegcetacoplan lub Danicopan plus inhibitor C5****] </pre> Zalecenia niemieckiej rady DGHO dotyczące obrazu klinicznego, diagnostyki oraz leczenia PNH. *Zatorowość żylna lub wcześniejsza zatorowość żylna lub zwiększone ryzyko. W przypadku wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego jako pierwszego objawu PNH konieczne jest natychmiastowe przerwanie hemolizy wewnątrznaczyniowej (IVH). Zgodnie z aktualnymi danymi, najskuteczniej można to osiągnąć, podając skuteczny inhibitor dopełniacza końcowego (np. rawulizumab), ponieważ trombina może bezpośrednio aktywować C3 i C5, a plazmina również aktywuje C5, co sprawia, że szybka blokada C5 jest przydatna

***Decyzje dotyczące wyboru terapii pierwszego rzutu, a także zmiany terapii z inhibitora końcowego na proksymalny inhibitor dopełniacza są często trudne i mylące. Podobnie, baza dowodowa dla takiego wyboru jest często niewystarczająca, a powikłania podczas leczenia rozszerzonym zakresem inhibitorów dopełniacza nie stały się łatwiejsze. Autorzy wytycznych zalecają zatem czterogodniową wirtualną konferencję online na temat PNH, chorób niewydolności szpiku kostnego i niedokrwistości aplastycznej.

****Danicopan jest licencjonowany wyłącznie jako lek uzupełniający do Ekulizumabu lub Rawulizumabu.

Terapia wspomagająca – rekomendowana dla pacjentów z klasyczną postacią PNH. Dla pacjentów z PHN oraz współistniejącą AA, zalecane jest stosowanie wytycznych dla AA.

Wytyczne ogólne:

- + Rekomendowane są przetoczenia koncentratów czerwonych krwinek (koncentraty czerwonych krwinek przemysłowych nie są zalecane).
- + Zalecane jest podawanie kwasu foliowego (1-5 mg/dzień doustnie) oraz witaminy B12 (w przypadku niedoboru) w związku z nasileniem erytropoezy (mechanizm kompensacyjny przy hemolizie).
- + W przypadku niedoboru żelaza, rekomenduje się jego doustną suplementację, wraz z kontrolą parametrów magazynowania żelaza (ferrytyna, wysycenie transferyny żelazem, pomiar zawartości hemoglobiny w retikulocytach). Należy unikać dożylnego podawania żelaza u pacjentów nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza, w związku z możliwością wywołania przełomu hemolitycznego. Terapia inhibitorami układu dopełniacza zapobiega przewlekłej utracie żelaza spowodowanej hemoglobinurią lub hemosiderinurią poprzez zmniejszenie hemolizy wewnątrznaczyniowej, w związku z czym suplementacja żelaza powinna być kontrolowana, aby nie dopuścić do jego nadmiaru.
- + W przypadku infekcji bakteryjnych zalecane jest wczesne rozpoczęcie leczenia antybiotykami. Brak postępowania w infekcji bakteryjnej może prowadzić do zaostrzenia PNH w postaci przełomu hemolitycznego oraz do wystąpienia powikłań choroby.
- + Podkreśla się również istotę prawidłowego nawodnienia w celu zmniejszenia ryzyka utraty stabilności aktywności hemolitycznej

Terapia antykoagulacyjna

Jeśli wystąpiła zakrzepica, zaleca się długoterminowe lub dożywotne leczenie antykoagulantami. Pomimo skutecznej terapii antykoagulantami, występuje ryzyko nawrotu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w związku z czym leczenie inhibitorami układu dopełniacza będzie rekomendowane dla większości pacjentów. U tych pacjentów można odstąpić od terapii antykoagulantami po wdrożeniu inhibitorów układu dopełniacza.

Terapia inhibitorami układu dopełniacza pomimo skutecznego leczenia antykoagulantami powinna zostać rozważona u pacjentów z PNH, u których występują dłuższe okresy ograniczonej mobilności, w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy.

Leczenie zakrzepic atypowych, takich jak синдром Budd-Chiari powinno się odbywać w specjalistycznych placówkach. Jeśli to konieczne, należy zastosować lokalną lub systemową trombolizę oraz wdrożyć terapię inhibitorami układu dopełniacza.

Terapia antykoagulantami powinna być wprowadzona profilaktycznie u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie inhibitorami układu dopełniacza.

Zarówno kumaryny, jak i heparyny mogą być stosowane profilaktycznie i leczniczo. Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (ang. direct oral anticoagulant inhibitors, DOAC) wykazują się podobną efektywnością do powyższych podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów układu dopełniacza, jednak dostępnych jest niewiele doniesień na ten temat.

Terapia immunosupresyjna

Terapia immunosupresyjna nie powinna być jedyną metodą leczenia aktywności hemolitycznej.

W przypadku AA, przed rozpoczęciem leczenia ATG (ang. anti-thymocyte globulin), powinno się rozważyć możliwość odstąpienia od terapii inhibitorami układu dopełniacza. Przy aplazji zazwyczaj nie występują wskazania do terapii inhibitorami układu dopełniacza (brak lub niski procent retikulocytów/erytrocytów)

pozbawionych GPI). Jeśli procent retikulocytów/erytrocytów PNH jest znaczący, można kontynuować terapię inhibitorami układu dopełniacza i nie odnaleziono dowodów na jej obniżoną skuteczność w tym przypadku.

Całkowite wyleczenie – jedyną możliwością całkowitego wyleczenia PNH jest procedura allo-HSCT. Wskazaniem do allo-HSCT w PNH jest współistnienie ciężkiej AA, jeśli stopień jej zaawansowania, zgodnie z wytycznymi dla tej jednostki chorobowej, wymaga wykonania przeszczepu.

Powikłania, takie jak wtórna niewydolność szpiku kostnego spełniająca warunki przedstawione w wytycznych dla AA, progresja MDS lub ostrej białaczki, oraz nawracające powikłania zakrzepowo-zatorowe pomimo profilaktyki przeciwzakrzepowej lub leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem, mogą być wskazaniem do allo-HSCT. Allo-HSCT wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań oraz śmiertelnością spowodowaną wysokim odsetkiem odrzuceń przeszczepów, w szczególności przy standardowym kondycjonowaniu, powikłaniach z powodu zakażeń oraz GvDH (długoterminowa przeżywalność wynosi 50-60%).

Terapia lekowa – Jeśli istnieje taka możliwość, zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni pacjenci z PNH powinni być rekrutowani do badań klinicznych. Samo wykrycie klonu PNH nie stanowi wskazania do terapii. Niski procent klonu PNH jest często wykrywany u pacjentów z AA. Wskazaniem do terapii inhibitorami układu dopełniacza jest istotna klinicznie aktywność hemolityczna, która najczęściej występuje u pacjentów z wysokim procentowym udziałem klonu PNH.

Przy leczeniu inhibitorami układu dopełniacza wymagane jest szczepienie przeciwko meningokokom. Aktualnie rekomendowane jest wykonanie szczepienia przeciw meningokokom dopiero po pierwszym podaniu ekulizumabu lub rawulizumabu, ponieważ szczepienie to może zwiększyć aktywność hemolityczną aż do wywołania przełomu hemolitycznego i ciężkiej zakrzepicy.

Można profilaktycznie podawać antybiotyki do czasu szczepienia.

Podczas terapii ekulizumabem lub rawulizumabem zaleca się regularne wykonywanie morfologii krwi oraz kontrolę liczby retikulocytów, parametrów aktywności hemolitycznej (szczególnie LDH oraz bilirubiny), parametrów magazynowania żelaza (szczególnie ferrytyny), procentowego udziału klonu PNH, poziomu kwasu foliowego oraz witaminy B12, a także kontrolę hemolizy zewnątrzkrwiny (test Coombsa).

Jednoczesne podawanie HIG (ang. hyperimmune globulin) oraz inhibitorów układu dopełniacza C5 prowadzi do hiperkatabolizmu ekulizumabu i rawulizumabu, co może prowadzić do obniżenia ich poziomu w organizmie, a w konsekwencji do przełomu hemolitycznego. Zaleca się ścisłe monitorowanie takich pacjentów lub podanie dodatkowej dawki inhibitorów układu dopełniacza.

Inhibicja C5 z zastosowaniem ekulizumabu lub rawulizumabu

Krowalimab:

Przeciwciała C5, które podwyższa punkt izoelektryczny kompleksu immunologicznego, co powoduje zwiększony wychwyt przez pinocytozę. Zwiększa to dodatkowo skuteczność usuwania pojedynczej cząsteczki przeciwciała z cząsteczki docelowej o identycznym mechanizmie za pośrednictwem receptora Fc, dzięki czemu znacznie niższy poziom przeciwciał w surowicy pacjenta zapewnia wystarczającą skuteczność. Epitop wiążący krowalimabu różni się od epitopu ekulizumabu i rawulizumabu, dlatego substancję tę stosuje się także w leczeniu hemolizy u pacjentów z PNH, u których występuje rzadki wariant Arg885 w cząsteczce C5.

Dawkowanie krowalimabu zależy od masy ciała pacjenta. Rozróżnia się pacjentów o masie ciała <100 kg i ≥100 kg. Dawkę początkową w tygodniu 1 (1000 mg dla masy ciała <100 kg i 1500 mg dla masy ciała ≥ 100 kg) podaje się dożylnie w ciągu 60 minut w dniu 1. W dniu 2 dawkę 340 mg podaje się podskórnie, a także raz w tygodniu od tygodnia 2 do 4. Od tygodnia 5 pacjenci o masie ciała <100 kg otrzymują dawkę 680 mg, a pacjenci o masie ciała ≥100 kg otrzymują dawkę 1020 mg podskórnie co cztery tygodnie.

Krowalimab został zarejestrowany przez EMA 22.08.2024 r. w stosowaniu u pacjentów z objawową hemolizą i objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby oraz u pacjentów, którzy są stabilni klinicznie po leczeniu inhibitorem dopełniacza C5 przez co najmniej sześć miesięcy.

Krowalimab może być podawany podskórnie w małych objętościach w fazie leczenia podtrzymującego. Pacjenci mogą samodzielnie przyjmować dawki krowalimabu podskórnie. Terapię rozpoczyna się od podania dożylnego. Brak jest dostępnych danych na temat stosowania krowalimabu u kobiet w ciąży.

Podczas zmiany terapii z ekulizumabu i rawulizumabu na krowalimab może dojść do tymczasowego tworzenia kompleksów immunologicznych (DTDC) z powodu różnych epitopów wiążących. Te kompleksy immunologiczne różnią się wielkością, jeśli poprzednie przeciwciała (ekulizumab/rawulizumab) są nadal obecne w szczytowym stężeniu. Po około 1 tygodniu po rozpoczęciu krowalimabu następuje stopniowe zmniejszanie się objawów. Miejscami występowania są głównie zapalenie naczyń skóry i, rzadziej, bóle stawów. W przypadku łagodnych objawów wystarczające jest tymczasowe leczenie kremem do skóry zawierającym sterydy. Zalecane są również ogólnoustrojowe sterydy (prednizolon 20 do 30 mg) w przypadku cięższych objawów.

Ekulizumab:

Ekulizumab jest wskazany w leczeniu klasycznej postaci PNH. Powinien być stosowany przede wszystkim u pacjentów z powikłaniami takimi jak uzależnienie od przetaczania krwi spowodowane wysoką aktywnością hemolityczną, przebyte zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek wywołana przez PNH, bóle brzucha, oraz inne poważne objawy wynikające z PNH.

Terapia ekulizumabem jest terapią długoterminową. U pacjentów, u których występowały wcześniej objawy PNH, rozpoczęcie terapii ekulizumabem może okazać się korzystne ze względu na możliwość redukcji objawów PNH oraz jej powikłań, takich jak dysfunkcja nerek, nadciśnienie płucne, a także możliwość poprawy przeżywalności pacjentów.

Biologiczny okres półtrwania ekulizumabu wynosi 11,3 dnia. Ekulizumab u dzieci i dorosłych od 40 kg m.c. jest podawany w cotygodniowych dawkach 600 mg przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie w dawkach 900 mg co 2 tygodnie (dawka podtrzymująca).

W przypadku wystąpienia objawów przełomu hemolitycznego, należy jak najszybciej podać aktualną dawkę ekulizumabu. Docelowo można skrócić okresy między kolejnymi dawkami do 12 dni lub zwiększyć dawkę do 1200 mg co 14±2 dni.

Rawulizumab:

Rawulizumab został zarejestrowany w 2019 do leczenia hemolizy zarówno u pacjentów z PNH z wysoką aktywnością choroby, jak i u klinicznie stabilnych pacjentów leczonych ekulizumabem przez przynajmniej 6 miesięcy.

Biologiczny okres półtrwania rawulizumabu wynosi 49,7 dnia. Dawka rawulizumabu powinna być dostosowana do masy ciała pacjenta. Po 2 tygodniach po pierwszej dawce (nasycającej) zaleca się podawanie dawek podtrzymujących w schemacie co 8 tygodni.

Rawulizumab wykazuje korzystniejszy profil farmakokinetyczny, a jego stosowanie związane jest z rzadszym występowaniem przełomów hemolitycznych w stosunku do ekulizumabu.

Częstotliwość podawania dawek podtrzymujących rawulizumabu może zostać zwiększona lub zmniejszona o 7 dni, rozpoczynając od drugiej dawki po dawce nasycającej. Powinno to zapobiegać przełomom hemolitycznym mogącym wystąpić pod koniec 8-tygodniowego okresu pomiędzy dawkami. Aktualnie nie ma zaleceń dotyczących możliwości zwiększania dawek leku.

Inhibicja C3:

Jest zalecana pacjentom z PNH, u których zastosowanie inhibitorów układu dopełniacza C5 nie przynosi zadowalających efektów. Pegcetakoplan został zarejestrowany przez EMA w 2021 roku do leczenia pacjentów z PNH, u których występują objawy anemii spowodowane zewnątrznaczyniową hemolizą pomimo co najmniej 3 miesięcznej terapii inhibitorami układu dopełniacza C5. W badaniach klinicznych III fazy zademonstrowano wyższość pegcetakoplanu nad ekulizumabem w kwestii poprawy anemii, zmniejszenia zależności od transfuzji oraz poprawy jakości życia. W przypadku wystąpienia wskazań do przejścia z terapii inhibitorami układu dopełniacza C5 na pegcetakoplan, preparaty są podawane jednocześnie przez 4 tygodnie.

	Przed zmianą na terapię inhibitorami układu dopełniacza C3 wymagane są szczepienia przeciwko: meningokokom (czterowalentna szczepionka przeciwko serotypom A, C, W oraz Y, oraz serotypowi B), pneumokokom (skoniugowana szczepionka PCV-13, a po 6-12 tygodniach dodatkowo szczepionka PPSV-23), oraz Haemophilus influenzae typ B. W porównaniu do terapii inhibitorami układu dopełniacza C5, stosowanie inhibitorów układu dopełniacza C3 może zwiększać dotkliwość klinicznie istotnych przełomów hemolitycznych. <u>Terapia PNH w ciąży:</u> Ciąże u pacjentek z PNH powiązane są z wysoką śmiertelnością wśród matek i dzieci, oraz podwyższonym ryzykiem wystąpienia nietypowych zakrzepic, w związku z czym są zawsze klasyfikowane jako ciążę wysokiego ryzyka. Doniesienia typu opis przypadku wskazują na pozytywne rozwiązanie ciąży przy terapii ekulizumabem oraz brak dowodów na teratogeny wpływ na płód. Zaleca się nieprzerwanie terapii ekulizumabem w przypadku ciąży. Jeśli pacjentka z PNH planuje dzieci, terapię ekulizumabem należy rozważyć indywidualnie, biorąc pod uwagę ryzyko oraz możliwe powikłania. Zwiększenie dawki ekulizumabu do 900 mg tygodniowo może być wymagane u ciężarnych pacjentek z PNH. Nie odnaleziono doniesień na temat zastosowania rawulizumabu oraz pegcetakoplanu w czasie ciąży, w związku z czym nie zaleca się rozpoczynania terapii którymkolwiek z nich w przypadku planowanego zajścia w ciążę.
Goh 2024 [5], Singapur	Wytyczne przedstawiają osiągnięte w drodze konsensusu rekomendacje 9 ekspertów z Singapuru, skupiające się na optymalizacji procesu diagnozowania oraz leczenia PNH subklinicznej, klasycznej, PNH ze współistniejącymi chorobami szpiku kostnego oraz PNH w ciąży. <u>Leczenie w PNH subklinicznej:</u> Subkliniczna postać PNH charakteryzuje się brakiem występowania objawów typowych dla PNH. W porównaniu do klasycznego PNH, postać subkliniczna cechuje się niskim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, w związku z czym aktywne leczenie nie jest wymagane. W takich przypadkach leczenie powinno skupiać się na współistniejących chorobach szpiku kostnego. Należy rozważyć obserwację pacjenta, ze względu na potencjalną progresję choroby. Pacjenci asymptomatyczni z subkliniczną postacią PNH z niskim udziałem klonu PNH i bez objawów hemolizy mogą być monitorowani co 6-12 miesięcy pod względem: (1) objawów hemolizy, współistniejących zaburzeń szpiku kostnego oraz nowo pojawiających się komplikacji, oraz (2) wzrostu procentowego udziału klonów PNH, stwierdzonego za pomocą metody FLAER (ang. Fluorescein-labeled proaerolysin) lub cytometrii przepływowej o wysokiej czułości. [poziom dowodów: nie wskazano; siła rekomendacji: 100% konsensus] Wdrożenie terapii z wykorzystaniem inhibitorów układu dopełniacza nie jest wskazane u pacjentów z subkliniczną postacią PNH. Należy zaproponować odpowiednią terapię ukierunkowaną na leczenie istniejących chorób szpiku oraz ich komplikacji. U pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepicy (np. podczas ciąży) można wdrożyć profilaktykę przeciwzakrzepową. [poziom dowodów: nie wskazano; siła rekomendacji: 100% konsensus] <u>Leczenie w postaci klasycznej PNH:</u> Multidyscyplinarne postępowanie kliniczne ma na celu osiągnięcie kontroli aktywności hemolitycznej z wykorzystaniem inhibitorów białka C5 układu dopełniacza, które stanowią standard opieki medycznej (ang. standard-of-care). W przypadku symptomatycznej anemii, hemoglobinurii, niedoboru żelaza, zakrzepicy, dystonii mięśni gładkich, uszkodzenia nerek oraz/lub współistniejących chorób szpiku kostnego zaleca się spersonalizowane leczenie wspomagające. Inhibitory C5 są wskazane w leczeniu pacjentów z PNH z podwyższoną aktywnością hemolityczną (LDH >1,5 GGN), granulocytarnym klonem PNH >10% oraz co najmniej jednym spełnionym kryterium z poniższych:

	+ występowanie objawów klinicznych wskazujących na wysoką aktywność choroby (osłabienie, zmęczenie, hemoglobinuria), bóle brzucha, duszności, anemia [Hb <10 g/dL], zakrzepica, zaburzenia połykania (dysfagia) i/lub zaburzenia erekcji, niezależnie od historii transfuzji + historia zdarzeń zatorowo-zakrzepowych wynikających z PNH i wymagających zastosowania terapii antykoagulantami + historia regularnych transfuzji spowodowanych hemolizą (przynajmniej 4 przetoczenia czerwonych krwinek w ciągu ostatnich 12 miesięcy) + uszkodzenie narządów spowodowane hemolizą (przewlekła niewydolność nerek lub powtarzające się epizody ostrej niewydolności nerek, ból w klatce piersiowej klasy III lub IV wg New York Heart Association; niewydolność oddechowa lub uzyskanie diagnozy nadciśnienia płucnego; dystonia mięśni gładkich) + ciąża z wysokim ryzykiem zakrzepicy lub historią powikłań ciążowych [poziom dowodów: 2; siła rekomendacji: 100% konsensus] W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię ekulizumabem (uzależnienie od transfuzji spowodowane hemolizą wewnątrznaczyniową lub niepowodzenie w obniżeniu poziomu LDH <1,5 x GGN), lub regularne przełomy hemolityczne w trakcie stosowania ekulizumabu należy rozważyć (1) zwiększenie dawki ekulizumabu, (2) skrócenie czasu pomiędzy infuzjami lub (3) zmianę ekulizumabu na rawulizumab [poziom dowodów: 2; siła rekomendacji: 100% konsensus] Zmianę leczenia z terapii inhibitorem C5 na inhibitor C3 należy rozważyć w przypadku spełnienia któregośkolwiek z poniższych warunków: + wewnątrznaczyniowy przełom hemolityczny podczas stosowania inhibitorów C5 (≥3 miesięcy) + klinicznie istotny przełom hemolityczny z udziałem C3 podczas stosowania inhibitorów C5 (≥3 miesięcy) + nie wywołane przez czynniki zewnętrzne zdarzenie zatorowo-zakrzepowe podczas stosowania inhibitorów C5 + nieuzasadnione silne zmęczenie oraz obniżona jakość życia, pomimo stosowania inhibitorów C5 (≥3 miesięcy) + niewystarczająca odpowiedź na terapię inhibitorem C5 (≥3 miesięcy) (uzależnienie od transfuzji spowodowane hemolizą wewnątrznaczyniową lub niepowodzenie w obniżeniu poziomu LDH <1,5 x GGN) [poziom dowodów: 2; siła rekomendacji: 100% konsensus] Zalecane jest szczepienie przeciwko meningokokom czterowalentną szczepionką zawierającą serotypy A, C, Y i W135, wraz ze szczepieniem przeciwko serotypowi B przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii inhibitorem C5. [poziom dowodów: 2; siła rekomendacji: 100% konsensus] Terapia inhibitorami C5 powinna być stosowana długoterminowo. Można rozważyć przerwanie leczenia w wybranych przypadkach, jeśli nie stwierdzono znaczącej poprawy klinicznej, występuje ciężka niewydolność szpiku kostnego, wystąpią przeciwwskazania do kontynuacji leczenia lub z decyzji pacjenta [poziom dowodów: 2; siła rekomendacji: 100% konsensus] <u>Terapia inhibitorami dopełniacza</u> Inhibitory układu dopełniacza wskazane są w leczeniu klasycznej postaci PNH. Inhibitory C5, ekulizumab oraz rawulizumab zostały zarejestrowane w leczeniu PNH przez amerykańską agencję Food and Drug Administration (FDA) oraz europejską European Medicines Agency (EMA). Rawulizumab jest wskazany w leczeniu PNH u dorosłych i dzieci (≥10 kg) z występującymi objawami hemolizy oraz objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby. Pacjenci ci powinni być klinicznie stabilni po ≥6 miesięcznej wcześniejszej terapii ekulizumabem. Biologiczny okres półtrwania rawulizumabu jest średnio 4 razy dłuższy niż dla ekulizumabu, co daje możliwość 8 tygodniowych przerw pomiędzy dawkami. U pacjentów z granulocytarnym klonem PNH >50% oraz erytrocytarnym >10%, znacząco podwyższonym poziomem LDH, oraz wysoką liczbą retikulocytów korzystne może być zastosowanie terapii ekulizumabem. U pacjentów, u których terapia inhibitorami C5 nie przynosi wystarczających efektów, należy rozważyć przejście na inhibitory C3, np. pegcetakoplan, zarejestrowany przez EMA i FDA w 2021. Wykazano wyższość pegcetakoplanu nad ekulizumabem w kwestii stabilizacji poziomu hemoglobiny, zmniejszenia zależności od przetoczeń krwi, oraz niegorszość pod względem efektów klinicznych i hematologicznych.
--	---

	<u>Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych</u> Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. allogenic stem cell transplantation (allo-HSCT)) pozostaje jedyną metodą całkowitego wyleczenia PNH, jednak jest związany ze znaczącym ryzykiem wystąpienia powikłań oraz wysoką śmiertelnością. Długofalowe powikłania po przeszczepie, takie jak choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GvHD) z dużym prawdopodobieństwem przełożą się na zmniejszoną jakość życia w porównaniu do terapii ekulizumabem. W związku z tym, allo-HSCT nie jest rekomendowany jako pierwszoliniowa terapia i powinien być ograniczony do pacjentów z PNH oraz współistniejącą ciężką niewydolnością szpiku (anemią aplastyczną (AA) lub zespołami mielodysplastycznymi (MDS)). <u>Leczenie antykoagulacyjne</u> U pacjentów z wysokim procentowym udziałem klonu PNH, którzy nie są leczeni inhibitorami układu dopełniacza profilaktyka z użyciem terapii antykoagulantami powinna zostać rozważona w celu redukcji ryzyka zakrzepicy, jeśli nie występują przeciwwskazania takie jak małopłytkowość lub ryzyko krwawień. U takich pacjentów występuje wysokie ryzyko zdarzeń zakrzepowych i śmierci, pomimo terapii antykoagulantami, co podkreśla potrzebę rozpoczęcia terapii ekulizumabem w tej populacji. U pacjentów z PNH z historią zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u których rozpoczęto terapię inhibitorami układu dopełniacza, rekomendowane jest długoterminowe leczenie antykoagulantami (pochodne kumaryny oraz heparyna). Decyzja o zaprzestaniu leczenia antykoagulantami u takich pacjentów musi być podejmowana indywidualnie. Dożywotnie wydłużenie terapii antykoagulantami może zostać rozważone u pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka dla zakrzepicy, oraz u takich z historią zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowych. <u>Leczenie wspomagające</u> W przypadku wystąpienia symptomów anemii oraz hemoglobinurii zaleca się kwas foliowy, witaminę B12 oraz transfuzje czerwonych krwinek. W celu zapobiegnięcia hemoglobinurii i hemosiderinurii wynikających z niedoboru żelaza stosuje się doustną lub pozajelitową suplementację tego pierwiastka. Krótkoterminowo można rozważyć użycie sterydów w epizodach hemolitycznych, jednak długoterminowe stosowanie nie jest zalecane. Znieczulenie (analghezję) można rozważyć w przypadku dystonii mięśni gładkich. <u>Leczenie w PNH ze współistniejącymi chorobami szpiku</u> Korzystne efekty leczenia ekulizumabem u pacjentów z PNH oraz współistniejącą AA lub MDS, bez hemolizy lub zakrzepicy nie zostały dobrze udokumentowane. Podejrzuje się, że pacjenci z AA lub MDS oraz wysokim procentowym udziałem klonu PNH mogą odnosić korzyści z terapii inhibitorami C5. U osób z dominującymi zaburzeniami szpiku kostnego należy rozważyć terapię immunosupresyjną i/lub allo-HSCT. Pacjenci z niskim procentowym udziałem klonu PNH ze współistniejącą niewydolnością szpiku kostnego mogą być monitorowani pod względem wzrastającego udziału procentowego klonu PNH co 6-12 miesięcy, szczególnie gdy występują objawy hemolizy. [poziom dowódów: 2; siła rekomendacji: 100% konsensus] Zastosowanie immunosupresantów lub allo-HSCT należy rozważyć u pacjentów z PNH (nie ciężarnych) oraz współistniejącymi chorobami szpiku kostnego, takimi jak AA lub MDS wysokiego ryzyka, uwzględniając stosunek korzyści do ryzyka. Współistniejącą niewydolność szpiku kostnego można leczyć wg wytycznych dla konkretnych jednostek (AA lub MDS). Dodatkowe leczenie wspomagające może zostać włączone zgodnie z rekomendacjami odnoszącymi się do klasycznej postaci PNH. [poziom dowódów: 2; siła rekomendacji: 100% konsensus] <u>PNH u ciężarnych</u> Ciąża jest powiązana z wysokim ryzykiem wystąpienia zakrzepicy, tym samym zwiększając ryzyko powikłań oraz śmiertelność matek i dzieci. U ciężarnych pacjentek z PNH istnieje wysokie ryzyko poronienia lub przedwczesnego porodu. Nie przeprowadzono żadnych randomizowanych badań kontrolnych w celu ewaluacji zastosowania ekulizumabu lub rawulizumabu u ciężarnych. Na podstawie badań obserwacyjnych, eksperci zalecają, aby ciężarne były leczone ekulizumabem w celu
--	--

zapobiegania ryzyku komplikacji zakrzepowo-zatorowych. Ekulizumab jest zgłaszany jako bezpieczny do stosowania w ciąży, bez niepożądanych efektów zarówno dla matki, jak i dla dziecka.

Leczenie ekulizumabem może być kontynuowane podczas ciąży u pacjentek z PNH, szczególnie przy wysokim ryzyku zakrzepicy. Dawka ekulizumabu może zostać zwiększona w trzecim trymestrze lub w przypadku przełomu hemolitycznego, w zależności od przypadku. Leczenie ekulizumabem może być kontynuowane do minimum 6. tygodnia po porodzie, dalsza kontynuacja może być zależna od lekarza prowadzącego na podstawie oceny przypadku [poziom dowodów: 2; siła rekomendacji: 100% konsensus]

U kobiet ciężarnych z czynnikami ryzyka dla zakrzepicy, związanymi z PNH, oraz bez przeciwwskazań dla antykoagulantów, profilaktycznie lub leczniczo można zastosować antykoagulanty (drobnocząsteczkowa heparyna) i kontynuować do minimum 6. tygodnia po porodzie, na podstawie ocen przypadku [poziom dowodów: 2; siła rekomendacji: 100% konsensus]

Monitoring ciężarnych pacjentek z PNH można wykonywać częściej, w zależności od przypadku, niezależnie od wdrożonego leczenia [poziom dowodów: 5; siła rekomendacji: 100% konsensus]

Nowe terapie w leczeniu PNH

Kilka nowych inhibitorów układu dopełniacza z zastosowaniem w leczeniu PNH jest na różnych etapach badań klinicznych, włączając w to krowalimab, tesidolumab (LFG316), pozelimab, zilucoplan oraz cemdisiran.

Krowalimab jest podawany podskórnie co 4 tygodnie i może być podawany samodzielnie przez pacjenta. Może stanowić opcję dla pacjentów z rzadkimi mutacjami C5, którym leczenie ekulizumabem lub rawulizumabem nie przyniosło korzyści. Wstępne badania wskazują na niegorszość krowalimabu w stosunku do ekulizumabu w kontroli hemolizy i uniezależnieniu od transfuzji oraz jego dobrą tolerancję.

Dodatkowo, różne inhibitory C3 znajdują się w zaawansowanych fazach badań klinicznych, włączając w to iptakopan, danikopan, BCX9930 oraz wemirkopan.

Sugeruje się także jednoczesne zastosowanie inhibitorów C3 oraz C5, w celu uzyskania lepszej kontroli PNH oraz efektywnego zapobiegania zarówno wewnątrz, jak i zewnątrzkrążyniowej hemolizie.

Poziom dowodów wg. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011):

Pytanie	Czy to leczenie przynosi korzyści?	Jakie są często występujące działania niepożądane?	Jakie są rzadko występujące działania niepożądane?
Poziom 1	Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub badań typu N of 1	Przegląd systematyczny badań randomizowanych, przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych zagnieżdżonych w kohorcie, badanie typu N of 1 z udziałem pacjenta, którego dotyczy pytanie lub badanie obserwacyjne o dramatycznym efekcie	Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub badań typu N of 1
Poziom 2	Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne o dramatycznym efekcie	Pojedyncze badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne o dramatycznym efekcie	Badanie randomizowane lub (wyjątkowo) badanie obserwacyjne o dramatycznym efekcie

	Poziom 3 Nierandomizowane badanie Nierandomizowane badanie kohortowe/badanie uzupełniające (nadzór po wypuszczeniu na rynek), jeśli ich ilość jest wystarczająca, aby wykluczyć częste działania niepożądane. W przypadku długoterminowych działań niepożądanych, niezbędny jest odpowiedni czas trwania badań uzupełniających. Poziom 4 Analizy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kliniczno-kontrolne z historyczną grupą kontrolną Poziom 5 Rozumowanie oparte na mechanizmach
Bodo 2023 [4], Europa	Ekspert zrewidowali 50 artykułów, wyłonionych na podstawie systematycznego przeglądu literatury. <u>Klasyczna postać PNH:</u> Terapię inhibitorami C5 zaleca się pacjentom z klasyczną postacią PNH oraz objawami świadczącymi o wysokiej aktywności choroby, z poziomem LDH $\geq 1,5$ GGN, niezależnie od historii transfuzji. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię, dawkowanie oraz częstotliwość podawania leku może zostać zwiększona. Największe korzyści z terapii inhibitorami C5 odniosą pacjenci z wysokim procentowym udziałem klonu PNH (>50% granulocytów PNH), hemolizą wewnątrznaczyniową (LDH $\geq 1,5$ GGN), oraz odpowiednio wysoką rezerwą szpikową (odpowiednia liczba retikulocytów). Podanie inhibitorów C5 zalecane jest nawet kiedy nie występuje anemia oporna na transfuzje. Allo-HSCT jest jedyną możliwością całkowitego wyleczenia, jednak nie jest zalecane jako pierwszoliniowa terapia, jeśli nie występuje niewydolność szpiku kostnego. Allo-HSCT nie jest zalecany dla pacjentów z PNH z powikłaniami zakrzepowymi. W związku z ryzykiem powikłań oraz wysoką śmiertelnością, allo-HSCT zalecane jest tylko pacjentom z PNH, u których profilaktyka przeciwzakrzepowa oraz terapia inhibitorami C5 nie przynosi korzyści, oraz pacjentów ze współistniejącą AA i MDS, z ciężką niewydolnością szpiku. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących terapii ekulizumabem lub rawulizumabem podczas ciąży. Doniesienia typu opisu przypadku wykazały sprzeczne efekty stosowania ekulizumabu podczas ciąży. Ciężarnym pacjentkom z PNH, które nie były wcześniej leczone inhibitorami C5 zalecane jest rozważenie leczenia ekulizumabem w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, po uprzednim indywidualnym rozważeniu przypadku. Terapia inhibitorami C5 powinna być kontynuowana po porodzie w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowym. <u>Leczenie w PNH ze współistniejącymi chorobami szpiku:</u> W przypadku pacjentów z niewydolnością szpiku oraz wysokim procentowym udziałem klonu PNH i wysoką aktywnością hemolityczną, terapia inhibitorami C5 jest zalecana jako standard opieki. W rzadkich przypadkach pogorszenia aktywności hemolitycznej lub wystąpienia zakrzepicy, pacjenci z AA współistniejącą z PNH powinni być leczeni jak pacjenci z klasyczną postacią PNH. U pacjentów z niewydolnością szpiku oraz wysoką aktywnością hemolityczną, u których występują wskazania do allo-HSCT, zaleca się leczenie inhibitorami C5 poprzedzające przeszczep, w celu obniżenia śmiertelności związanej w allo-HSCT. Leczenie w PNH subklinicznej: U pacjentów bezobjawowych terapia inhibitorami układu dopełniacza nie jest zalecana. Pacjenci tacy powinni być monitorowani co 6-12 miesięcy w celu detekcji ewentualnej ekspansji klonu PNH oraz objawów hemolizy. <u>Inhibitory C5:</u> Pacjenci przyjmujący inhibitory C5 mogą być narażeni na infekcje meningokokami, w związku z czym zaleca się wykonanie szczepienia na 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii.

	<u>Ekulizumab</u> W 2007 ekulizumab został zarejestrowany przez EMA w leczeniu PNH u dorosłych i dzieci z klinicznymi objawami hemolizy, świadczącymi o wysokiej aktywności choroby, niezależnie od historii transfuzji. <u>Rawulizumab</u> Rawulizumab jest zalecany w leczeniu PNH u dorosłych oraz dzieci > 10kg masy ciała z klinicznymi objawami hemolizy, świadczącymi o wysokiej aktywności choroby, którzy są klinicznie stabilni po minimum 6 miesiącach leczenia ekulizumabem. Biologiczny okres półtrwania rawulizumabu jest 4-krotnie dłuższy niż w przypadku ekulizumabu, co pozwala na wydłużenie okresu między dawkami do 8 tygodni. Wydłużenie czasu pomiędzy dawkami zmniejsza obciążenie leczeniem pacjentów oraz ich rodzin. Badania kliniczne wykazały niegorszość rawulizumabu w kwestii skuteczności oraz porównywalne bezpieczeństwo w stosunku do ekulizumabu. <u>Inhibitory C3:</u> <u>Pegcetakoplan</u> jest pierwszym inhibitorem C3 zarejestrowanym w Europie. Jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, u których występują objawy anemii pomimo leczenia inhibitorami C5 przez minimum 3 miesiące. Przed rozpoczęciem terapii pegcetakoplanem zalecane jest szczepienie przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> oraz <i>Hemophilus influenzae</i>. Wykazano przewagę pegcetakoplanu nad ekulizumabem w kwestii poprawy poziomu hemoglobiny, zmniejszenia zależności od transfuzji, liczby retikulocytów oraz poziomu LDH. Wykazano niegorszość pegcetakoplanu w stosunku do ekulizumabu w kwestii zapewnienia kontroli aktywności hemolitycznej, w tym hemolizy wewnątrz- i zewnątrzkrążynowej. Opublikowane porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) sugeruje, że terapia pegcetakoplanem może być skuteczniejsza od terapii ekulizumabem lub rawulizumabem u pacjentów z PNH, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza. <u>Konsensus w sprawie zmiany leczenia z terapii inhibitorami C5 na terapię inhibitorami C3:</u> Z terapii ekulizumabem w schemacie dawkowania co 2 tygodnie można zmienić leczenie na terapię rawulizumabem z dawkowaniem co 8 tygodni, bez utraty bezpieczeństwa oraz efektywności leczenia. U pacjentów dobrze reagujących na ekulizumab, przejście na terapię rawulizumabem utrzymuje kontrolę choroby, ze stabilnymi wskaźnikami hematologicznymi i nerkowymi, oraz z zachowaniem bezpieczeństwa. Zaleca się sprawdzenie aktualności szczepienia pacjenta przeciwko meningokokom. U pacjentów, u których wystąpi przełom hemolityczny podczas terapii inhibitorami C5 trwającej co najmniej 3 miesiące zaleca się: + rozważenie uczestnictwa w badaniach klinicznych + w przypadku nawracających farmakokinetycznych* (nie wywołanych czynnikami zewnętrznymi) przełomów hemolitycznych - rozważenie uczestnictwa w badaniach klinicznych lub zwiększenie dawki ekulizumabu do 1200 mg, lub skrócenie czasu pomiędzy kolejnymi dawkami do 10 dni + lub zmianę na terapię rawulizumabem + lub zmianę na terapię pegcetakoplanem + w przypadku rzadko występujących, farmakodynamicznych* (wywołanych przez czynniki zewnętrzne) przełomów hemolitycznych nie zaleca się zmiany terapii, tylko leczenie czynników wywołujących hemolizę [siła rekomendacji: 100% konsensus]
--	---

	U pacjentów z klinicznie istotną hemolizą zewnątrzkrążynową spowodowaną aktywacją C3, którzy byli leczeni inhibitorami C5 przez przynajmniej 3 miesiące, zaleca się rozważenie uczestnictwa w badaniach klinicznych lub zmianę na terapię pegcetakoplanem. [siła rekomendacji: 100% konsensus] Pacjentom, u których wystąpiło nie wywołane przez czynniki zewnętrzne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe podczas stosowania inhibitorów C5 przez najmniej 3 miesiące, zalecane jest rozważenie uczestnictwa w badaniach klinicznych. Jeśli nie występują przeciwwskazania, u takich pacjentów można także rozważyć profilaktykę antykoagulacyjną. Można rozważyć zmianę na leczenie pegcetakoplanem z jednoczesnym włączeniem leków antykoagulacyjnych, szczególnie jeśli u pacjenta wystąpiło zdarzenie zakrzepowo-zatorowe podczas stosowania profilaktyki antykoagulacyjnej. Dodatkowo, u wszystkich pacjentów zaleca się kontrolę markerów zakrzepicy. [siła rekomendacji: 100% konsensus] Pacjentom, u których występuje silne zmęczenie oraz obniżona jakość życia pomimo stosowania terapii inhibitorami C5 przez co najmniej 3 miesiące zaleca się rozważenie uczestnictwa w badaniach klinicznych lub kontrolę markerów aktywności hemolitycznej oraz przejście na terapię pegcetakoplanem. U wszystkich pacjentów należy ocenić poziom hemoglobiny. [siła rekomendacji: 72% konsensus] W przypadku pacjentów z PNH z rzadkimi polimorfizmami białka C5, którzy nie odpowiadają na leczenie inhibitorami C5 zaleca się rozważenie uczestnictwa w badaniach klinicznych lub przejście na terapię pegcetakoplanem. [siła rekomendacji: 100% konsensus] <u>Nowe terapie w leczeniu PNH:</u> Wiele nowych inhibitorów układu dopełniacza z zastosowaniem w leczeniu PNH jest w późnych fazach badań klinicznych, włączając w to leki biopodobne do ekulizumabu, oraz 3 nowe inhibitory C5: krowalimab, LFG316, oraz polizemab (REN3918). Kowersyna (ang. coversin, rVA576) jest inhibitorem C5 z potencjalnym zastosowaniem w terapii pacjentów z PNH, którzy nie reagują na ekulizumab w związku z polimorfizmem w białku C5 układu dopełniacza. Cemdisiran (ALN-CC5) jest N-acetyloglikozaminą skoniugowaną z cząsteczką interferującego RNA nakierowaną na białko C5 układu dopełniacza, w trakcie badań klinicznych, z przeznaczeniem do leczenia PNH. Danikopan jest podawanym doustnie inhibitorem czynnika D, zaprojektowanym w celu kontroli hemolizy wewnątrzkrążynowej oraz zapobiegania hemolizie zewnątrzkrążynowej, kontrolowanej przez białko C3 układu dopełniacza. Trwają badania kliniczne nad zastosowaniem danikopanu u pacjentów z PNH z niewystarczającą odpowiedzią na terapię ekulizumabem, u pacjentów z PNH z objawami hemolizy zewnątrzkrążynowej, oraz jako dodatek do terapii inhibitorami C5. BCX9930 oraz wermikopan są również podawanymi doustnie inhibitorami czynnika D poddawanych aktualnie badaniom klinicznym. Iptakopan (LNP023) jest pierwszym, podawanym doustnie inhibitorem czynnika B, z wykazaną w badaniach klinicznych skutecznością pod kątem redukcji hemolizy zewnątrz- i wewnątrzkrążynowej. <u>Terapia PNH przy współwystępującym COVID-19:</u> Zaleca się rozważenie dołączenia profilaktyki antykoagulacyjnej do terapii inhibitorami C5 u pacjentów z PNH oraz ciężkimi objawami COVID-19, wymagającymi hospitalizacji. Pacjenci z PNH z historią zakrzepicy lub podwyższonych markerów zakrzepicy powinni otrzymywać profilaktykę antykoagulacyjną niezależnie od zakażenia COVID-19. Dane przedkliniczne wskazują na udział układu dopełniacza w reakcji na zakażenie wirusem SARS-CoV-2. W momencie publikacji ekulizumab był wykorzystywany poza rejestrowanymi wskazaniami do leczenia COVID-19. Opublikowane badania sugerują, że pacjenci z PNH mogą wykazywać łagodne objawy COVID-19 pomimo, a potencjalnie dzięki, terapii ekulizumabem.
Szlendak 2022 [1], Poland	Publikacja opisująca postępy w zrozumieniu patofizjologii, diagnozie oraz terapii PNH. Autorzy przeanalizowali 100 publikacji z zakresu postępowania w PNH, w wyniku zebrano informacje dotyczące leczenia PNH. <u>Zalecenia ogólne:</u>

	Terapia inhibitorami układu dopełniacza jest uznawana za standard opieki w klasycznej postaci PNH. W przypadku PNH ze współistniejącą niewydolnością szpiku, leczenie powinno się skupiać w pierwszej kolejności na chorobie szpiku (AA lub MDS). Dla subklinicznej postaci PNH nie określono leczenia będącego standardem opieki. <u>Inhibitory układu dopełniacza – inhibitory C5:</u> <u>Ekulizumab:</u> Diagnoza PNH nie stanowi zalecenia do rozpoczęcia terapii inhibitorami C5. Zaleca się włączać ekulizumab do leczenia u pacjentów z ciężką hemolizą ze wzrastającym poziomem LDH ($\geq 1,5$ GGN) oraz objawami takimi jak: - anemia z poziomem hemoglobiny poniżej 7 g/dl lub poniżej 10 g/dl jeśli pacjent wykazuje objawy sercowo-naczyniowe - zakrzepica spowodowana przez PNH - powikłania wysokiej aktywności hemolitycznej: postępująca niewydolność nerek oraz nadciśnienie płucne objawiające się dusznościami - ból brzucha i/lub dysfagia i/lub zaburzenia erekcji - cięża, szczególnie jeśli występowały wcześniej poronienia lub inne powikłania ciąży. Terapia ekulizumabem zapobiega powikłaniom wynikającym z przewlekłej hemolizy występującej w PNH, takim jak uszkodzenie nerek, nadciśnienie płucne, oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe, które mają największy wpływ na przebieg choroby i śmiertelność. Terapia ekulizumabem jest bezpieczna i dobrze tolerowana, oraz poprawia jakość życia pacjentów. Zależność od przetoczenia lub procentowy udział klonu PNH nie są wskazaniem do leczenia inhibitorami C5. Leczenie ekulizumabem będzie przynosiło największe korzyści u pacjentów z wysokim procentowym udziałem klonu PNH ($>50\%$ granulocytów PNH oraz $>10\%$ erytrocytów PNH), u których występuje wyraźnie podwyższony poziom LDH oraz wysoka liczba retikulocytów. Pacjenci bezobjawowi lub z łagodnymi objawami hemolizy, z pełną morfologią krwi w normie oraz niskim procentowym udziałem ($<30\%$) granulocytów PNH nie wymagają leczenia inhibitorami układu dopełniacza. Nie wykazano korzyści z terapii ekulizumabem u pacjentów z PNH oraz współistniejącą AA lub MDS, ale bez objawów hemolizy lub zakrzepicy. Pacjenci z AA lub MDS, wykazujący wysoki procentowy udział klonu PNH mogą czerpać korzyści z leczenia ekulizumabem. Ekulizumab podawany jest co 7 dni przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie w dawce podtrzymującej 900 mg co 14 dni. Zaleca się skrócenie czasu pomiędzy dawkami (do 12 dni) oraz zwiększenie dawki ekulizumabu w przypadku objawów pogarszającej się hemolizy przed podaniem kolejnej dawki. Głównym ryzykiem związanym z terapią inhibitorami C5 są infekcje. Ekulizumab zwiększa ryzyko zagrażających życiu infekcji <i>Neisseria</i> spp., w tym <i>N. meningitidis</i>. Wszystkim pacjentom leczonym ekulizumabem zaleca się szczepienie przeciwko <i>Neisseria</i> przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii, w wykorzystaniu czterowalentnej szczepionki przeciwko serotypom ACYW135 oraz serogrupie B. Zaleca się powtarzanie szczepienia co 2,5-3 lata. Pomimo braku przeprowadzonych badań, pacjentom leczonym ekulizumabem zaleca się także profilaktyczne przyjmowanie penicyliny. <u>Rawulizumab:</u> Terapia rawulizumabem wykazuje te same korzyści co terapia ekulizumabem, przy podobnym bezpieczeństwie i stopniu tolerancji. Rawulizumab ma 4-krotnie dłuższy biologiczny okres półtrwania i jest podawany w dawkach co 8 tygodni. W badaniach III fazy obie terapie wykazywały równą skuteczność w stabilizacji poziomu hemoglobiny, redukcji/normalizacji poziomu LDH, zapewnienia niezależności od transfuzji, oraz poprawy jakości życia. Nowe inhibitory C5 Krowalimab jest długo działającym przeciwciałem monoklonalnym, które może być samodzielnie aplikowane przez pacjentów. Dla ustabilizowanych pacjentów, z LDH poniżej 1,5x GGN zalecana jest 4-tygodniowa przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami krowalimabu.
--	--

	Inhibitory C5 będące w momencie publikacji w trakcie badań klinicznych to nomakopan, tesidolumab (LFG316), pozelimab, zilukoplan oraz cemdisiran. Badania kliniczne III fazy wskazują na bezpieczeństwo i wysoki poziom tolerancji nomakopanu w długoterminowej terapii pacjentów z PNH. Nomakopan może być podawany samodzielnie przez pacjentów i zapewnia znaczące korzyści terapeutyczne w kwestii uniezależnienia od transfuzji. <u>Nowe terapie w leczeniu PNH:</u> Pegcetakoplan jest inhibitorem C3 zarejestrowanym w leczeniu PNH w 2021 roku. Danikopan jest stosowanym doustnie inhibitorem czynnika D. Iptakopan jest inhibitorem czynnika B. Dla leków tych wykazano dobrą tolerancję oraz znaczącą skuteczność w leczeniu wewnątrz- i zewnątrznaczyniowej hemolizy, zarówno w połączeniu z terapią ekulizumabem, jak i samodzielnie. <u>Terapia wspomagająca:</u> Pacjentom z PNH zalecana jest suplementacja żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12. Pacjenci z PNH mogą wymagać przetoczeń koncentratu czerwonych krwinek. Zalecane jest użycie produktów pozbawionych leukocytów. Pacjentom skierowanym na allo-HSCT zaleca się podawanie napromieniowanych produktów krwiopochodnych. Kortykosteroidy nie wpływają na hemolizę zależną od układu dopełniacza, jednak można stosować prednizon w dawkach 0,3-0,6 mg/kg m.c./dzień w kontroli hemolizy zewnątrznaczyniowej. Długoterminowa terapia nie jest zalecana ze względu na powikłania. U pacjentów z obniżoną erytropoezą korzyści przynoszą wysokie dawki erytropoetyny lub darbepoetyny. Pomimo przewlekłej podwyższonej erytropoetyny oraz czynnika wzrostu granulocytów (ang. granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) (szczególnie u pacjentów z PNH oraz współistniejącą aplazją szpiku), można podawać rekombinowany G-CSF pacjentom z granulocytopenią podczas infekcji. U większości pacjentów z PNH nie występują wskazania do leczenia erytropoetyną lub G-CSF. <u>Terapia antykoagulacyjna:</u> U pacjentów w trakcie terapii ekulizumabem profilaktyka antykoagulacyjna z użyciem warfaryny lub acenokumarolu przynosi niewielkie korzyści i może zwiększać ryzyko krwawień. U pacjentów nieleczonych ekulizumabem zaleca się rozważenie powyższej profilaktyki w przypadku wysokiego procentowego udziału klonu PNH oraz braku przeciwwskazań do terapii. Profilaktyka z wykorzystaniem niskocząsteczkowej heparyny zalecana jest w okresie okołoperacyjnym, podczas okresów unieruchomienia oraz od pierwszego trymestru ciąży aż do porodu. Pacjentom z ostrymi zdarzeniami zakrzepowymi zalecana jest terapia antykoagulantami, a w przypadku klinicznie istotnej zakrzepicy terapia ta powinna być kontynuowana długoterminowo. <u>Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych:</u> Allo-HSCT jest jedyną możliwością całkowitego wyleczenia PNH, jednak jest powiązany z wysokim ryzykiem powikłań oraz śmiertelnością. Nie wszyscy pacjenci otrzymują przeszczep od zgodnego pod względem HLA dawcy, a w jednej trzeciej pacjentów rozwija się ostra oraz przewlekła GvHD. Przeżywalność pacjentów jest znacząco wyższa przy terapii ekulizumabem w porównaniu do allo-HSCT, w związku z czym allo-HSCT jest zalecany tylko pacjentom z ciężką niewydolnością szpiku oraz tym, którzy nie odpowiadają na terapię ekulizumabem lub nie mają do niego dostępu.
--	---

	W erze inhibitorów C5, skuteczność allo-HSCT w leczeniu poważnych powikłań zakrzepowo-zatorowych jest dyskusyjna, w związku z jego dużą toksycznością oraz wysoką śmiertelnością. Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano
Piekarska 2020 [3], Polska	Opracowanie dotyczące aktualnego stanu wiedzy, diagnostyki oraz zaleceń terapeutycznych w PNH Wybór terapii PNH jest zależny od postaci klinicznej choroby oraz nasilenia aktywności hemolitycznej. Przy dominującej niewydolności szpiku bez objawów hemolizy oraz niskim klonie PNH (poniżej 10%) zalecana jest w pierwszej kolejności terapia niewydolności szpiku. W przypadku współwystępowania AA zalecane formy terapii uwzględniają immunosupresję, immunoablację, podawanie analogów erytropoetyny lub allo-HSCT. U pacjentów z niewydolnością szpiku, u których występują objawy wysokiej aktywności hemolitycznej wskazane jest jednoczesne lub sekwencyjne zastosowanie immunoablacji i inhibicji układu dopełniacza. W klasycznej postaci PNH wskazane jest stosowanie terapii inhibitorami układu dopełniacza w celu zapobiegania powikłaniom hemolizy. <u>Procedura allo-HSCT:</u> Allo-HSCT jest jedyną opcją terapeutyczną umożliwiającą wyleczenie PNH. W krajach, w których nie ma dostępu do ekulizumabu allo-HSCT pełni istotną rolę w terapii PNH. Allo-HSCT jest zalecany pacjentom leczonym ekulizumabem w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia niewydolności lub dysplazji szpiku kostnego. Allo-HSCT niesie ze sobą ryzyko wystąpienia ostrej i przewlekłej GvHD. <u>Terapia wspomagająca przy anemii:</u> Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych jest zalecana pacjentom z PNH, u których występują objawy anemii spowodowane brakiem dostępu do ekulizumabu lub niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami układu dopełniacza. Przy przewlekłym pobudzeniu erytropoezy związanym z anemią wskazana jest suplementacja kwasu foliowego, żelaza i witaminy B12. W przypadku współistniejącej przewlekłej choroby nerek można zastosować terapię erytropoetyną. <u>Inhibicja układu dopełniacza C5:</u> <u>Ekulizumab:</u> Według kryteriów polskiego programu lekowego (PL) terapia ekulizumabem jest zalecana pacjentom z PNH, u których procentowy udział klonu PNH przekracza 1% oraz: stężenie LDH przekracza 1,5 GGN oraz występuje przynajmniej jedno z powikłań będących skutkiem wysokiej aktywności hemolitycznej (niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, duże zmęczenie) wystąpi zakrzepica lub inne poważne zdarzenie naczyniowe Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) ekulizumab jest podawany w dawce nasycającej w schemacie cotygodniowym przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie w dawkach podtrzymujących podawanych co 14±2 dni. Jeśli przed podaniem kolejnej dawki dojdzie do wystąpienia przełomu hemolitycznego wskazane jest skrócenie odstępu między dawkami o 1-2 dni lub zwiększenie dawki. Możliwe jest wystąpienie epizodycznych przełomów hemolitycznych wywołanych czynnikami zewnętrznymi przejściowo aktywującymi układ dopełniacza (uraz, infekcja) nie są wskazaniem do zmiany dawkowania.

Ekulizumab zaburza eliminację bakterii otoczkowych z organizmu, zwiększając ryzyko zakażenia tymi bakteriami, w szczególności bakterią *Neisseria meningitidis*. Wedle charakterystyki produktu leczniczego, pacjenci powinni zostać zaszczepieni na przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii ekulizumabem. Wytyczne CDC (Centers for Disease Control and Prevention) zalecają szczepienie 2 dawkami czterowalentnej szczepionki skierowanej przeciwko antygenom serogrupy ACYW135 wykonane w odstępie minimum 2 tygodni oraz 2 dawkami szczepionki MenB-4C (Bexero) w odstępie minimum 4 tygodni lub zamiennie 3 dawkami szczepionki MenB-FHbp (Trumenba) (w schemacie 0, 1-2, 6 lub 0, 6 miesięcy). Wskazane jest również szczepienie przypominające – co 5 lat szczepionką 4-walentną oraz co 2-3 lata szczepionką MenB. W przypadku pacjentów, u których nie podjęto jeszcze terapii inhibitorami układu dopełniacza podanie szczepionki Bexero może wywołać zaostrenie hemolizy. Pacjentom tym zaleca się szczepienie szczepionką 4-walentną przed rozpoczęciem terapii, a następnie podanie Bexero po rozpoczęciu terapii. Jeśli występuje wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii ekulizumabem, należy zastosować lek oraz szczepionkę jednocześnie, przez pierwsze 2 tygodnie podając dodatkowo 250-500mg ciprofloksacyny na dobę. Zaleca się rozważenie szczepień przeciwko *Hemophilus influenzae* oraz *Streptococcus pneumoniae*.

Rawulizumab

Biologiczny okres półtrwania rawulizumabu jest 4-krotnie dłuższy w porównaniu do ekulizumabu, co umożliwia dawkowanie w schemacie 8-tygodniowym. Badania kliniczne wykazały niegorszość rawulizumabu w stosunku do ekulizumabu we wszystkich punktach końcowych oraz rzadsze występowanie przełomów hemolitycznych. W wytycznych wymienia się również inhibitory C5 krowalimab, cemdisiran oraz nomakopan, które są w trakcie badań klinicznych.

Inhibicja układu dopełniacza C3:

Terapia inhibitorami C3 jest zalecana pacjentom z PNH, u których występuje jedynie częściowa odpowiedź na leczenie inhibitorami C5 oraz nasilona hemoliza zewnątrzkrążynowa. Prowadzone są badania kliniczne nad zastosowaniem inhibitorów C3 w terapii PNH, między innymi pegcetakoplanu (APL-2) oraz AMY-101. Podczas terapii inhibitorami C3 wymagane jest szczepienie przeciwko *Hemophilus influenzae* oraz *Streptococcus pneumoniae*.

Profilaktyka antykoagulacyjna:

Profilaktyka pierwotna jest zalecana pacjentom z wysokim procentowym udziałem klonu PNH (>50% granulocytów). Rekomendowane jest użycie warfaryny. W przypadku wystąpienia zakrzepicy u pacjentów z PNH, którzy nie rozpoczęli jeszcze leczenia inhibitorami układu dopełniacza, zalecane jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii w skojarzeniu z antykoagulantami, np. heparyną. Po opanowaniu ostrej fazy zakrzepicy heparynę należy zastąpić antagonistami witaminy K, jednocześnie nie rezygnując z inhibitorów układu dopełniacza. Ze względu na podwyższone ryzyko rozwoju HIT (ang. heparin-induced thrombocytopenia) przedłużenie profilaktycznego podawania heparyny zaleca się jedynie w szczególnych przypadkach, w tym w ciąży. Jeśli zdarzenie zakrzepowo-zatorowe wystąpi podczas terapii ekulizumabem, należy dołączyć leki antykoagulacyjne oraz podać dodatkową dawkę ekulizumabu lub zwiększyć dawkę o 300mg. Ze względu na wysokie ryzyko krwotoków nie zaleca się stosowania trombolizy u pacjentów leczonych ekulizumabem, jeśli nie występuje zdarzenie kliniczne, dla którego jest ona specyficznym wskazaniem. U pacjentów z dobrze kontrolowaną hemolizą można rozważyć rezygnację z profilaktyki antykoagulacyjnej.

Leczenie PNH w ciąży:

W czasie ciąży wzrasta ryzyko pogłębienia anemii oraz wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Zgodnie z ChPL oraz zapisami PL wymagane jest stosowanie

	Zgodnie z ChPL oraz zapisami PL wymagane jest stosowanie antykoncepcji w trakcie terapii ekulizumabem. Kontynuacja stosowania ekulizumabu w czasie ciąży powinna być rozważana indywidualnie. Zalecane jest kontynuowanie terapii u ciężarnych pacjentek z PNH, jeśli procentowy udział klonu PNH przewyższa 20%. Ekulizumab jest bezpieczny dla matki i dziecka w okresie ciąży oraz karmienia piersią. W III trymestrze ciąży niezbędne może okazać się zwiększenie dawki ekulizumabu lub zmniejszenie odstępów między dawkami. W czasie ciąży i porodu rekomendowane jest stosowanie pierwotnej profilaktyki antykoagulacyjnej oraz suplementacji kwasu foliowego i żelaza. W razie konieczności można wykonać przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. W przypadku pacjentek już stosujących profilaktykę przeciwzakrzepową należy zmienić aktualnie stosowane leki na bezpieczne do stosowania w ciąży (heparyna). Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano
Dingli 2024 [17]	Zalecenia opierają się na doświadczeniu klinicznym i opiniach eksperckich. 13-osobowy panel ekspertów wykorzystał zatwierdzoną metodologię (zmodyfikowany panel Delphi RAND / UCLA) w celu wypracowania konsensusu w sprawie sposobu klasyfikacji farmakodynamicznej BTH u pacjentów z PNH leczonych inhibitorami dopełniacza. Lekarze dokonali przeglądu literatury, ocenili ponad 400 scenariuszy postępowania i omówili oceny. <i>Tabela 1 Potencjalne interwencje w zarządzaniu BTH zawarte w formularzach oceny</i> + Zlecenie badań laboratoryjnych* co 2-3 dni + Zlecenie badań laboratoryjnych codziennie + Transfuzja† + Leczenie kortykosteroidami + Rozpoczęcie profilaktycznej antykoagulacji do czasu ustąpienia hemolizy‡ (jeśli pacjent nie jest obecnie leczony przeciwzakrzepowo) + Utrzymanie obecnego schematu dawkowania inhibitora dopełniacza i niepodawanie dodatkowego inhibitora dopełniacza + Skrócenie odstępu między dawkami§ (tj. podanie tej samej dawki wcześniej lub dodanie dodatkowej dawki) + Leczenie inhibitorem dopełniacza o innym mechanizmie działania (dodanie inhibitora C3, jeśli pacjent otrzymuje inhibitor C5; dodanie inhibitora C5, jeśli pacjent otrzymuje inhibitor C3) * Np. hemoglobina, LDH, liczba retikulocytów, bilirubina, poziom dopełniacza (CH50); do ustąpienia hemolizy. † Np. zgodnie z wytycznymi AABB lub wytycznymi instytucjonalnymi. Stosowność transfuzji będzie zależeć od wyjściowego poziomu hemoglobiny pacjenta. Wzięto pod uwagę przeciętnego pacjenta o cechach uwzględnionych w każdym scenariuszu. ‡ Założono brak zakrzepicy, niski poziom D-dimerów (np. < 0,50 mg/l) i brak ciągłego leczenia przeciwzakrzepowego, ponieważ choroba pacjenta jest dobrze kontrolowana za pomocą inhibitora dopełniacza. § Najstosowniej byłoby, gdyby pacjent otrzymał dodatkowe dawki inhibitora dopełniacza, który obecnie przyjmuje. AABB - Association for the Advancement of Blood and Biotherapies; BTH - przełomowa hemoliza; LDH - dehydrogenaza mleczanowa; SOB - duszność; PNH - napadowa nocna hemoglobinuria. W poniższej tabeli oraz na poniższym schemacie przedstawiono zalecenia dotyczące sposobu zarządzania dawkowaniem inhibitorów dopełniacza. Istotne jest, aby zalecenia te były istotne tylko dla pacjentów doświadczających BTH z powodu CAC (przełom farmakodynamiczny), a nie w wyniku niedostatecznego dawkowania, panel ekspertów zaznaczył, iż ma świadomość, że nie zawsze jest możliwe rozróżnienie obu scenariuszy. Zalecenia mają na celu wsparcie zarządzania BTH i są istotne tylko podczas występowania BTH. Zmiany w dawkowaniu leków należy wprowadzać do momentu ustąpienia oznak i/lub objawów hemolizy (tj. pacjenci powinni zostać przestawieni z powrotem na pierwotne leki i dawkowanie po wystąpieniu zdarzenia BTH z powodu CAC). Zalecenia dotyczące sposobu postępowania z dawkowaniem inhibitorów dopełniacza zostały podzielone w oparciu o spadek stężenia hemoglobiny i rodzaj inhibitora dopełniacza. Zdarzają się sytuacje, w których zalecane jest skrócenie odstępów między dawkami u pacjentów przyjmujących końcowy inhibitor dopełniacza. Panel ekspertów ma świadomość, że w przypadku osób przyjmujących rawulizumab skrócenie odstępu między dawkami o więcej niż kilka tygodni jest mało prawdopodobne

ze względu na koszty i ograniczenia ubezpieczeniowe. Co więcej, rawulizumab nie jest dostępny w większości zasobów szpitalnych, a zatem nie jest możliwe jego podanie wielu pacjentom hospitalizowanym. W takich przypadkach dodanie dawki ekulizumabu jest częścią tego zalecenia.

Tabela 2 Konsensus ekspertów w sprawie dawkowania inhibitorów dopełniacza

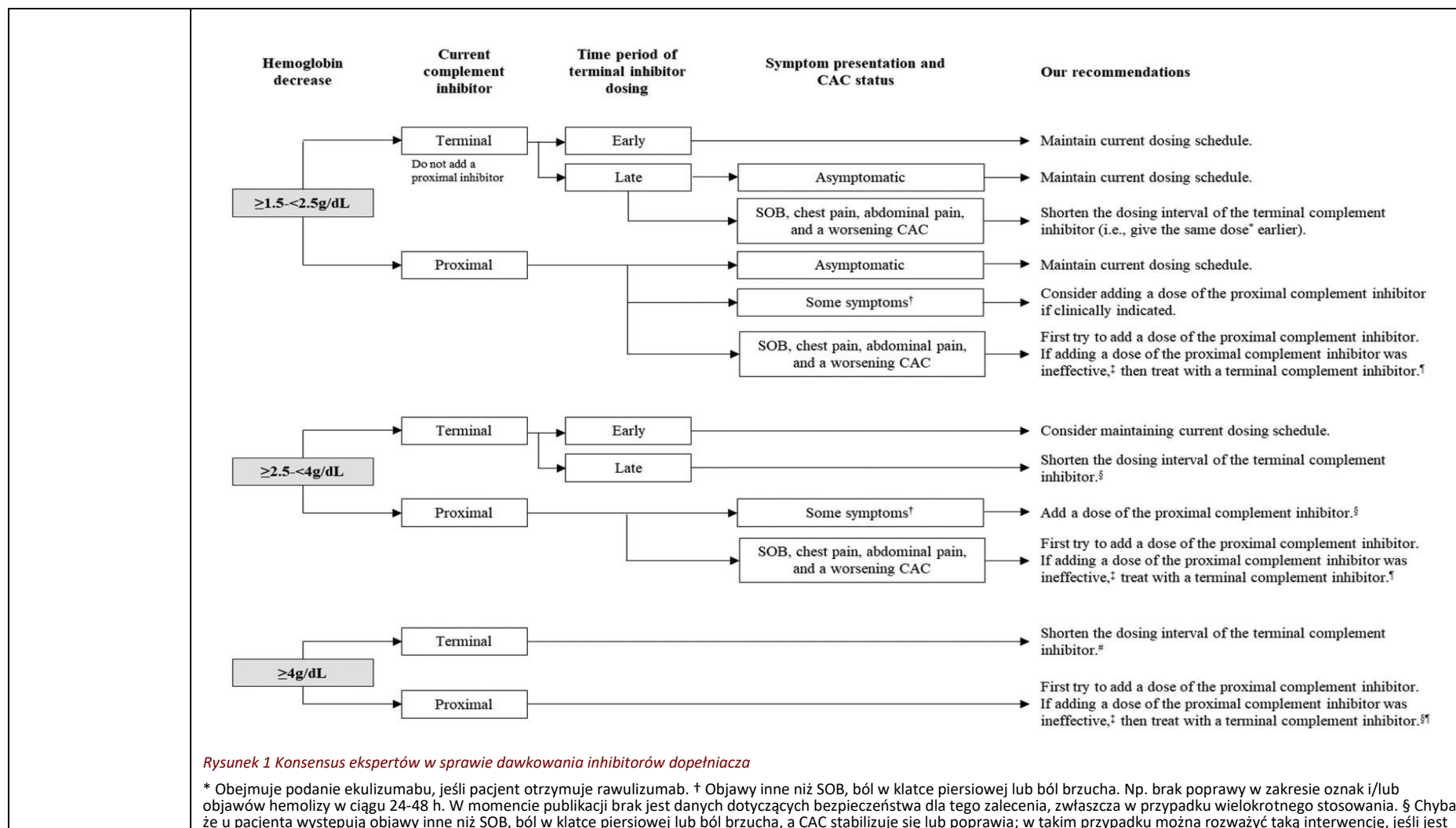
Obniżenie stężenia hemoglobiny	Obecny inhibitor dopełniacza	Rekomendacje
≥1.5–<2.5 g/dL	C5	+ W przypadku obniżenia stężenia hemoglobiny podczas wczesnego momentu w okresie między dawkami (np. w pierwszej połowie okresu między dawkami) lub w przypadku bezobjawowego przebiegu choroby, należy utrzymać dotychczasowy schemat dawkowania. + W przypadku obniżenia stężenia hemoglobiny podczas późnego momentu w okresie między dawkami (np. w drugiej połowie okresu) i wystąpienia SOB, bólu w klatce piersiowej lub bólu brzucha oraz pogorszenia CAC, należy skrócić okres między dawkami końcowego inhibitora dopełniacza (tj. podać taką samą dawkę* wcześniej). + Nie należy dodawać inhibitora C3, ponieważ obecnie nie ma danych pozwalających określić zasadność takiego postępowania.
	C3	+ W przypadku braku objawów należy utrzymać dotychczasowy schemat dawkowania. + W przypadku objawów innych niż: SOB, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha, należy rozważyć dodanie dawki inhibitora C3, jeśli jest to klinicznie wskazane. + W przypadku SOB, bólu w klatce piersiowej lub bólu brzucha i pogarszającego się CAC, należy najpierw spróbować dodać dawkę inhibitora C3. Jeśli dodanie dawki było nieskuteczne†, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza‡.
≥2.5–<4 g/dL	C5	+ W przypadku obniżenia stężenia hemoglobiny w pierwszej połowie interwału czasowego między dawkami należy rozważyć utrzymanie obecnego schematu dawkowania. + W przypadku obniżenia stężenia hemoglobiny w drugiej połowie interwału czasowego między dawkami należy skrócić odstępy między dawkami końcowego inhibitora dopełniacza§.
	C3	+ W pierwszej kolejności należy podać dodatkową dawkę inhibitora C3§. + Jeśli dodanie dawki inhibitora C3 było nieskuteczne†, a u pacjenta występuje SOB, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha i pogarsza się CAC, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza‡.
≥4 g/dL	C5	+ W pierwszej kolejności należy podać dodatkową dawkę inhibitora C5¶.
	C3	+ W pierwszej kolejności należy podać dodatkową dawkę inhibitora C3C3. + Jeśli dodanie dawki inhibitora C3 było nieskuteczne†, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza‡.

* Obejmuje podanie ekulizumabu, jeśli pacjent otrzymuje rawulizumab.

† Np. brak poprawy w zakresie oznak i/lub objawów hemolizy w ciągu 24-48 godzin.

‡ W chwili publikacji brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego zalecenia, zwłaszcza w przypadku wielokrotnego stosowania.

	§ Chyba że pacjent ma objawy inne niż SOB, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha, a CAC stabilizuje się lub poprawia; w takim przypadku można rozważyć taką interwencję, jeśli jest to klinicznie wskazane. ¶ Chyba że pacjent jest we wczesnym okresie dawkowania końcowego inhibitora dopełniacza, a CAC stabilizuje się lub poprawia; w takim przypadku można rozważyć taką interwencję, jeśli jest to klinicznie wskazane.
--	--



	to klinicznie wskazane. # Chyba że pacjent jest na wczesnym etapie dawkowania końcowego inhibitora dopełniacza, a CAC stabilizuje się lub poprawia; w takim przypadku można rozważyć taką interwencję, jeśli jest to klinicznie wskazane. Inne interwencje Przetoczenia krwi powinny być wykonywane na podstawie decyzji lekarza i zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi. W przypadkach ciężkiej BTH zaleca się transfuzję RBC; w przypadkach łagodnej BTH zwykle nie zaleca się transfuzji RBC. W przypadku umiarkowanej BTH można rozważyć transfuzję, jeśli jest to klinicznie wskazane. Zaleca się zlecenie badań laboratoryjnych (np. poziomu hemoglobiny, LDH, liczby retikulocytów, bilirubiny, poziomów dopełniacza) z coraz większą częstotliwością w przypadku cięższej BTH. Zaleca się codzienne badania laboratoryjne u pacjentów ze spadkiem stężenia hemoglobiny o $\geq 2,5$ g/dl oraz u pacjentów hospitalizowanych. Zaleca się również edukowanie pacjentów w zakresie rozpoznawania objawów, szczególnie w przypadku zmiany jednego rodzaju inhibitora dopełniacza na inny, oraz zachęcanie ich do powrotu do gabinetu w celu wykonania większej liczby badań laboratoryjnych, jeśli nie czują się dobrze. Nie osiągnięto konsensusu co do tego, czy należy leczyć pacjentów kortykosteroidami, czy rozpocząć profilaktyczną antykoagulację. W przypadku pacjentów już otrzymujących leki przeciwzakrzepowe należy je kontynuować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Do sformułowania zaleceń potrzebne są dodatkowe dane.
--	---

*Tabela 4 z artykułu: Risitano et al., Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT, *Frontiers in Immunology* 2019; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01157> <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.01157/full>

W&W – obserwuj i czekaj (ang. watch and wait); SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; PL – program lekowy, GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease); FLAER – proaerolizyna znakowana fluoresceiną (ang. Fluorescein-labeled proaerolysin); GGN – górna granica normy; Hb – hemoglobina; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; FDA – Food and Drug Administration; EMA – European Medicines Agency; allo-HSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. allogenic hematopoietic stem cell transplantation); AA – anemia aplastyczna; MDS – zespoły mielodysplastyczne; DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DOAC – doustne bezpośrednie inhibitory krzepnięcia (ang. direct oral anticoagulant inhibitors); ATG – ang. anti-thymocyte globulin; GPI – glikozylofosfatydilinozitol (ang. glycosylphosphatidylinositol); HIG – ang. hyperimmune globulin; MAIC – porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. Matching-Adjusted Indirect Comparison); G-CSF – czynnik wzrostu granulocytów (ang. granulocyte colony stimulating factor); HIT – małopłytkowość poheparynowa (ang. heparin-induced thrombocytopenia)

2.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

W ciągu ostatnich 20 lat skuteczność leczenia PNH zauważalnie wzrosła. Można zaobserwować poprawę wyników klinicznych, jakości życia oraz ogólnego przeżycia. Nadal jednak występują istotne wyzwania i niezaspokojone potrzeby lecznicze.

Poza rozszerzeniem wachlarza dostępnych w Polsce terapii w leczeniu PNH, dzięki którym redukuje się zapotrzebowanie na przetoczenia krwi oraz częstość występowania objawów hemolitycznych u pacjentów, wprowadzenie *krowalimabu* umożliwia również pokrycie subpopulacji chorych na PNH z rzadkim polimorfizmem C5. Zgodnie z ustaleniami Nishimura et al. [8] u pacjentów z owym polimorfizmem białka C5 (R885H polymorphism) stosowanie *ekulizumabu* i *rawulizumabu* jest nieefektywne. Na podstawie wyników badania COMPOSER [9] można wnioskować o działaniu *krowalimabu* w tej populacji.

Brak wygody podawania leków i forma leczenia są również istotnymi ograniczeniami obecnie refundowanych inhibitorów dopełniacza. Konieczność podawania co dwutygodniowych infuzji (Q2W) *ekulizumabu* stanowi obciążenie dla pacjentów, opiekunów oraz zasobów systemu opieki zdrowotnej. *Rawulizumab*, dzięki dłuższemu okresowi półtrwania (49,6 dni w porównaniu do 11,3 dni), jest podawany co 8 tygodni (Q8W), co pozwala pacjentom na większą elastyczność w podróżach i lepszą kontrolę nad harmonogramem leczenia. Jednakże, dożylna forma podania nadal może stanowić wyzwanie, zwłaszcza dla pacjentów z lękiem przed igłami lub niewystarczającym dostępem do żył obwodowych. Niewielka liczba pacjentów może wymagać zastosowania centralnego cewnika naczyniowego (PICC) lub innego urządzenia wszczepionego do infuzji.

Produkt leczniczy *Piasky*, jako pierwszy zarejestrowany inhibitor C5, oferuje podawanie w sposób podskórny, z możliwością podawania samodzielnie przez pacjentów lub ich opiekunów po odpowiednim przeszkoleniu w domu. Wiąże się to ze zmniejszoną liczbą dojazdów do placówek specjalistycznych, klinik i szpitali, do których jest wymóg przyjeżdżania w przypadku stosowania innych terapii inhibitorami C5. Zatem stosowanie *krowalimabu* zapewnia pacjentom więcej swobody w życiu codziennym, jak również odciąża system ochrony zdrowia.

3. Interwencja – krowalimab (Piasky)

Krowalimab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy immunoglobulin G1 (IgG1), wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego, które w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się ze składową 5 (C5) układu dopełniacza, hamując jej podział na C5a i C5b i zapobiegając w ten sposób tworzeniu kompleksu atakującego błonę (MAC). Krowalimab powoduje zahamowanie końcowej aktywacji dopełniacza. U pacjentów z PNH krowalimab hamuje hemolizę wewnątrznaczyniową zależną od końcowej aktywacji dopełniacza.

Krowalimab opiera się na technologii SMART-Ig [10], która umożliwia zależne od pH wiązanie antygeny, co pozwala na efektywne usuwanie docelowej cząsteczki oraz zwiększa wiązanie z receptorami noworodkowego fragmentu krystalizującego (FcRn), co poprawia efektywność recyklingu przeciwciał. To skutkuje wydłużonym okresem półtrwania oraz przedłużonym efektem hamowania układu dopełniacza. Właściwości fizykochemiczne krowalimabu wspierają opracowanie formułacji o wysokim stężeniu. Połączenie technologii SMART-Ig oraz wysokostężeniowej formułacji umożliwia podawanie podskórne co 4 tygodnie (Q4W).

Dodatkowo, krowalimab wiąże się z innym epitopem C5 niż ekulizumab czy rawulizumab. Badania *in vitro* z wykorzystaniem wariantów C5 (w tym Arg885His oraz V145I, R449G, V802I, R928Q, D966Y, S1310N i E1437D) wykazały, że krowalimab wiąże się z nimi w sposób porównywalny z dzikim typem C5 [10]. W badaniach *ex vivo* udowodniono, że krowalimab blokuje hemolizę u pacjentów z pojedynczą heterozygotyczną mutacją typu missense w C5, która przewiduje obecność argininy w pozycji 885 (mutacja missense Arg885His).

Cechami wyróżniającymi substancję krowalimab względem innych inhibitorów C5 (ekulizumab i rawulizumab) jest podanie podskórne i zarejestrowana możliwość samodzielnego podania sobie leku przez pacjenta lub jego opiekuna po uprzednim przeszkoleniu przez lekarza lub pielęgniarkę. Szkolenie wykonywane jest w zakresie przygotowywania leku i wykonania wstrzyknięć podskórnych, zgodnego z instrukcją użycia umieszczoną w ChPL Piasky [11]. Dodatkowo krowalimab, po przejściu na podanie podskórne, podaje się w krótszym czasie (1-2 minuty) w porównaniu do innych inhibitorów C5 podawanych dożylnie (ekulizumab: 35 minut; rawulizumab: 40-55 minut).

Produkt leczniczy Piasky został zarejestrowany przez EMA w dniu 30 sierpnia 2024 roku w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, których masa ciała wynosi 40 kg i więcej z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH):

- + u pacjentów z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby;
- + u pacjentów, którzy są stabilni klinicznie po leczeniu inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Zarejestrowaną postać farmaceutyczną stanowi roztwór do wstrzykiwań / do infuzji. Każda fiolka produktu leczniczego ma pojemność 2 ml i zawiera 340 mg substancji krowalimab.

Lek Piasky przeznaczony jest do stosowania długotrwałego, chyba że wymagane jest przerwanie leczenia ze względów klinicznych przedstawionych szczegółowo w rozdziale 9 Analizy Klinicznej Piasky 2024 dot. dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

3.1. Dawkowanie

W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami C5 w PNH zalecany schemat dawkowania obejmuje pojedynczą dawkę nasycającą, podawaną w infuzji dożylniej, po której podaje się 4 dodatkowe dawki nasycającej podawane co tydzień we wstrzyknięciu podskórnym (w dniu 2., 8., 15. oraz 22.). Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się w dniu 29., a kolejne co 4 tygodnie (Q4W) we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkowanie uzależnione jest od masy ciała pacjenta (przedstawione w Tabela 2).

W sytuacji pacjenta leczonego wcześniej innymi inhibitorami C5, u którego następuje zmiana metody leczenia na krowalimab, pierwszą dożylną dawkę nasycającą należy podać w terminie kolejnego zaplanowanego podania inhibitora układu dopełniacza. Kolejne dawki nasycające oraz dawki podtrzymujące będą podawane zgodnie ze schematem przedstawionym w Tabela 2.

Tabela 2. Schemat dawkowania produktu leczniczego Piasky w zależności od masy ciała

Masa ciała	≥40 kg do <100 kg	≥100 kg
Dawka nasycająca		
Dzień 1.	1000 mg (dożylnie)	1500 mg (dożylnie)
Dzień 2., 8., 15., 22.	340 mg (podskórnym)	340 mg (podskórnym)
Dawka podtrzymująca		
Dzień 29., a następnie co 4 tyg.	680 mg (podskórnym)	1020 mg (podskórnym)

W ChPL Piasky wspomina się o dopuszczalnych, sporadycznych zmianach schematu dawkowania w zakresie 2 dni od dnia zaplanowanego podania, z wyjątkiem dnia 1. oraz dnia 2. Kolejną dawkę należy podać zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

W przypadku pominięcia całej lub części planowanej dawki leku Piasky, pominiętą dawkę lub jej część należy podać tak szybko, jak to możliwe, przed terminem przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki. Następną dawkę należy podać zgodnie z planowanym terminem. Nie należy przyjmować podwójnej dawki leku ani dawki większej niż przypisana danego dnia.

W sytuacji, której masa pacjenta przyjmującego lek ulegnie zmianie o co najmniej 10%, przy jednoczesnym przekroczeniu masy pacjenta (spadku lub wzroście masy) 100 kg, konieczne jest dostosowanie dawki podtrzymującej zgodnie ze schematem przedstawionym w Tabela 2.

3.2. Sposób podania leku Piasky

Pierwsze podanie leku odbywa się dożylnie. Kolejne pięć dawek podaje się podskórnym (w dniach 2, 8, 15, 22 i 29) w monitorowanym miejscu, takim jak ośrodek, klinika lub szpital, pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Szkolenie w zakresie podawania leku w domu

Podczas podawania pierwszych pięciu dawek pacjenci są szkoleni przez pracownika służby zdrowia w zakresie samodzielnego wstrzyknięcia podskórnego. Personel medyczny, korzystając z dedykowanej instrukcji, objaśnia proces podawania leku, a pacjent i/lub opiekun, działając pod nadzorem, nabierają wprawy w jego prawidłowym i bezpiecznym stosowaniu.

Po zakończeniu szkolenia *krowalimab* jest przeznaczony do samodzielnego podawania raz w miesiącu (Q4W) w warunkach domowych. Przed rozpoczęciem terapii w domu pacjent powinien wykonywać wstrzyknięcia pod obserwacją pracownika służby zdrowia, który oceni jego zdolność do samodzielnego podania leku.

Od 9. tygodnia pacjent lub opiekun mogą wykonywać wstrzyknięcia w domu, jeśli personel medyczny potwierdzi ich kompetencje. W razie potrzeby dostępne będą dodatkowe szkolenia i wskazówki. Pacjenci mogą również kontynuować podawanie leku w klinice, jeśli taka forma terapii jest dla nich bardziej komfortowa.

Prawidłowość podawania leku w domu będzie oceniana na dwa sposoby:

- 1) pacjenci będą zapisywać samodzielnie podawane dawki w dzienniczku pacjenta i przynosić go na każdą wizytę w klinice;
- 2) pacjenci będą przynosić zużyte fiolki z lekiem w pudełkach (wraz z etykietami) na każdą wizytę w klinice w celu weryfikacji zużycia.

W pewnych okolicznościach *krowalimab* może być wysyłany bezpośrednio do pacjenta. Okoliczności, które mogą wymagać wysyłki do pacjenta, obejmują, ale nie ograniczają się, do: wizyt domowych z powodu pandemii COVID-19 lub konieczności zmniejszenia obciążenia pacjenta związanego z wyjazdem do dedykowanej placówki wyłącznie w celu podania leku.

3.3. Rekomendacje refundacyjne dla leku Piasky

3.3.1. Rekomendacje Prezesa AOTMiT

Produkt Lekniczy Piasky dotychczas nie był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

3.3.2. Rekomendacje organizacji zagranicznych

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne - NICE 2024, Medicinraadet 2025 (rekomendacje duńskie) oraz NCPE 2024 (Irlandia) dotyczące stosowania substancji czynnej krowalimab. W trakcie oceny substancji krowalimab w leczeniu PNH jest CADTH (planowana data publikacji: brak informacji) oraz GBA (planowana data publikacji: marzec 2025 r.).

W dniu 20 listopada 2024 r. na stronie NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta1019>) opublikowano treść rekomendacji, w ramach których **zaleca się refundację krowalimabu w populacji od 12 roku życia oraz masie powyżej 40 kg, u których stwierdza się objawy hemolityczne związane z PNH lub są stabilne podczas leczenia innym inhibitorem C5 przez co najmniej 6 miesięcy**, z zastrzeżeniem dostarczania substancji w cenie uwzględniającej obniżkę.

W rekomendacji zwrócono uwagę na wykazaną w ramach analizy skuteczności klinicznej efektywność stosowania krowalimabu względem ekulizumabu oraz z dużym prawdopodobieństwem względem rawulizumabu. Analiza ekonomiczna wykazała, iż koszt stosowania krowalimabu jest niższy niż koszt stosowania ekulizumabu lub rawulizumabu. W związku z powyższym NICE rekomenduje refundację krowalimabu w ramach NHS.

W ramach rekomendacji duńskiej (<https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvalgelser/c/crovalimab-piasky-paroxystisk-nokturn-haemoglobinuri-pnh>) również **zaleca się stosowanie krowalimabu w populacji od 12. roku życia oraz masie powyżej 40 kg, u których stwierdza się objawy hemolityczne związane z PNH lub są stabilne podczas leczenia innym inhibitorem C5 przez co najmniej 6 miesięcy**.

Wykazano, że stosowanie krowalimabu skutecznie redukuje ryzyko rozwoju niedokrwistości, konieczność przetoczenia krwi oraz częstość występowania przełomu hemolitycznego. Ponadto, potwierdzono porównywalną skuteczność kliniczną krowalimabu względem ekulizumabu. W rekomendacji wskazano, że krowalimab jest tańszy od innych inhibitorów C5. Zaleca się stosowanie leku Piasky® w przypadku, gdy stanowi najtańszą opcję terapeutyczną.

W ramach przeprowadzonego przez NCPE *Rapid Review* dla leku Piasky w populacji od 12. roku życia oraz masie powyżej 40 kg, u których stwierdza się objawy hemolityczne związane z PNH lub są stabilne podczas leczenia innym inhibitorem C5 przez co najmniej 6 miesięcy uznano iż pełna analiza HTA nie jest rekomendowana oraz substancja krowalimab nie powinna być refundowana ze środków publicznych w zaproponowanej cenie.

3.4. Uzasadnienie grupy limitowej dla krowalimabu

Na podstawie zapisu art. 15 Ustawy o Refundacji stwierdzono, że leku Piasky nie można kwalifikować do żadnej z istniejących obecnie grup limitowych. Produkt leczniczy Piasky nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 Ustawy o Refundacji, z powodu braku tej samej nazwy międzynarodowej. Mechanizm działania substancji krowalimab jest zbliżony do mechanizmu działania ekulizumabu oraz rawulizumabu, jako że substancje te stanowią inhibitory białka C5 układu dopełniacza. Należy jednak zwrócić uwagę na cechę wyróżniającą lek Piasky jaką jest sposób podania. Produkt leczniczy Piasky jest jedynym inhibitorem C5 z zarejestrowanym sposobem podania we wstrzyknięciu podskórnym oraz, dzięki zastosowanej w opracowaniu leku technologii SMART-Ig, możliwe jest podawanie podskórne w 4-tygodniowych odstępach (Q4W). SMART-Ig zapewnia przedłużony okres półtrwania Piasky i zwiększoną zdolność inhibicji C5. Sam sposób podania daje również możliwość pacjentom lub ich opiekunom samodzielnego podawania leku po odpowiednim przeszkoleniu wykonanym przez lekarza lub pielęgniarkę. Dodatkowo krowalimab przyłącza się do epitopu łańcucha β białka C5, podczas gdy ekulizumab i rawulizumab przyłączają się do epitopu łańcucha α , efektem czego jest wykazana skuteczność kliniczna stosowania krowalimabu w populacji z rzadkim polimorfizmem R885H białka C5. Biorąc pod uwagę powyższe, uznano że występujące różnice między wnioskowana interwencją a substancjami ekulizumab i rawulizumab są wystarczające, aby wnosić o utworzenie nowej grupy limitowej dla substancji czynnej krowalimab.

4. Dobór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 [12] komparator stanowić powinna przede wszystkim technologia medyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez lek objęty wnioskiem, przede wszystkim uwzględniając interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce. „Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym”. We wnioskowanej populacji, stanowiącej populację chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, których masa ciała wynosi 40 kg i więcej z napadową nocną hemoglobinurią:

- + u pacjentów z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby;
- + u pacjentów, którzy są stabilni klinicznie po leczeniu inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy;

przy uwzględnieniu kryteriów włączenia do wnioskowanego Programu Lekowego.

Technologie obecnie finansowane ze środków publicznych, zawierające się w zbliżonych wskazaniach do wnioskowanych, stanowią ekulizumab oraz rawulizumab – substancje refundowane w ramach Programu Lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”. Zgodnie z treścią ich zarejestrowanych wskazań, zaleceniami w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz zapisem obowiązującego Programu Lekowego B.96 ekulizumab oraz rawulizumab stanowią komparatory dla produktu leczniczego Piasky w populacji ujętej we wniosku.

Tabela 3. Omówienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator

Komparator	Uzasadnienie
Ekulizumab	Stanowi komparator dla ocenianej technologii medycznej Ekulizumab stanowi pierwszą substancję zarejestrowaną i pierwszą substancję refundowaną w Polsce, stosowaną w leczeniu PNH. Ekulizumab należy do klasy inhibitorów białka C5 układu dopełniacza. Ekulizumab zarejestrowany jest w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z: + Napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). + Atypowym zespołem hemolityczno–mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome). Zarejestrowane wskazanie dotyczące leczenia PNH jest zbieżne z zarejestrowanym wskazaniem leku Piasky. Ekulizumab został zarejestrowany przez EMA w 2007 roku i refundowany jest w ramach programu lekowego B.96 od 01.01.2018 roku. Uznawany jest przez wytyczne kliniczne i autorów opracowań naukowych za terapię standardową w leczeniu klasycznej postaci PNH tj. u chorych z wysokim procentowym udziałem klonu PNH, prowadzącym do wysokiej aktywności hemolitycznej oraz zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.
Rawulizumab	Stanowi komparator dla ocenianej technologii medycznej Rawulizumab jest drugim inhibitorem C5 zarejestrowanym w Europie w leczeniu PNH i drugim lekiem refundowanym w Polsce w ramach Programu Lekowego B.96. Rejestrację uzyskał w roku 2019, a refundowany jest od września 2023 r. Rawulizumab zarejestrowany jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH:

	+ u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; + u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy Zarejestrowane wskazanie dotyczące leczenia PNH jest zbieżne z zarejestrowanym wskazaniem leku Piasky. Analogicznie do ekulizumabu, rawulizumab wskazuje się w wytycznych klinicznych jako element standardu opieki, podkreślając zbliżoną efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania do ekulizumabu przy jednoczesnej 4-krotnie rzadszej potrzebie podawania leku. W ramach obowiązującego Programu Lekowego B.96 rawulizumab refundowany jest w populacji od 18 roku życia. Dodatkowo zgodnie z zapisami Programu rawulizumab refundowany jest również u pacjentów, którzy są stabilni w trakcie leczenia ekulizumabem.
Pegcetakoplan	Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej Pegcetakoplan jest pierwszym inhibitorem C3 zarejestrowanym w Europie (rejestracja w 2021 roku). Jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, u których występują objawy anemii pomimo leczenia inhibitorami C5 przez minimum 3 miesiące. Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 0 wytycznymi klinicznymi pegcetakoplan zalecany jest do stosowania w populacji pacjentów, u których terapia inhibitorami C5 nie przynosi wystarczających efektów. Z tego względu należy przyjąć, że pegcetakoplan stosuje się po niepowodzeniu leczenia ekulizumabem, rawulizumabem lub krowalimabem. Zgodnie z treścią obowiązującego Programu Lekowego B.96 pegcetakoplan refundowany jest w sytuacji, gdy potwierdzona zostanie „obecność niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego”. Jednocześnie w ramach kryteriów wyłączenia z leczenia inhibitorami C5 w Programie Lekowym B.96 istnieje zapis „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)”. Mając na uwadze powyższe, zgodnie z obowiązującym zapisem Programu Lekowego B.96 pegcetakoplan stosowany jest w późniejszym etapie leczenia PNH, po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia lub oporności na leczenie inhibitorami C5.
Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (allo-HSC)	Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych, obok terapii standardowej, stanowi jedną z dwóch strategii postępowania w PNH. Wykonanie allo-HSCT ma na celu wyleczenie pacjenta z PNH, podczas gdy terapia standardowa skupia się na osłabieniu objawów charakterystycznych dla PNH oraz na zapobiegnięciu wystąpienia powikłań choroby. W polskich i międzynarodowych wytycznych oraz opracowaniach naukowych skupiających się na opisie przebiegu, metodach diagnozy i postępowaniu w PNH zaznacza się, iż allo-HSCT stosuje się u pacjentów ze znaczną niewydolnością szpiku kostnego oraz u osób opornych na leczenie za pomocą terapii standardowej. Głównym czynnikiem, dla którego allo-HSCT rekomenduje się do zastosowania wyłącznie w przypadku, gdy inne metody leczenia nie są wystarczające lub możliwe do zastosowania, jest wysoka śmiertelność i ryzyko wystąpienia powikłań związane z zastosowaniem allo-HSCT (reakcja gospodarza przeciw przeszczepowi, GVHD). W ramach prac Agencji nad raportem oceny zasadności refundacji leku Ultomiris (rawulizumab) w PNH Agencja zwróciła uwagę na możliwość wykonania allo-HSCT u części pacjentów z PNH. W owym raporcie przedstawiono również liczebność wykonywanych przeszczepień w ramach obowiązującego programu lekowego B.96 i wynosiła ona w latach 2018-2021 od 0 do 3 rocznie. Uwzględniając liczebność populacji w Polsce z PNH leczoną w Programie Lekowym B.96, wynoszącą ok. 79 osób, można uznać, iż procedura ta nie jest stosowana powszechnie. Dodatkowo zgodnie z zapisem wytycznych można wnioskować, że allo-HSCT wykonywano po stwierdzeniu oporności na leczenie ekulizumabem lub gwałtownego pogorszenia stanu pacjenta. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że w zapisie obowiązującego i wnioskowanego Programu Lekowego, ramach kryteriów wykluczenia, wymienia się zastosowanie przeszczepienia. Ostatecznie Agencja uznała, że ekulizumab stanowiący jedyny komparator jest prawidłowo dobranym porównaniem dla rawulizumabu w ramach owego postępowania.

5. Efekty zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w wytycznych AOTMiT [12] ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być wykonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Poniżej przedstawiono oceniane w badaniach dotyczących leczenia inhibitorami C5 pacjentów chorych na PNH punkty końcowe, wraz z komentarzem.

Istotność kliniczna wymienionych punktów końcowych może być uzasadniona uznaniem ich za prawidłowe w ramach dokumentu opiniującego wskazanie sieroce leku Soliris (EMA, Public summary of opinion on orphan designation, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/03/166-publicsummary-positive-opinion-orphan-designation-eculizumab-treatment-paroxysmalnocturnal_en.pdf).

Uniknięcie przetoczeń krwi

Uniknięcie przetoczeń krwi stanowiło punkt końcowy, którego wynik przedstawiał odsetek pacjentów w trakcie trwania analizy pierwotnej, którzy nie otrzymali przetoczenia krwi.

Konieczność przeprowadzenia przetoczeń krwi jest miernikiem nasilenia PNH. Przetoczenia traktowane są zarówno jako środek wspomagający leczenie, jak i wskaźnik aktywności choroby przed i w trakcie terapii [13].

Aktywność hemolityczna

W publikacji Lee 2013 [14] badano wpływ poziom LDH na zwiększone ryzyko TE (choroby zakrzepowo-zatorowej), najczęstszej przyczyny zgonu w PNH. Pacjenci z PNH, u których w wywiadzie występował TE, wykazywali znacznie większą częstość występowania podwyższonej hemolizy ($\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{GGN}$) w momencie rozpoznania w porównaniu z pacjentami bez TE w wywiadzie.

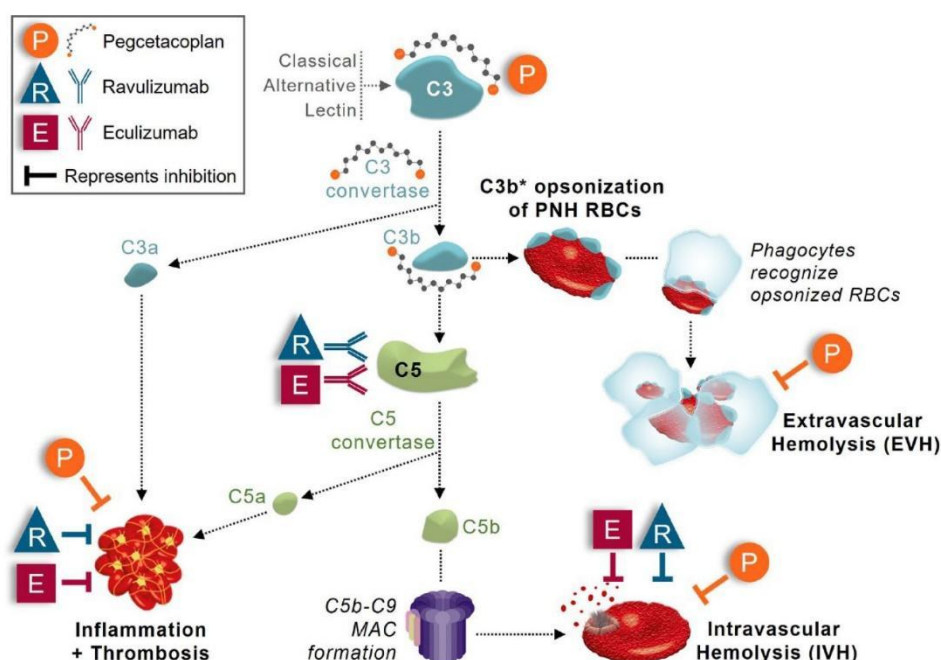
Podwyższoną aktywność hemolityczną zdefiniowano jako poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ razy wyższy od górnej granicy normy (GGN). LDH w momencie rozpoznania wybrano jako spójny punkt odniesienia dla wszystkich analiz. U pacjentów z podwyższonym poziomem LDH w momencie rozpoznania analizowano występowanie TE w ciągu 6 miesięcy od rozpoznania, aby określić czasową zależność między poziomem LDH a TE.

Wartości LDH w momencie diagnozy zostały wykorzystane we wszystkich analizach w celu zbadania ich związku z wynikami klinicznymi. Aby sprawdzić, czy próg $\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{GGN}$ był odpowiednią wartością odcięcia dla oceny ryzyka TE, zastosowano analizę charakterystyki operacyjnej odbiornika (ROC) w celu zbadania skutków zastosowania punktów odcięcia $\text{LDH} \geq 3,0 \times \text{GGN}$ i $\text{LDH} \geq 5,0 \times \text{GGN}$ w porównaniu z punktem odcięcia $\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{GGN}$. Przeanalizowano występowanie TE w ciągu 6 miesięcy od oceny LDH w celu ustalenia, czy istnieje związek czasowy między poziomem LDH a TE. Przeprowadzono analizę ROC w celu określenia, która wartość LDH stanowiłaby najbardziej czuły próg wykrywania TE.

Pacjenci z $\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{GGN}$ w momencie diagnozy byli narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia TE; prawdopodobieństwo wystąpienia TE było dodatkowo zwiększone, gdy u pacjentów występowało $\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{GGN}$ w momencie diagnozy i którykolwiek z objawów klinicznych bólu brzucha, bólu w klatce piersiowej, duszności lub hemoglobinurii.

Przełom hemolityczny (ang. breakthrough analysis, BTH)

Przełom hemolityczny (BTH) zdefiniowano jako wystąpienie co najmniej jednego nowego lub pogarszającego się objawu hemolizy wewnątrznaczyniowej (zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, anemia [stężenie Hb $< 10 \text{ g/dl}$], poważne niekorzystne zdarzenie naczyniowe [w tym zakrzepica], dysfagia lub zaburzenia erekcji) w obecności podwyższonego stężenia $\text{LDH} \geq 2 \times \text{GGN}$ po wcześniejszym obniżeniu stężenia LDH do $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ podczas leczenia.



Rysunek 2. Przebieg hemolizy spowodowanej silną aktywacją układu dopełniacza. Silna aktywacja układu dopełniacza (powodująca nadmierny rozpad krwinek czerwonych) może zostać zatrzymana poprzez inhibicję białka C5 (zastosowanie krowalimabu, rawulizumabu lub ekulizumabu) [15]

W publikacji Risitano 2019 [16], na podstawie doświadczenia klinicystów w leczeniu ekulizumabem chorych na PNH, przedstawiono klasyfikację z odpowiedzi na leczenie inhibitorem C5 z uwzględnieniem trzech domen: liczba przetoczeń krwi, poziom hemoglobiny oraz aktywność hemolityczna / wystąpienie przełomów hemolitycznych. Zgodnie z przedstawioną klasyfikacją całkowitą odpowiedź na leczenie uznaje się w przypadku, gdy pacjent nie potrzebował przetoczenia krwi, poziom Hb wynosił co najmniej 130 g/L u mężczyzn lub 120 g/L u kobiet oraz poziom LDH wynosił nie więcej niż 1,5-krotność GGN, przy poziomie retikulocytów nie wyższym niż 150 g/L i braku stwierdzonych przełomów hemolitycznych (tabela poniżej).

Tabela 4. Klasyfikacja odpowiedzi hematologicznej w leczeniu PNH za pomocą inhibitorów układu dopełniacza – Risitano 2019

Poziom odpowiedzi	Przetoczenia krwi	Poziom hemoglobiny	Wskaźniki hemolizy i epizody hemolityczne
Pełna odpowiedź	Brak	≥130 g/L (mężczyźni); ≥120 g/L (kobiety)	LDH ≤1,5× GGN i RET ≤150 g/L; brak epizodów hemolitycznych
Znaczna odpowiedź	Brak	≥130 g/L (mężczyźni); ≥120 g/L (kobiety)	LDH >1,5× GGN i/lub RET >150 g/L; tylko subkliniczne epizody hemolityczne
Dobra odpowiedź	Brak	≥100 i <130 g/L (mężczyźni) lub ≥100 i <120 g/L (kobiety)	Dowolny poziom LDH i RET, tylko subkliniczne epizody hemolityczne (z wyłączeniem niewydolności szpiku)
Częściowa odpowiedź	Brak lub rzadkie (≤2 co 6 miesięcy)	≥80 i <100 g/L	
Niewielka odpowiedź	Brak lub rzadkie (≤2 co 6 miesięcy)	<80 g/L	
	Regularne (3 do 6 co 6 miesięcy)	<100 g/L	
	≥50% redukcja liczby przetoczeń krwi	<100 g/L	
Brak odpowiedzi	Regularnie (>6 co 6 miesięcy)	<100 g/L	

6. Rodzaj i jakość dowodów

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [12], w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w procesie przygotowania analiz dla leku Piasky, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych w rozdziale 5. punktach końcowych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie przede wszystkim dowodów naukowych najwyższej jakości, zgodną z klasyfikacją przedstawioną w tabeli poniżej. Dowody o niższej jakości wykorzystywano uzupełniająco. Do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tabela 5. Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996

Badanie eksperymentalne (clinical trial, interventional study)		
Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
	IIA	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (randomised controlled trial, RCT), w tym pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (pRCT)
	IIB	Kontrolowane badanie kliniczne (ang. clinical controlled trial, CCT) z pseudorandomizacją
	IIC	Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (non-randomized clinical controlled trial)
Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	IID	Badanie jednoramienne (single-arm study)
Badanie obserwacyjne (observational study)		
+ Badanie analityczne (analytical study)		
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Badanie kohortowe porównawcze (comparative cohort study) z równoczesową grupą kontrolną (prospective cohort study with a parallel control group)
	IIIC	Badanie kohortowe porównawcze (comparative cohort study) z historyczną grupą kontrolną (prospective cohort study with a historical control group)
	IIID	Badanie kohortowe porównawcze na danych historycznych z równoczesową grupą kontrolną (retrospective cohort study with a parallel control group)
	IIIE	Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) (case-control study)
Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej
		Badanie kohortowe na danych historycznych bez grupy kontrolnej
		Badanie przekrojowe (cross-sectional study)
		Seryjne badania przekrojowe, Badanie wzdłuż czasu (longitudinal study, Repeated cross-sectional study)
+ Badanie opisowe (descriptive study); Badanie jakościowe (qualitative research)		
	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (case series)
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (case series)
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku (case report)
Opinia ekspertów		
	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

7. Projekt proponowanego programu lekowego

Załącznik B.96.

LECZENIE CHORYCH Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się terapie: 1) ekulizumabem, 2) rawulizumabem, 3) krowalimabem 4) pegcetakoplanem, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.	Dawkowanie ekulizumabu, rawulizumabu, krowalimabu i pegcetakoplanu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. Wydłużenie czasu między dawkami lub przerwanie podawania możliwe na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia. 1) ekulizumab- podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a) dawka początkowa maksymalna to 600 mg w infuzji dożylniej, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, b) dawka podtrzymująca maksymalna to 900 mg w infuzji dożylniej w piątym tygodniu, a	1. Leczenie ekulizumabem 1.1. Badania przy kwalifikacji: 1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH; 2) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 5) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 6) czas protrombinowy (PT); 7) fibrynogen; 8) odczyn Coombsa;

Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. 1. Leczenie ekulizumabem 1.1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych: a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie): • aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN), • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: – niewydolność nerek, – nadciśnienie płucne, – znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność;	następnie dawka 900 mg w infuzji dożylniej co 14 ± 2 dni. 2) rawulizumab - podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a) maksymalna dawka nasycająca to 3000 mg podana w infuzji dożylniej, b) maksymalna dawka podtrzymująca to 3600 mg podana w infuzji dożylniej. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać 2 tygodnie po dawce nasycającej, a kolejne dawki podtrzymujące należy podawać w infuzji dożylniej co 8 tygodni. 3) krowalimab – podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a) dawka nasycająca podawana w infuzji dożylniej (w dniu 1., następnie cztery dodatkowe dawki nasycające podawane co tydzień we wstrzyknięciu podskórnym (w dniu 2., 8., 15. i 22.), b) pierwsza dawka podtrzymująca (w dniu 29.), a kolejne co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym	9) oznaczenie grupy krwi; 10) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 11) stężenie mocznika w surowicy krwi; 12) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT); 13) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT); 14) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi; 15) stężenie haptoglobiny (Hp) w surowicy krwi; 16) stężenie sodu w surowicy krwi; 17) stężenie potasu w surowicy krwi; 18) badanie ogólne moczu; 19) badanie wolnej hemoglobiny w moczu; 20) badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: ultrasonograf (USG) lub tomografia komputerowa (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (MRI). 1.2. Monitorowanie leczenia 1) co tydzień przez pierwsze 5 tygodni:
--	--	--

b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: • zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, • zator tętnicy płucnej, • zdarzenia mózgowo-naczyniowe, • amputacja, • zawał mięśnia sercowego, • napad przemijającego niedokrwienia, • niestabilna dławica piersiowa, • zakrzepica żyły nerkowej, • zakrzepica żył krezkowych, • zakrzepica żyły wrotnej, • zgorzel, • ostre zamknięcia naczyń obwodowych; 2) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa; 3) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej	c) pacjentom, którzy zmieniają leczenie z uprzednio stosowanego inhibitora C5 na krowalimab, pierwszą dożylną dawkę nasycającą krowalimabu należy podać w terminie kolejnego zaplanowanego podania uprzednio stosowanego inhibitora C5. Kolejne podskórne dawki nasycające i dawki podtrzymujące krowalimabu są podawane zgodnie ze schematem przedstawionym w powyższych podpunktach a) oraz b). 4) pegcetakoplan – podanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego a) dawka 1080 mg podawana w infuzji podskórnej dwa razy na tydzień, b) pacjentom, którzy zmieniają leczenie inhibitorem C5 na pegcetakoplan należy przez pierwsze 4 tygodnie podawać pegcetakoplan dwa razy na tydzień w infuzji podskórnej w dawce 1080 mg dodatkowo do aktualnie przyjmowanej dawki inhibitora C5 w celu zminimalizowania ryzyka hemolizy po nagłym przerwaniu leczenia. Po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie inhibitora C5, a następnie kontynuować przyjmowanie pegcetakoplanu w takiej samej dawce, c) pacjent odbywa w ośrodku minimum trzy wizyty monitorujące (z wynikami badań i	a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT), f) aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT), g) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 5 tygodniu, raz na dwa tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) po 5 tygodniu, raz na cztery tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, b) stężenie mocznika w surowicy krwi, c) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT), d) aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT),
--	--	--

dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 1.2. Określenie czasu leczenia w programie 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania	oceną efektywności leczenia) od początku leczenia w odstępach zgodnych z punktami monitorowania leczenia. Po uzyskaniu efektu leczenia (niskiej aktywności choroby lub remisji) i utrzymywania się tego stanu minimum 3 miesięcy możliwe jest wydawanie leku na okres pomiędzy wizytami w ośrodku. Leczenie pegcetakoplanem może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Na pierwszej wizycie z podaniem leku w ośrodku pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat techniki podawania leku stosowanego podskórnie oraz potencjalnych objawach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.	e) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym: a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następnie co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, b) następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego ekulizumab należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. 2. Leczenie rawulizumabem 2.1. Badania przy kwalifikacji: 2.1.1. chorych, którzy nie stosowali ekulizumabu.
--	---	---

profilaktycznego leczenia ekulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii; 3) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej Hemoglobinurii będą ponownie włączani do podawania ekulizumabu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych. 1.3. Kryteria wyłączenia 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdym kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia); 2) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne;		1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH; 2) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 5) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 6) czas protrombinowy (PT); 7) fibrynogen; 8) odczyn Coombsa; 9) oznaczenie grupy krwi; 10) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 11) stężenie mocznika w surowicy krwi; 12) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT); 13) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT); 14) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi; 15) stężenie haptoglobiny (Hp) w surowicy krwi; 16) stężenie sodu w surowicy krwi;
---	--	---

3) karmienie piersią; 4) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 7) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. 2. Leczenie rawulizumabem 2.1. Kryteria kwalifikacji		17) stężenie potasu surowicy krwi; 18) badanie ogólne moczu; 19) badanie wolnej hemoglobiny w moczu; 20) badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: ultrasonograf (USG) lub tomografia komputerowa (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (MRI). 2.1.2. Badania przy kwalifikacji chorych, którzy stosowali ekulizumab. 1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH; 2) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). 2.1.3. Monitorowanie leczenia 1) co dwa tygodnie przez pierwsze 10 tygodni: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,
---	--	---

Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1.1.1. Chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem: 1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH $>1\%$ oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych: a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie): • aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN), • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: – niewydolność nerek, – nadciśnienie płucne lub duszność, – znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność, – hemoglobinuria, – bóle brzucha, – niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 10\text{g/dL}$),		c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT), f) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), g) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 10 tygodniu, raz na dwa miesiące lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) po 10 tygodniu, raz na sześć miesięcy, a w uzasadnionych przypadkach raz na dwa miesiące: a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, b) stężenie mocznika w surowicy krwi, c) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT), d) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), e) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym:
--	--	---

– dysfagia, – zaburzenia erekcji, b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: ● zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, ● zator tętnicy płucnej, ● zdarzenia mózgowo-naczyniowe, ● amputacja, ● zawał mięśnia sercowego, ● napad przemijającego niedokrwienia, ● niestabilna dławica piersiowa, ● zakrzepica żyły nerkowej, ● zakrzepica żył kręzkowych, ● zakrzepica żyły wrotnej, ● zgorzel, ● ostre zamknięcia naczyń obwodowych; 3) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia;		a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następnie co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, b) następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu. Ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej (pomimo szczepień ochronnych) każdy chory przyjmujący rawulizumab powinien być monitorowany pod kątem wczesnego wykrycia objawów infekcji meningokokowej. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego rawulizumab należy obserwować przez co najmniej 16 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. 3. Leczenie krowalimabem
---	--	--

4) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. 1.1.2. Chorzy stabilni klinicznie po terapii ekulizumabem: Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH $>1\%$ oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej; 3) stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy;		3.1. Badania przy kwalifikacji: 3.1.1. Chorych, którzy nie stosowali inhibitora C5 1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH; 2) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 5) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 6) czas protrombinowy (PT); 7) fibrynogen; 8) bezpośredni test antyglobulinowy – BTA (wcześniej odczyn Coombsa); 9) oznaczenie grupy krwi; 10) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 11) stężenie mocznika w surowicy krwi; 12) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT); 13) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT);
---	--	--

4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN); 5) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 7) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 1.2. Określenie czasu leczenia w programie		14) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi; 15) stężenie haptoglobiny (Hp) w surowicy krwi; 16) stężenie sodu w surowicy krwi; 17) stężenie potasu surowicy krwi; 18) badanie ogólne moczu; 19) badanie wolnej hemoglobiny w moczu; 20) badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: ultrasonograf (USG) lub tomografia komputerowa (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (MRI). 3.1.2. Badania przy kwalifikacji chorych, którzy stosowali inhibitor C5 1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH; 2) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). 3.1.3. Monitorowanie leczenia
---	--	--

1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia rawulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii; 3) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej Hemoglobinurii będą ponownie włączani do podawania rawulizumabu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych. 1.3. Kryteria wyłączenia 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np.		1) co 2 tygodnie przez pierwsze 10 tygodni: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT), f) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), g) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 10 tygodniach, raz na dwa miesiące lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) po 10 tygodniach, raz na 6 miesięcy lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi b) stężenie mocznika w surowicy krwi, c) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT),
--	--	---

utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia); 2) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne; 3) karmienie piersią; 4) masa ciała poniżej 40 kg; 5) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 8) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 9) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 10) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających		d) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), e) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym: a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następnie co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania b) następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu. Ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej (pomimo szczepień ochronnych) każdy chory przyjmujący krowalimab powinien być monitorowany pod kątem wczesnego wykrycia objawów infekcji meningokokowej. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego krowalimab należy obserwować przez co najmniej 20 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach.
---	--	--

skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. 3. Leczenie krowalimabem 3.1 Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 3.1.1. Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorem C5: 1) wiek ≥ 12 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH $>1\%$ oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych: a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie): • aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ≥ 1.5 przekraczająca górną granicę normy (GGN), • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: – niewydolność nerek, – nadciśnienie płucne lub duszność,		Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. 4. Leczenie pegcetakoplanem 4.1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem i z liczbą retikulocytów; 2) trepanobiopsja (jeśli nie wykonywano w okresie ostatnich 6 miesięcy); 3) bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) (odczyn Coombsa); 4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 5) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi; 6) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 7) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT); 8) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT); 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.
---	--	---

– znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność, – hemoglobinuria, – bóle brzucha, – niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10g/dL), – dysfagia, – zaburzenia erekcji, b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: – zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, – zator tętnicy płucnej, – zdarzenia mózgowo-naczyniowe, – amputacja, – zawał mięśnia sercowego, – napad przemijającego niedokrwienia, – niestabilna dławica piersiowa, – zakrzepica żyły nerkowej, – zakrzepica żył kręzkowych, – zakrzepica żyły wrotnej,		4.2. Monitorowanie leczenia 1) co tydzień przez pierwsze 5 tygodni: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT), f) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), g) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 5 tygodniu, raz na dwa tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) po 5 tygodniu, raz na cztery tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, b) stężenie mocznika w surowicy krwi, c) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT),
---	--	--

– zgorzel, – ostre zamknięcia naczyń obwodowych; 3) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia; 4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. 3.1.2. Chorzy stabilni klinicznie po terapii inhibitorem C5: Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1) wiek ≥ 12 lat;		d) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), e) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym: a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następnie co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, b) co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego pegcetakoplan należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.
---	--	--

2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej; 3) stosowanie inhibitora C5 przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy; 4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN); 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 3.2. Określenie czasu leczenia w programie		5. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym wskaźników skuteczności leczenia z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 3.3. Kryteria wyłączenia 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia); 2) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne; 3) karmienie piersią; 4) masa ciała poniżej 40 kg; 5) przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;		
---	--	--

7) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 8) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 9) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 10) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		
4. Leczenie pegcetakoplanem 4.1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) obecność niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące u		

pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego; 4) nieobecność niewyleczonego zakażenia wywołanego przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>; 5) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia), <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepień - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia; 6) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.		
---	--	--

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 4.2. Określenie czasu leczenia w programie 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia pegcetakoplanem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii; 3) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej		
--	--	--

Hemoglobinurii będą ponownie włączani do podawania pegcetakoplanu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych. 4.3. Kryteria wyłączenia 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdym kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia); 2) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne; 3) karmienie piersią; 4) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;		
--	--	--

6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 7) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		
---	--	--

8. Spis tabel

Tabela 1. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia PNH	21
Tabela 2. Schemat dawkowania produktu leczniczego Piasky w zależności od masy ciała	43
Tabela 3. Omówienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator	47
Tabela 4. Klasyfikacja odpowiedzi hematologicznej w leczeniu PNH za pomocą inhibitorów układu dopełniacza – Risitano 2019	51
Tabela 5. Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996	52

9. Bibliografia

1. Szlendak, U., et al., *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Pol Arch Intern Med, 2022. **132**(6).
2. NFZ, D., *Dane uzyskane od NFZ, dotyczące liczebności populacji leczonej ekulizumabem i rawulizumabem w ramach Programu Lekowego B.96 do czerwca 2024 roku*.
3. Piekarska A., L.K., *Nocna napadowa hemoglobinuria — aktualny stan wiedzy, diagnostyka, dostępne terapie i perspektywy na przyszłość*. Hematologia, 2020. **11**(1): p. 30-44.
4. Bodó, I., et al., *Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations*. Adv Ther, 2023. **40**(6): p. 2752-2772.
5. Goh, Y.T., et al., *Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore*. Annals of the Academy of Medicine Singapore, 2024. **53**(6): p. 371-385.
6. DGHO, *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*, <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh/@guideline/html/index.html>. 2024.
7. DGHO, *Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)*. 2023.
8. Nishimura, J., et al., *Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab*. N Engl J Med, 2014. **370**(7): p. 632-9.
9. Röth, A., et al., *The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Blood, 2020. **135**(12): p. 912-920.
10. Fukuzawa, T., et al., *Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 1080.
11. Piasky, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Piasky (data dostępu: 9.10.2024 r.)*.
12. AOTMiT, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0*. 2016.
13. Lee, J.W., et al., *Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study*. Blood, 2019. **133**(6): p. 530-539.
14. Lee, J.W., et al., *Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry*. Int J Hematol, 2013. **97**(6): p. 749-57.
15. Wong, *Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Therapeutic Advances in Hematology. 2022;13. doi:10.1177/20406207221114673. 2022.
16. Risitano, A.M., et al., *Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT*. Frontiers in Immunology, 2019. **10**(JUN).
17. Dingli, D., et al., *Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Hematology, 2024. **29**(1): p. 2329030.