



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Piasky (krowalimab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych z nocną napadową
hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.23.2025

Data ukończenia: 10.06.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Alexion Europe SAS, Amgen Technology (Ireland) UC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS, Amgen Technology (Ireland) UC

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ADA	przeciwciała przeciwlkowe (ang. anti-drug antibodies)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BTH	przełom hemolityczny (ang. breakthrough-hemolysis)
C5i	inhibitory składnika C5 dopełniacza
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency (dawniej CADTH)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CrI	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
CROV	krowalimab
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EKU	ekulizumab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	górną granicę normy
Hgb	hemoglobina
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PEG	pegcetakoplan

PKB	produkt krajowy brutto
PNH	nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RAW	rawulizumab
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. 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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RP	Rada Przejrzystości
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 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. 146 z późn. zm.).
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	15
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności krowalimab vs ekulizumab	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa krowalimab vs ekulizumab	36
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności krowalimab vs rawulizumab	38
4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa krowalimab vs rawulizumab	40
4.2.1.5. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa krowalimabu w populacji pediatrycznej	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2. Wyniki analizy progowej	47
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	48
5.3.3. Ocena walidacji.....	48
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	48
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	50
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	54
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	56
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	59
10. Kluczowe informacje i wnioski	60
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	65
12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	66
13. Źródła.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

20.03.2025 r.

PLR.4500.4049.2024.13.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Piasky (krowalimab), 340 mg, 2 ml, roztwór do wstrzykiwań, GTIN 07613326085861

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Wnioskodawca:

Roche Polska sp. z o.o.

Domaniewska 28,

02-672 Warszawa,

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.03.2025 r., znak PLR.4500.4049.2024.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 04.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Piasky (krowalimab), 340 mg, 2 ml, roztwór do wstrzykiwań, GTIN 07613326085861 w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.04.2025 r. (dostarczenie wnioskodawcy 17.04.2025 r.), znak OT.423.1.23.2025.4.AIK. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 12.05.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Piasky (krowalimab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) u dzieci ≥ 12 roku życia i dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 2.0., HTA FORMEDIS sp. z o. o., Poznań, maj 2025
- Piasky (krowalimab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) u dzieci ≥ 12 roku życia i dorosłych. Analiza kliniczna. Wersja 2.0., HTA FORMEDIS sp. z o. o., Poznań, maj 2025
- Piasky (krowalimab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) u dzieci ≥ 12 roku życia i dorosłych. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0., HTA FORMEDIS sp. z o. o., Poznań, maj 2025
- Piasky (krowalimab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) u dzieci ≥ 12 roku życia i dorosłych. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0., HTA FORMEDIS sp. z o. o., Poznań, maj 2025
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu MZ, przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.23.2025.4.AIK z dnia 17 kwietnia 2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Piasky (krowalimab), 340 mg, 2 ml, roztwór do wstrzykiwań, GTIN 07613326085861																			
Kod ATC	L04AJ07, leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza																			
Substancja czynna	krowalimab																			
Droga podania	infuzja/podanie podskórne																			
Dawkowanie	Zalecany schemat obejmuje jedną dawkę nasycającą podawaną w infuzji dożylniej (w dniu 1.), po której podaje się cztery dodatkowe dawki nasycające podawane co tydzień we wstrzyknięciu podskórnym (w dniu 2., 8., 15. i 22.). Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się w dniu 29., a kolejne co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Podawane dawki są uzależnione od masy ciała pacjenta, co przedstawiono w poniższej tabeli. Schemat dawkowania produktu leczniczego Piasky w zależności od masy ciała <table> <tr> <th>Dawki produktu leczniczego Piasky</th><th>≥ 40 kg do < 100 kg</th><th>≥ 100 kg</th></tr> <tr> <td colspan="3">Dawka nasycająca</td></tr> <tr> <td>Dzień 1.</td><td>1000 mg (dożylnie)</td><td>1500 mg (dożylnie)</td></tr> <tr> <td>Dzień 2., 8., 15., 22.</td><td>340 mg (podskórnie)</td><td>340 mg (podskórnie)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Dawka podtrzymująca</td></tr> <tr> <td>Dzień 29., następnie co 4 tygodnie</td><td>680 mg (podskórnie)</td><td>1020 mg (podskórnie)</td></tr> </table> W przypadku pacjentów leczonych innymi inhibitorami układu dopełniacza pierwszą dawkę nasycającą produktu leczniczego Piasky należy podać w terminie kolejnego planowanego podania dotychczas stosowanego leku. Dodatkowe dawki podskórne nasycające i dawki podtrzymujące produktu leczniczego Piasky należy podawać zgodnie z powyższym schematem.		Dawki produktu leczniczego Piasky	≥ 40 kg do < 100 kg	≥ 100 kg	Dawka nasycająca			Dzień 1.	1000 mg (dożylnie)	1500 mg (dożylnie)	Dzień 2., 8., 15., 22.	340 mg (podskórnie)	340 mg (podskórnie)	Dawka podtrzymująca			Dzień 29., następnie co 4 tygodnie	680 mg (podskórnie)	1020 mg (podskórnie)
Dawki produktu leczniczego Piasky	≥ 40 kg do < 100 kg	≥ 100 kg																		
Dawka nasycająca																				
Dzień 1.	1000 mg (dożylnie)	1500 mg (dożylnie)																		
Dzień 2., 8., 15., 22.	340 mg (podskórnie)	340 mg (podskórnie)																		
Dawka podtrzymująca																				
Dzień 29., następnie co 4 tygodnie	680 mg (podskórnie)	1020 mg (podskórnie)																		
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Krowalimab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy G1 (IgG1) wiążącym się swoiście i z wysokim powinowactwem do składowej 5 (C5) układu dopełniacza, hamując jej rozpad na składniki C5a i C5b, w ten sposób zapobiegając powstawaniu kompleksu atakującego błonę. Zahamowanie przez krowalimab końcowej aktywacji dopełniacza ogranicza u pacjentów z PNH zależną od niej hemolizę wewnątrznaczyniową.																			
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.																			
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <u>Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorem C5:</u> - wiek ≥ 12 lat; - zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych: - 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, - znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność, - hemoglobinuria, - bóle brzucha, - niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10g/dL), - dysfagia, - zaburzenia erekcji, - 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, – zgorzeł, – 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; 6) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną ChPL; <u>Chorzy stabilni klinicznie po terapii inhibitorem C5:</u> 1) wiek ≥ 12 lat; 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 LDH $\leq 1,5$ GGN; 5) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia), 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 w wieku rozrodczym oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną ChPL; 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.
Określenie czasu leczenia w programie	Stosowanie krowalimabu w ramach leczenia PNH jest prowadzone do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 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 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 skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

Źródło: ChPL Piasky; projekt programu lekowego MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Monoterapia pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, których masa ciała wynosi 40 kg i więcej z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), u pacjentów: - z hemolizą, z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, - którzy są stabilni klinicznie po leczeniu inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs). Lek oznaczony „▼” w ulotce informacyjnej produktu, tj. objęty dodatkowym monitorowaniem przez EMA. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny.

Źródło: ChPL Piasky, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Piasky>, dostęp 22.04.2025 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Piasky (krowalimab) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Jednak w 2025 r. do Agencji wpłynęły dwa inne wnioski w zakresie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków Voydeya (danikopan) oraz Fabhalta (iptakopan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD 10 D59.5)”. Oba leki, w przeciwieństwie do krowalimabu, mają status leku sierocego i są skierowane do populacji dorosłych z PNH, z niedokrwistością hemolityczną. W wyniku przeprowadzonej oceny ww. technologii, Prezes Agencji oraz RP nie rekomendują refundacji leku zawierającego danikopan oraz rekomendują po spełnieniu odpowiednich warunków finansowanie leku zawierającego iptakopan. Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 3. Technologie lekowe oceniane przez AOTMiT w 2025 r., w ramach wnioskowanego programu lekowego

	Voydeya (danikopan)	Fabhalta (iptakopan)
Wskazanie rejestracyjne	Lek dodatkowy do stosowania z RAW/EKU w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna	Monoterapia dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje niedokrwistość hemolityczna
Dawkowanie	Doustnie, początkowa dawka to 150 mg 3x dziennie, w odstępie ok. 8 godz. (+/-2 godz.). Można zwiększyć do 200 mg 3x dziennie po co najmniej 4 tyg. leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej.	Doustnie, 200 mg (jedna kapsułka) 2x dziennie, rano i wieczorem.
Stanowisko RP	Stanowisko RP nr 38/2025 z dnia 31 marca 2025: negatywne <u>Główne argumenty decyzji:</u> - badania niskiej wiarygodności, na małych grupach badawczych; - brak RCT umożliwiających porównanie bezpośrednie danikopanu w połączeniu z C5i z refundowanym pegcetakoplanem (PEG); - brak zaproponowanego RSS; - skrajnie wysoki ICUR; - refundacja leku jedynie w 2 krajach europejskich.	Stanowisko RP nr 41/2025 z dnia 14 kwietnia 2025: negatywne na proponowanych przez wnioskodawcę warunkach, ale pozytywne w 2. linii leczenia, pod warunkiem , że koszt leczenia iptakopaniem będzie co najmniej nie wyższy niż koszt leczenia PEG. <u>Główne argumenty decyzji:</u> - RCT wskazuje na skuteczność ocenianej technologii w 2. linii leczenia; - ograniczona dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności dot. porównania wnioskowanej technologii z głównymi komparatorami (C5i w 1. linii leczenia oraz PEG wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5i); - brak badań długofalowych względem proponowanej terapii; - brak badań porównujących bezpośrednio iptakopan i PEG; - pozytywne rekomendacje refundacyjne.

	Voydeya (danikopan)	Fabhalta (iptakopan)
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 38/2025 z dnia 2 kwietnia 2025: negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko RP, mając na uwadze w szczególności brak przewagi w zakresie skuteczności względem PEG oraz znacznie wyższe koszty leczenia niż aktualnie stosowane terapie, przy braku propozycji mechanizmu dzielenia ryzyka, uważa za niezasadne finansowanie danikopanu w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią.	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 45/2025 z dnia 17 kwietnia 2025: pozytywna pod warunkami: • pogłębienie RSS poprzez obniżenie ceny leku z perspektywy płatnika publicznego o ok. 27%; • w związku z brzmieniem kryteriów włączenia do terapii iptakopanem wnioskodawca powinien zapewnić świadczeniodawcy realizującego przedmiotowy program lekowy niezbędne szczepionki przeciwko bakteriom otoczkowym <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i> typu A, C, V, Y i B oraz <i>H. influenzae</i> typu B dla każdego pacjenta włączonego do programu, wymagającego podania ww. szczepionek. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko RP, mając na uwadze (...) w szczególności znacznie wyższe koszty leczenia niż aktualnie stosowane terapie, uważa za zasadne finansowanie iptakopanu w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią, wyłącznie po spełnieniu przedstawionych warunków.

Źródła : Voydeya BIP AOTMiT 4/2025; Fabhalta BIP AOTMiT 16/2025

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.96
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Brak uwag do zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH; ICD-10 D59.5) jest rzadką, klonalną chorobą układu krwiotwórczego, wynikającą z nabytej mutacji somatycznej genu PIGA. PNH manifestuje się zależną od układu dopełniacza hemolizą wewnątrz- i zewnątrznaczyniową. Nieprawidłowości dotyczą wszystkich linii komórek krwiotwórczych i skutkują niedokrwistością hemolityczną, niewydolnością szpiku oraz zakrzepicą żylną i tętniczą.

Etiopatogeneza, obraz kliniczny i rokowanie

Skutkiem mutacji w genie PIGA jest nieprawidłowa synteza glikozylofosfatydylinozytolu, co uniemożliwia prawidłowe kotwiczenie na błonie plazmatycznej erytrocytów białek, w tym CD55 i CD59, regulujących działanie dopełniacza. Mechanizm PNH polega na chronicznej, zależnej od układu dopełniacza hemolizie krwinek. Brak CD55 prowadzi do nadmiernego opłaszczania erytrocytów przez fragmenty dopełniacza; komórki te są następnie wychwytywane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy i podlegają hemolizie zewnątrznaczyniowej. Niedobór CD59, inhibitora powstawania kompleksu atakującego błonę, skutkuje hemolizą wewnątrznaczyniową (notowaną u ok. 25% pacjentów). Hemoliza wewnątrznaczyniowa, wbrew nazwie choroby, zachodzi w jej przebiegu stale i nie jest procesem napadowym. Zaburzenia dotyczą także nieprawidłowej aktywacji granulocytów, komórek śródbłonka naczyń krwionośnych oraz płytek krwi, które agregują, tworząc zakrzepy. Będące skutkiem hemolizy niedokrwienie manifestuje się wielorako, najczęściej anemią, zakrzepicą, zmęczeniem, bólami głowy oraz dystonią mięśni gładkich. Występujące w PNH hemoglobinuria i hemosydenuria mogą skutkować niedoborem żelaza. Powikłaniami narządowymi PNH są przewlekła choroba nerek oraz nadciśnienie płucne, bóle głowy czy zaburzenia erekcji. Skutkiem zakrzepicy naczyń wątrobowych może być zespół Budda-Chiariego, prowadzący potencjalnie do ciężkiej niewydolności wątroby. Współistniejące u części chorych zespoły niewydolności szpiku mogą rozwinąć się do niedokrwistości anaplastycznej lub zespołów mielodysplastycznych. Wyróżnić można trzy postaci kliniczne PNH: klasyczną (populacja komórek z defektem > 50% granulocytów, aktywna hemoliza wewnątrznaczyniowa, epizody hemoglobinurii), PNH w przebiegu zaburzeń szpiku kostnego (populacja klonu < 50%, niższe nasilenie hemolizy, cytopenia wtórna do choroby podstawowej), postać subkliniczna (populacja klonu mniejsza niż 25%, najczęściej poniżej 1%, brak objawowej hemolizy, różnego stopnia niewydolność szpiku). Średni czas przeżycia z PNH wynosi ok. 15 lat. Najczęstszą przyczyną zgonu chorych jest zakrzepica; w ciągu 5 lat od diagnozy umiera ok. 35% pacjentów.

Leczenie

Jedyną metodą leczenia przyczynowego jest allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych. Jest to jednak terapia obciążająca pacjenta, obarczona wysokim ryzykiem infekcji i ostrej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. W praktyce klinicznej przeszczepowi poddaje się znikomy odsetek pacjentów. Leczenie z wyboru polega na hamowaniu aktywacji układu dopełniacza na poziomie składnika C3 (pegcetakoplan – pegylowany polipeptyd) lub C5 (ekulizumab i rawulizumab – przeciwciała monoklonalne). Do 35% pacjentów leczonych ekulizumabem lub rawulizumabem nadal wymaga transfuzji z uwagi na hamowanie tylko jednej ze ścieżek prowadzących od hemolizy. Podejście terapeutyczne zakładające jednoczesne wdrożenie inhibitorów składnika C3 i C5 może poprawić stan pacjenta i zmniejszyć częstotliwość interwencji, w tym przetoczeń krwinek czerwonych. Leczenie polegające na hamowaniu działania układu dopełniacza może prowadzić do istotnego obniżenia odporności i niesie ze sobą zwiększoną podatność na zakażenia bakteriami otoczkowymi, przede wszystkim *Neisseria meningitidis*. Niezaszczenie przeciw tej bakterii jest przeciwwskazaniem do leczenia rawulizumabem i ekulizumabem. Włączenie terapii ekulizumabem zwiększa ogólne przeżycie niemal do poziomu osób zdrowych. Terapia kortykosteroidami może obniżyć natężenie hemolizy, jednak ich długoterminowa skuteczność nie jest potwierdzona, a skutki uboczne ograniczają zasadność ich stosowania. Leczenie objawowe polega na minimalizowaniu skutków niedokrwistości za pomocą suplementacji żelaza i kwasu foliowego oraz przetoczeń preparatów krwinek czerwonych. Przebiecie ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego, leczonego fibrynolitycznie, wymaga dożywotniej terapii przeciwzakrzepowej.

Epidemiologia

PNH jest chorobą ultrarazadką; szacuje się, że dotyczy 1,3-16 milionów pacjentów na całym świecie. Chorobę rozpoznaje się w każdym wieku, najczęściej między 25 a 45 rokiem życia. Rocznie w Polsce diagnozuje się ok. 20 nowych przypadków. Różnorodność objawów utrudnia i opóźnia diagnozę – szczególnie w przypadkach objawiających się podobnie do ostrych chorób chirurgicznych jamy brzusznej. Wskazuje się na duży stopień niedodiagnozowania nocnej napadowej hemoglobinurii.

Źródło: Boguradzki 2017, Interna Szczeklika 2024, Piekarska 2020

3.3. **Liczebność populacji wnioskowanej**

3.3.1. **Liczebność populacji wg danych NFZ**

W 2024 r. (dane do listopada) w programie B.96 leczono 59 pacjentów ekulizumabem, 77 rawulizumabem i 18 pegcetakoplanem. W 2023 r. w programie leczono odpowiednio 75, 9 i 6 pacjentów. We wcześniejszych latach refundowany był jedynie ekulizumab. Wydatki na substancje czynne w programie wyniosły 77,55 mln zł w 2023 r. i 78,90 mln zł do listopada 2024 r.

W latach 2018-2024 w programie leczono łącznie 110 pacjentów.

Zgodnie z danymi wnioskodawcy wśród nich jest 1 pacjent poniżej 18 roku życia leczony ekulizumabem.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.96 wg danych NFZ

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021	2022	2023	I-XI 2024
ekulizumab	21	45	60	59	64	75	59
rawulizumab	-	-	-	-	-	9	77
pegcetakoplan	-	-	-	-	-	6	18
Unikalna l. pacjentów	21	45	60	59	64	77	98
Kwota refundacji [zł]	11 413 710	43 769 745	61 455 100	69 656 993	67 287 783	77 551 749	78 902 549

3.3.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz jednego przedstawiciela organizacji pacjenckiej „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH. Otrzymano jedną odpowiedź, od przedstawiciela organizacji pacjenckiej.

Tabela 6. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których krowalimab byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
Michał Woźniak „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH	150	1-2 / 1 000 000	Osoby, które chciałyby zmienić leczenie z leczenia dożylnego na terapię podskórną. Szczególnie osoby objęte wykluczeniem komunikacyjnym, mieszkającego w znacznej odległości od szpitala oraz osoby aktywne zawodowo w celu zmniejszenia częstotliwości wizyt w szpitalu, a także pacjenci, a także pacjenci, którzy wykazują problemy zylne.	Szacunki własne

3.4. **Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**

3.4.1. **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>;
- American Society of Hematology (ASH), <https://ashpublications.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.04.2025 r.

Do niniejszej analizy włączono najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej. Odnaleziono trzy dokumenty wytycznych praktyki klinicznej, tj. niemieckie wytyczne DGHO z 2024 roku, międzynarodowy konsensus ekspertów z 2024 r. (Dingli 2024, USA, Europa) oraz konsensus ekspertów z Europy Centralnej z 2023 r. (Badó 2023). Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne wskazują stosowanie ekulizumabu i rawulizumabu a wśród nowych terapii – głównie danikopan, iptakopan oraz pegcetakoplan (w zależności od szczegółowego wskazania) i dodatkowa opcja – allo-HSCT.

Krowalimab został uwzględniony w wytycznych niemieckich DGHO 2024 jako zalecana opcja terapeutyczna w leczeniu PNH, obok inhibitorów C5. Wytyczne te podkreślają, że możliwość podania podskórnego krowalimabu co 4 tyg. i samodzielna aplikacja, może być preferowaną opcją u niektórych pacjentów.

Trzeba zaznaczyć, że decyzja o dopuszczeniu do obrotu wnioskowanej terapii została wydana 22.08.2024 r., dlatego też dokumenty wydane przed ww. okresem nie uwzględniały krowalimabu w swoich zaleceniach.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
DGHO 2024 (Niemcy)	Wytyczne leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) Jako terapię wspomagającą w wytycznych wymienia się: • przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (kkcz); • suplementację kwasem foliowym, ewentualnie witaminą B12; • kontrolowaną suplementację żelazem; • wczesną i konsekwentną antybiotykoterapię w przypadku wystąpienia zakażeń bakteryjnych; • wystarczające nawodnienie w kontekście krytycznej hemolizy; • leczenie antykoagulacyjne; • terapię immunosupresyjną. Jako terapię leczniczą wytyczne podkreślają rolę allo-HSCT w przypadku PNH współistniejącej z ciężką niedokrwistością aplastyczną. <u>Hamowanie składowej C5 dopełniacza przez krowalimab, ekulizumab lub rawulizumab</u> Humanizowane przeciwciała monoklonalne, ekulizumab, rawulizumab i krowalimab wiążą czynnik C5 dopełniacza, zapobiegają jego rozszczepieniu na fragmenty C5a i C5b, a tym samym blokują późniejsze tworzenie końcowego kompleksu dopełniacza. W przypadku leczenia tymi lekami konieczne jest jednoczesne szczepienie przeciwko meningokokom. • Ekulizumab należy stosować przede wszystkim w przypadku powikłań, takich jak konieczność przetoczeń krwi z powodu hemolizy, po wystąpieniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, niewydolności nerek związanej z PNH i innych poważnych objawów związanych z PNH. • Rawulizumab od 2019 został zatwierdzony do leczenia hemolizy u pacjentów z PNH, jeśli jeden lub więcej objawów klinicznych wskazuje na wysoką aktywność choroby, a u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po co najmniej 6 miesiącach leczenia ekulizumabem. • Krowalimab został zatwierdzony w leczeniu PNH w 2024 r. Krowalimab jest wskazany u pacjentów z objawową hemolizą i objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby oraz u pacjentów, których stan kliniczny jest stabilny po leczeniu inhibitorem dopełniacza C5 przez co najmniej 6 miesięcy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Inhibitory proksymalne dopełniacza</u> • Danikopan został zatwierdzony do leczenia pacjentów z PNH w kwietniu 2024 r. jako lek uzupełniający do ekulizumabu i rawulizumabu, które powodują resztkową niedokrwistość hemolityczną w warunkach zahamowania terminalnej fazy dopełniacza. • Iptakopan został zatwierdzony do leczenia hemolitycznej PNH od 1 czerwca 2024 r. Ze względu na korzystną farmakokinetykę iptakopanu, badanie rejestracyjne 3 fazy APPLY-PNH zaprojektowano bez jednoczesnego podawania inhibitora końcowego. • Pegcetakoplan jest bezpośrednim inhibitorem C3 i C3b. EMA zatwierdziła pegcetakoplan w przypadku pacjentów, którzy byli poddani inhibicji składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 3 miesiące i mieli objawową niedokrwistość, która rozwinęła się z powodu hemolizy pozanaczyniowej. W międzyczasie wskazanie rozszerzono o pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia. Zatwierdzenie iptakopanu i rozszerzenie wskazania dla pegcetakopanu umożliwiają leczenie obiema substancjami w pierwszym rzucie hemolitycznym PNH. Dla niektórych pacjentów leczenie to jest atrakcyjną opcją terapeutyczną, pozwalającą na samokontrolę dawkowania, a także gwarantującą poprawę jakości życia. Obecnie nie ma wystarczających, długoterminowych danych dotyczących inhibitorów dopełniacza, szczególnie w odniesieniu do zakażeń i nieoczekiwanych efektów immunologicznych. W związku z tym zaleca się ostrożność w stosowaniu nowych substancji, zwłaszcza w I linii terapii. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
Dingli 2024 (USA, Europa) Sponsor: Novartis Pharmaceutical Corporation	Konsensus 13 ekspertów dotyczący postępowania w przypadku farmakodynamicznego przełomu hemolitycznego (BTH, ang. breakthrough-hemolysis) w leczonej PNH. Dziewięć z ekspertów pochodziło ze Stanów Zjednoczonych, czterech z Europy (z Anglii, Francji i dwoje z Niemiec). W wytycznych wymieniono następujące inhibitory dopełniacza, które mogą być stosowane ogólnie w leczeniu PNH: • końcowe (tj. inhibitory C5; ekulizumab, rawulizumab); • proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan). Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania inhibitorów dopełniacza podczas BTH, w zależności od poziomu obniżenia stężenia hemoglobiny (Hgb): ○ $\geq 1,5 - < 2,5$ g/dl • inhibitory C5 (C5i) – ekulizumab, rawulizumab: ▪ jeśli BTH wystąpiło na początku przerwy między dawkami (np. w pierwszej połowie przerwy między dawkami) lub jeśli nie powoduje żadnych objawów, należy utrzymać bieżący schemat dawkowania; ▪ w przypadku wystąpienia BTH na późnym etapie przerwy między dawkami (np. w drugiej połowie przerwy w dawkowaniu) i wystąpienia spłycenia oddechu, bólu w klatce piersiowej lub bólu brzucha, należy skrócić odstępy w dawkowaniu końcowego inhibitora dopełniacza (tj. podać tę samą dawkę¹ wcześniej); ▪ nie należy dodawać inhibitora proksymalnego, ponieważ obecnie nie ma danych pozwalających określić jego przydatność. • inhibitory proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan): ▪ jeżeli nie występują objawy, należy zachować aktualny schemat dawkowania; ▪ w przypadku objawów innych niż spłycenie oddechu, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha, należy rozważyć dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza, jeśli jest to wskazane klinicznie; ▪ w przypadku skrócenia oddechu, bólu w klatce piersiowej lub brzucha i nasilającego się stanu wzmacniającego dopełniacz, tzn. CAC (ang. complement amplifying condition), powodowane przez np. zakażenie, szczepienie lub zabieg chirurgiczny, należy najpierw spróbować dodać dawkę inhibitora dopełniacza proksymalnego. Jeżeli dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza okazało się nieskuteczne (brak poprawy objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych hemolizy w ciągu 24–48 godzin), należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza². ○ $\geq 2,5 - < 4$ g/dl • C5i (ekulizumab, rawulizumab): ▪ jeśli BTH wystąpiło na początku przerwy między dawkami należy rozważyć utrzymanie bieżącego schematu dawkowania; ▪ w przypadku wystąpienia BTH na późnym etapie przerwy między dawkami należy skrócić odstępy w dawkowaniu terminalnego inhibitora dopełniacza³ • inhibitory proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan): ▪ najpierw należy spróbować dodać dawkę inhibitora proksymalnego dopełniacza³; ▪ jeśli dodanie dawki inhibitora proksymalnego dopełniacza okazało się nieskuteczne (brak poprawy objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych hemolizy w ciągu 24–48 godzin), a u pacjenta występuje skrócenie oddechu, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha oraz pogarszający się CAC, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza²;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ ≥ 4 g/dl • C5i (ekulizumab, rawulizumab): ▪ należy skrócić odstępy między dawkami końcowego inhibitora dopełniacza⁴; • inhibitory proksymalne (tj. danikopan, iptakopan, pegcetakoplan): ▪ najpierw należy dodać dawkę inhibitora dopełniacza proksymalnego; ▪ jeżeli dodanie dawki proksymalnego inhibitora dopełniacza okazało się nieskuteczne, należy zastosować końcowy inhibitor dopełniacza^{2, 3}. ¹ obejmuje podawanie ekulizumabu, jeśli pacjent przyjmuje rawulizumab; ² w chwili publikacji brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego zalecenia, zwłaszcza w przypadku jego wielokrotnego stosowania. ³ można rozważyć, jeśli pacjent ma objawy inne niż duszności, ból w klatce piersiowej lub ból brzucha, a CAC stabilizuje się lub poprawia, ⁴ można rozważyć na wczesnym etapie okresu dawkowania końcowego inhibitora dopełniacza, a CAC stabilizuje się lub poprawia. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
Badó 2023 (Europa) Sponsor: Sobi™ (Czechy)	Konsensus ekspertów z Europy Centralnej dotyczący hamowania układu dopełniacza w PNH W skład eksperckiego panelu konsultacyjnego weszło 11 hematologów z 9 krajów Europy Środkowej (Bulgaria, Chorwacja, Czechy, Węgry, Polska, Rumunia, Rosja, Słowacja i Słowenia), wykonujących zawód specjalisty hematologii od 5 do 30 lat. U pacjentów, u których występują klasyczne objawy PNH wskazujące na wysoką aktywność choroby, niezależnie od historii przetoczeń i ze stężeniem LDH $\geq 1,5$ górnej granicy normy (GGN), zaleca się leczenie inhibitorem C5 [standardowym leczeniem (SOC) ekulizumabem lub rawulizumabem]. Pacjenci ze znacznym klonem PNH ($> 50\%$ granulocytów PNH), hemolizą wewnątrznaczyniową (znaczące podwyższenie poziomu LDH $\geq 1,5$ GGN) i odpowiednią rezerwą szpiku kostnego (duża liczba retikulocytów) najprawdopodobniej odniosą korzyść z leczenia C5i. Allo-HCT jest jedyną metodą prowadzącą potencjalnie do wyleczenia, ale nie jest zalecana jako terapia początkowa, z wyjątkiem przypadku PNH związanego z niewydolnością szpiku kostnego. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z PNH i powikłaniami zakrzepowymi. Ze względu na ryzyko zachorowalności i śmiertelności związanej z przeszczepieniem allo-HCT należy rozważać jedynie w wybranych grupach pacjentów. U pacjentów z niewydolnością szpiku kostnego, u których występuje znaczny rozmiar klonu PNH i aktywna hemoliza, zaleca się leczenie C5i (standard terapii). <u>Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące zmiany terapii inhibitorem C5 na C3 w specjalnych populacjach pacjentów z PNH:</u> ○ Pacjenci z przełomową hemolizą wewnątrznaczyniową podczas regularnego leczenia C5i przez ≥ 3 mies.: • należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; • w przypadku nawrotu farmakokinetycznego przełomu hemolitycznego (zwykle u 10-15% pacjentów) należy rozważyć badanie kliniczne; alternatywnie zwiększyć dawkę ekulizumabu do 1200 mg lub zmniejszyć odstęp między dawkami do 10 dni; • alternatywnie zmienić leczenie na rawulizumab; • alternatywnie zmienić leczenie na pegcetakoplan; • w przypadku sporadycznej farmakodynamicznej przełomowej hemolizy nie należy zmieniać terapii. <i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i> ○ Pacjenci z klinicznie istotną hemolizą pozanaczyniową zależną od C3, leczeni C5i przez ≥ 3 mies.: • należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; • alternatywnie zmienić leczenie na pegcetakoplan. <i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i> ○ Pacjenci z niesprowokowanym epizodem zakrzepowo-zatorowym podczas stosowania C5i przez ≥ 3 mies. (rzadkie zdarzenie): • należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; • należy rozważyć wtórną profilaktykę zakrzepicy z antykoagulantami, chyba że jest to przeciwwskazane; • alternatywnie przejść na pegcetakoplan i leczyć antykoagulantami; należy zdecydowanie rozważyć zmianę leczenia, jeśli podczas leczenia profilaktycznego wystąpi epizod zakrzepowo-zatorowy. Uwaga: wszystkich pacjentów należy zbadać pod kątem dodatkowych markerów zakrzepicy. <i>Poziom zgodności ekspertów: 100%</i> ○ Pacjenci z uporczywym zmęczeniem i obniżoną jakością życia pomimo leczenia C5i przez ≥ 3 mies.: • należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- należy przejrzeć markery hemolizy i zmienić terapię na pegcetakoplan. Uwaga: wszystkich pacjentów należy oceniać pod kątem stężenia Hgb Poziom zgodności ekspertów: 72% - Pacjenci z PNH i rzadkimi polimorfizmami C5 (głównie pochodzenia japońskiego) niereagujący na C5i: - należy rozważyć badanie kliniczne, jeśli jest dostępne; - lub zmienić terapię na pegcetakoplan. Poziom zgodności ekspertów: 100%

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz jednego przedstawiciela organizacji pacjenckiej „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH. Otrzymano jedną odpowiedź, od przedstawiciela organizacji pacjenckiej.

Michał Woźniak, przedstawiciel organizacji „Jedni na Milion” – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH

Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią to w większości osoby młode, aktywne zawodowo i znajdujące się w wieku produkcyjnym. Potrzebujemy dostępu do opcji terapeutycznych, które będą wspierać naszą niezależność i umożliwiać możliwie swobodne łączenie życia osobistego i zawodowego z codziennością życia z przewlekłą, nieuleczalną chorobą.

Choć liczba hospitalizacji została ostatnio ograniczona, każda wizyta w szpitalu wciąż stanowi obciążenie – zarówno dla systemu opieki zdrowotnej, jak i dla naszej psychiki. Potrzebujemy większej swobody i anonimowości w leczeniu – wartości te oferuje możliwość zastosowania terapii podskórnej.

Obecnie domowe podania leków są dostępne wyłącznie w ramach leczenia drugoliniowego. W pierwszej linii pacjentom udostępniono rawulizumab, który musi być podawany dożylnie, w formie wlewu co osiem tygodni, w warunkach szpitalnych, w ramach programu lekowego. Oznacza to konieczność odbycia co najmniej 12 wizyt szpitalnych rocznie.

Wprowadzenie terapii podskórnej już na etapie leczenia w pierwszej linii pozwoliłoby ograniczyć liczbę hospitalizacji do ośmiu rocznie, eliminując konieczność dożylnych podań i bolesnych wkłuć. To rozwiązanie, które realnie poprawiłoby komfort życia pacjentów.

Pacjenci zmagający się z nocną napadową hemoglobinurią oczekują przede wszystkim poprawy w zakresie komfortu leczenia, jakości życia, ograniczenia uciążliwości terapii oraz zmniejszenia wpływu choroby na życie zawodowe i rodzinne. Zmiana terapii z dożylną na podskórną odpowiada na te potrzeby w kilku kluczowych aspektach:

- Lepsze dopasowanie terapii do codziennego życia:** możliwość samodzielnego podania leku podskórnie co 4 tygodnie w warunkach domowych oznacza większą niezależność pacjenta i elastyczność w planowaniu życia codziennego.
- Znaczące ograniczenie liczby wizyt w ośrodku leczącym:** zamiast comiesięcznych lub częstszych wizyt szpitalnych, pacjenci musieliby zgłaszać się do ośrodka jedynie co 12 tygodni, co ma szczególne znaczenie dla osób mieszkających daleko od ośrodków specjalistycznych.
- Poprawa jakości życia fizycznego i psychicznego:** rzadszy kontakt ze szpitalem oraz brak konieczności dożylnego dostępu zmniejszają stres związany z leczeniem, ryzyko infekcji oraz dyskomfort fizyczny.
- Większa możliwość utrzymania aktywności zawodowej i społecznej:** dla pacjentów aktywnych zawodowo, a także rodziców (np. matek w porożu), możliwość leczenia w domu bez konieczności częstych i długich wizyt w placówkach ochrony zdrowia jest kluczowa dla zachowania ciągłości życia rodzinnego i pracy zawodowej.
- Poczucie kontroli nad chorobą:** samodzielną podanie leku daje pacjentowi większe poczucie sprawczości i kontroli, co wpływa pozytywnie na psychologiczny aspekt funkcjonowania z chorobą przewlekłą. Dodatkowo stabilizacja i kontrola hemolizy w znaczący sposób wpływa na stan zdrowia i samopoczucie pacjenta

W skrócie, pacjenci oczekują, że nowa technologia przyniesie **poprawę w zakresie wygody, bezpieczeństwa, dostępności i codziennego funkcjonowania**, bez utraty skuteczności terapeutycznej.

- **Unikanie przetoczeń krwi:** dzięki zastosowaniu terapii niektórzy pacjenci nie będą musieli być poddawani przetoczeniom krwi.
- **Zmniejszenie częstotliwości epizodów zakrzepowych:** zastosowanie terapii znacząco wpływa na zmniejszenie ryzyka powstania zakrzepicy
- **Poprawa kondycji fizycznej:** dzięki zastosowaniu terapii pacjenci odczuwają mniejsze zmęczenie co wpływa na poprawę ich kondycji fizycznej oraz ogólnej jakości życia.

(...)

[P]otencjalne problemy związane z terapią domową można skutecznie zredukować poprzez **systemowe wsparcie, edukację, przypomnienia oraz bieżący kontakt z zespołem medycznym**. Co ważne, doświadczenia z innych krajów i badań klinicznych pokazują, że pacjenci bardzo dobrze radzą sobie z terapią podskórną, zwłaszcza gdy otrzymają odpowiednie przygotowanie i narzędzia wspomagające.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., obecnie w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” finansowaniem objęte są:

- inhibitory C5: ekulizumab i rawulizumab;

Przy czym ekulizumab refundowany jest w populacji pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych, a rawulizumab w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych a także u chorych stabilnych klinicznie podczas leczenia ekulizumabem,

- inhibitor C3: pegcetakoplan

Pegcetakoplan refundowany jest jedynie w populacji pacjentów z obecnością niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
ekulizumab	Bekemv, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 30 ml	08715131025755	10 328,10	10 947,79	10 947,79
	Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 30 ml	05909990643776	13 770,81	14 597,06	10 947,79
rawulizumab	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1100 mg	1 fiol. 11 ml	05391527740162	77 113,08	79 273,08	79 273,08
	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. 3 ml	05391527740179	21 030,84	22 292,69	22 292,69
pegcetakoplan	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 mg	1 fiol. 20 ml	07350031443950	17 339,40	18 379,76	18 379,76
	Aspaveli, roztwór do infuzji, 1080 mg	8 fiol. 20 ml	07350031443967	138 715,20	140 875,20	140 875,20

CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; WLF, wysokość limitu finansowania

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
w populacji dorosłych (od 18 r.ż.): - rawulizumab (RAW) w populacji dzieci i młodzieży do 18 r.ż.: - ekulizumab (EKU)	Komparatory wybrano uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce.	Wybór prawidłowy

Komentarz analityków Agencji

Należy podkreślić, że przedmiotem opinii Prezesa Agencji w 2025 r. w populacji z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) były też produkty lecznicze zawierające substancje czynne:

- danikopan (podawany doustnie), zarejestrowany jako lek dodatkowy do stosowania z C5i w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna, oraz
- iptakopan (podawany doustnie), zarejestrowany w monoterapii dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

Szczegółowy zakres tych opinii został przedstawiony w rozdz. 3.1.1.3 niniejszej AWA.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci >12 r.ż. chorujący na PNH z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby lub pacjenci stabilni klinicznie po leczeniu inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy	niezgodna z kryteriami włączenia	-
Interwencja	krowalimab (podanie dożylnie i podskórne), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Piasky	dawkowanie inne niż wskazane w ChPL	-
Komparator	brak ograniczenia	-	-
Punkty końcowe	- skuteczność kliniczna - profil bezpieczeństwa	niezgodne z kryteriami włączenia, w tym właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne	-
Typ badań	- badania randomizowane, badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną, badania jednoramienne; - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów – dla abstraktów konferencyjnych przedstawiających wyniki dla dłuższego okresu obserwacji lub analiz z podziałem w podgrupach; - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim	- opracowania pogładowe; - przeglądy niesystematyczne; - opisy przypadków; - abstrakty konferencyjne; - publikacje w językach innych niż polski lub angielski	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; PNH, nocna napadowa hemoglobinuria

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa krowalimabu we wnioskowanym wskazaniu, dokonano przeszukania dowodów naukowych w dniu 27.09.2024, w bazach głównych MEDLINE (via PubMed), Embase oraz The Cochrane Library. Przeszukano również strony ClinicalTrials.gov i EU Clinical Trials. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa 20.09.2024 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach URPL, EMA, FDA i WHO. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził w ramach wyszukiwania uzupełniającego przegląd niesystematyczny z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej oraz przeszukał odniesień bibliograficznych z publikacji włączonych do analizy klinicznej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 09.05.2025 r. W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy. Analiza zbiorcza wyników badań COMMODORE z 2025 r. (Röth 2025), została uwzględniona przez wnioskodawcę w wyniku uzupełnień wymagań minimalnych przesłanych do Agencji.

4.1.3. **Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla krowalimabu do analizy klinicznej włączono:

- kluczowe badanie (ang. pivotal study) **RCT COMMODORE 2** (Röth 2024, Röth ab konf 2024, Panse 2023), tj. otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy w kierunku oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa krowalimabu (n=135) vs ekulizumabu (n=69), w populacji pacjentów z PNH (≥18 r.ż.), wcześniej nieleczonych za pomocą C5i,
 - w drugiej, jednoramiennej części badania, uwzględniono również pacjentów pediatrycznych (n=6), którym podawano krowalimab (wyniki dla tej podgrupy pacjentów nie były dostępne w ramach publikacji źródłowej);
- **RCT COMMODORE 1** (Scheinerg 2024, Panse 2023), tj. wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy, w kierunku oceny skuteczności klinicznej krowalimabu (n=45) vs ekulizumabu (n=44) u stabilnych pacjentów z PNH (≥18 r.ż.), leczonych wcześniej C5i;
- badanie **COMMODORE 3** (Liu 2023), tj. wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy w kierunku oceny skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki stosowania krowalimabu (n=51) u pacjentów z PNH w wieku ≥12 r.ż. wcześniej nieleczonych za pomocą C5i,
- badanie **COMPOSER** (Roth 2020, Roth 2023), tj. 4-częściowe, otwarte badanie fazy I/II, w kierunku określenia poziomu bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz skuteczności na podstawie eksploracyjnych punktów końcowych krowalimabu (n=44) wśród pacjentów z PNH w wieku 18-75 lat;
- **NMA Report Krowalimab** wnioskodawcy, tj. nieopublikowany przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową w kierunku oceny skuteczności krowalimabu względem rawulizumabu i ekulizumabu (z przyp. analityka: opisano szczegółowo wyniki dla porównania z RAW ze względu na brak porównań bezpośrednich w zakresie tego komparatora);
- dokumentu **EPAR Piasky**, tj. dokument EMA w zakresie którego opisano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo krowalimabu w populacji pediatrycznej ≥12 r.ż. (n=9) oraz populacji dorosłych stosujących wcześniej rawulizumab (n=19).

Dodatkowo przedstawiono wyniki skumulowanej analizy badań **COMMODORE (Röth 2025)** w zakresie bezpieczeństwa leczenia krowalimabem pacjentów dorosłych z PNH.

Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej dot. krowalimabu.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka kluczowych i uzupełniających badań pierwotnych dot. wnioskowanej technologii, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RCT COMMODORE 2 (NCT04434092, Röth 2024, Röth ab konf 2024, Panse 2023) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche; Chugai Pharmaceutical Co.	Typ: randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy z grupą kontrolną • 2 część to badanie jednoramienne u pacjentów pediatrycznych – nie opisano wyników w publikacji Roth 2024 (ich podsumowanie znajduje się w EPAR Piasky) Liczba ośrodków: 67 ośrodków w 25 krajach (głównie azjatyckie i europejskie, w tym 5 w Polsce) Randomizacja: tak, 2:1 Zasłepienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i>, tj. hipoteza o niegorszości interwencji od komparatora^a Interwencja: krowalimab (CROV) dożylnie i podskórnym; dawkowanie zgodnie z ChPL	Kryteria włączenia: • wiek ≥18 lat i masa ciała ≥ 40 kg; • diagnoza PNH potwierdzona w wysocy czulej cytometrii przepływowej; • obecność minimum 1 z objawów PNH, jak anemia – poziom hemoglobiny <10 g/dl, zmęczenie, hemoglobinuria, historia wystąpienia poważnego zdarzenia naczyniowego, w tym zakrzepicy, ból brzucha, duszność, dysfagia, zaburzenia erekcji, w ciągu 3 mies. przed skryningiem; • poziom LDH w momencie skryningu ≥ 2xGGN; • płytki krwi ≥ 30000/mm³ w momencie skryningu, bez konieczności transfuzji w okresie 7 dni od wykonania badań laboratoryjnych; • bezwzględna liczba neutrofilów > 500/ml w momencie skryningu;	Pierwszorzędowe: • odsetek pacjentów z kontrolą hemolizy mierzoną osiągnięciem stężenia LDH ≤ 1,5xGGN między 5 a 25. tyg. badania; • odsetek pacjentów, którzy uniknęli transfuzji^b od momentu włączenia do 25. tyg. badania; Drugorzędowe, m.in.: • odsetek pacjentów z przełomem hemolitycznym^c, od początku badania do 25 tyg. badania; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stabilizację poziomu Hgb, tj. uniknięcie spadku stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl przy braku konieczności

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Komparator: ekulizumab (EKU) dawkowany zgodnie z lokalnymi wytycznymi Follow-up: - skrining: 4 tyg. - analiza pierwotna – faza randomizowana: 24 tyg. - faza przedłużona: 2 lata, ale badanie ma charakter otwarty Liczba pacjentów: - faza randomizowana, N=204: CROV n=135* vs EKU n=69; - faza przedłużona dla CROV→CROV n=129 oraz EKU→CROV n=68 * 1 pacjent zmarł 2. dnia badania i został wyłączony z oceny skuteczności CROV.	- szczepienie p/meningokokom przed rozpoczęciem leczenia; - jeśli nie otrzymano wcześniej szczepionki, wymagane było szczepienie p/pneumokokom i <i>H. influenzae</i>, jeśli były dostępne i zgodnie z lokalnymi przepisami; - prawidłowa czynność narządów (wątroby, nerek); - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub stosowania odpowiedniej antykoncepcji; - pisemna zgoda na udział w badaniu. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 13.8. Kryteria wykluczenia, m.in.: - wcześniejsza i prowadzona w momencie włączenia terapia C5i; - przebyte allo-HSCT; - historia zarażenia meningokokami w ciągu 6 mies. przed włączeniem i do pierwszego podania leku. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 13.8.	transfuzji, od początku do 25. tyg. badania); - średnia zmiana nasilenia zmęczenia wg skali FACIT-Fatigue^d u pacjentów ≥ 18 r.ż. od początku do 25. tyg. badania); - wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wg Panse 2023; - preferencje pacjentów; - profil bezpieczeństwa. Pozostałe punkty końcowe – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 13.8.
RCT COMMODORE 1 (NCT04432584, Scheinberg 2024, Panse 2023) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche; Chugai Pharmaceutical Co.	Typ: randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy z grupą kontrolną Liczba ośrodków: 70 ośrodków w 25 krajach (głównie azjatyckie i europejskie, w tym 5 w Polsce) Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: pierwotnie zakładano <i>non-inferiority</i>, ale ze względu na nieosiągnięcie planowanej liczby pacjentów badanie zostało zmodyfikowane, pierwszorzędnym pkt końcowym stał się profil bezpieczeństwa a więc nie testowano formalnie hipotezy <i>non-inferiority</i> czy <i>superiority</i> Interwencja: CROV dożylnie i podskórnie; dawki zgodne z ChPL Komparator: kontynuacja terapii dożylniej – EKU co 2 tyg. Follow-up: - faza przesiewowa: 4 tyg. - faza podstawowa (randomizowana): 24 tyg. - faza przedłużona: nie określono dokładnie, badanie otwarte Liczba pacjentów: - faza randomizowana, N=89: CROV n=45 vs EKU n=44; - faza przedłużona: N=44	Kryteria włączenia: - wiek ≥18 lat i masa ciała ≥ 40 kg; - diagnoza PNH potwierdzona w wysoce czulej cytometrii przepływowej; - udokumentowane leczenie EKU (zgodne z zaleceniami) i ukończenie min. 24 tyg. terapii przed 1 dniem podania badanego leku; - ilość płytek krwi ≥ 30000/mm³ w momencie skringingu, bez konieczności transfuzji w okresie 7 dni od wykonania badań laboratoryjnych; - bezwzględna liczba neutrofili > 500/ml w momencie skringingu; - LDH w momencie skringingu ≤ 1,5x GGN (zgodnie z lokalnymi normami); - szczepienie p/meningokokom przed rozpoczęciem leczenia; - jeśli nie otrzymano wcześniej szczepionki, wymagane było szczepienie p/pneumokokom i <i>H. influenzae</i>, jeśli były dostępne i zgodnie z lokalnymi przepisami; - prawidłowa czynność narządów (wątroby, nerek); - kobiety w wieku rozrodczym: abstynencja seksualna lub stosowanie odp. antykoncepcji; - pisemna zgoda na udział w badaniu. Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy załącznik 13.7. Kryteria wykluczenia, m.in.: - poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe w ciągu 6 mies. przed pierwszym podaniem leku;	Pierwszorzędowy: - profil bezpieczeństwa (AEs); Drugorzędowe (eksploracyjne): - profil farmakokinetyczny; - kontrola hemolizy (LDH ≤1,5x GGN); - uniknięcie transfuzji; - odsetek występowania BTH; - stabilizacja poziomu Hgb; - średnia zmiana wyniku skali zmęczenia FACIT-Fatigue; - wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wg Panse 2023; - preferencje pacjentów w zakresie leczenia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- poziom Hgb przed rekrutacją do badania ≤ 7 g/dl lub Hgb > 7 g/dl i ≤ 9 g/dl i jednoczesne objawy anemii; - otrzymanie allo-HSCT; - zakażenie meningokokami w ciągu 6 mies. od skringingu, do 1. dnia podania leku; - rozpoznanie lub podejrzenie niedoboru odporności. Szczegółowe kryteria - patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 13.7.	
COMMODORE 3 (NCT04654468, Liu 2023) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche	Typ: jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, III fazy Liczba ośrodków: 5 ośrodków w Chinach Randomizacja: nie Zaślepienie: nd Typ hipotezy: nd Interwencja: CROV dożylnie i podskórnym; dawki zgodne z ChPL Komparator: nd Follow-up: - faza przesiewowa: 4 tyg. - faza podstawowa: 24 tyg. - faza przedłużona: nie podano czasu trwania Liczba pacjentów: N=51 (przerwanie leczenia: 1 pacjent – śmierć niezwiązana z leczeniem, ale pacjent został uwzględniony w analizie skuteczności klin.)	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 12 lat i masa ciała ≥ 40 kg; - LDH w momencie włączenia do badania ≥ 2 x GGN; - otrzymanie min. 4 przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 12 mies. do momentu włączenia do badania; - pisemna zgoda na udział. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 13.9. Kryteria wykluczenia, m.in.: - wcześniejsza i prowadzona w momencie włączenia terapia C5i; - przebyte allo-HSCT; - rozpoznanie/podejrzenie dziedzicznego niedoboru odporności. Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 13.9.	Pierwszorzędowe: - średni odsetek pacjentów z kontrolą hemolizy (LDH $\leq 1,5$ x GGN) między 5. a 25. tyg. badania); - różnica między odsetkiem pacjentów, którzy uniknęli transfuzji^b do 25 tyg. badania a odsetkiem pacjentów, którzy uniknęli transfuzji w ciągu 24 tyg. przed skringingiem; Drugorzędowe, m.in.: - odsetek pacjentów z przełomem hemolitycznym^c do 25. tyg. badania; - stabilizacja poziomu Hgb, tj. uniknięcie spadku stężenia Hgb ≥ 2 g/dl od wartości wyjściowych i przy braku zapotrzebowania na transfuzję do 25 tyg. badania; - średnia zmiana nasilenia zmęczenia wg skali FACIT-Fatigue u pacjentów ≥ 18 r.ż. do 25. tyg. badania (wyniki podano dla 17 tyg.*.) - profil bezpieczeństwa. Pozostałe punkty końcowe – patrz AKL wnioskodawcy, załącznik 13.9.

a) Gdy hipoteza o niegorszości zostanie udowodniona w zakresie 1-rzędowych pkt końcowych, zaplanowano testowanie 2-rzędowych pkt końcowych w następującej kolejności: przełom hemolityczny (*non-inferiority*), stabilizacja poziomów Hgb (*non-inferiority*), uniknięcie transfuzji (*superiority*), kontrola aktywności hemolitycznej (*superiority*), stabilizacja poziomów Hgb (*superiority*), wynik FACIT-Fatigue (*non-inferiority*) a następnie *superiority*).

b) Unikanie transfuzji definiowano jako pacjentów, u których nie było niezbędne przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. Transfuzje zalecano, gdy pacjent miał Hgb ≤ 9 g/dl z objawami klinicznymi o nasileniu wystarczającym do uzasadnienia transfuzji lub Hgb ≤ 7 g/dl niezależnie od objawów klinicznych.

c) Przełom hemolityczny to co najmniej 1 nowy/pogarszający się objaw lub znak hemolizy wewnątrzkrwinyowej w obecności podwyższonego LDH ≥ 2 x GGN po wcześniejszej redukcji LDH do $\leq 1,5$ x GGN podczas leczenia.

d) Fatigue Scale (FACIT-Fatigue), 13-elementowe narzędzie do oceny wyników zgłaszanych przez pacjentów, celem oceny objawów związanych ze zmęczeniem i wpływu na codzienne funkcjonowanie, z całkowitą punktacją 0-52 pkt. Średnia poprawa w całkowitym wyniku FACIT-Fatigue o ≥ 5 pkt uważana jest za klinicznie znaczącą a wzrost od wartości początkowej wskazuje na poprawę objawów zmęczenia.

e) Z powodu niezamierzonego pominięcia oceny FACIT-Fatigue zaplanowanej na 25 tydzień, zmęczenie oceniano od punktu początkowego do 17 tygodnia.

AKL, analiza kliniczna; allo-HSCT, allogeniczny przeszczep szpiku kostnego; C5i, inhibitor/y C5; CROV, krowalimab; ECU, ekulizumab; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 3; GGN, górna granica normy; Hgb, hemoglobina; ITT, analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis); LDH, dehydrogenaza mleczanowa; PNH, napadowa nocna hemoglobinuria

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej RCT COMMODORE 1 i 2 zgodnie z Cochrane RoB2. Oba RCT oceniono jako badania o niskim ryzyku błędu systematycznego. Należy jednak podkreślić, że zarówno w przypadku badania COMMODORE 1, jak i COMMODORE 2 wystąpiły pewne zastrzeżenia, tj. w zakresie ryzyka błędu systematycznego wynikającego z efektu przypisania do interwencji (badanie otwarte, brak zaślepienia i informacji o tym, czy jakiekolwiek interwencje poza protokołem były stosowane w badanych grupach) oraz w zakresie ryzyka błędu przy pomiarze punktów końcowych (otwarty charakter badania może wpływać na wyniki subiektywnych wskaźników, jak FACIT-Fatigue i preferencje pacjentów).

Z kolei, badania jednoramienne COMMODORE 3 i COMPOSER oceniono przy pomocy skali NICE. Badanie COMMODORE 3 otrzymało 6 na 8 pkt, a utrata 2 pkt wiązała się z brakiem jasnego wskazania, że pacjenci byli rekrutowani w sposób konsekutywny, jak i brakiem analiz w podgrupach. Badanie fazy I/II COMPOSER otrzymało 7 na 8 pkt ze względu na brak jasnego wskazania, że pacjenci byli rekrutowani w sposób konsekutywny, natomiast przedłużenie tego badania (OLE) oceniono już na maksymalną liczbę punktów w skali NICE.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

COMMODORE 1

- Nie osiągnięto planowanej wielkości populacji w badaniu (200 pacjentów), co wiąże się z oceną skuteczności leczenia za pomocą eksploracyjnych punktów końcowych. Autorzy badania zwracają uwagę na problem związany ze stale zmniejszającą się populacją pacjentów, którzy stosują ekulizumab, co przekłada się na mniejszą liczebność populacji potencjalnie spełniającej kryteria włączenia do badania COMMODORE 1.
- Ocena skuteczności w populacjach wcześniej stosujących rawulizumab, z polimorfizmem białka C5, populacji stosującej ekulizumab w dawkach wyższych niż zarejestrowane i populacji pediatrycznej wykonana została w ramach części nierandomizowanej. Należy zwrócić uwagę, że skonstruowanie badania randomizowanego dla tych subpopulacji chorych byłoby bliskie niemożliwemu, ze względu na bardzo niską liczebność tych pacjentów. Niemniej jednak wyniki dla poszczególnych subpopulacji opublikowano w ramach raportu European Public Assessment Report Piaski i zostały uznane za wystarczające aby wnioskować o skuteczności stosowania krowalimabu.
- Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów i klinicystów, co wiąże się potencjalnym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego w badaniu.
- W ramach oceny jakości badania COMMODORE 1 zwrócono uwagę na brak zaślepienia w badaniu, jak również na niższy niż stanowiący 95% odsetek pacjentów dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności klinicznej, mimo tego, zgodnie z algorytmem Cochrane, uznano że badanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.

COMMODORE 2

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

COMMODORE 3

- Badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej (wszystkie ośrodki były w Chinach).
- Badanie zaprojektowano jako badanie jednoramienne, uwzględniając fakt, iż PNH jest bardzo rzadką chorobą o wolnej progresji, w ramach której rzadko dochodzi do samoistnej remisji choroby. W Chinach

dostęp do terapii C5i jest utrudniony, dlatego zdecydowano się kwalifikować wszystkich potencjalnych pacjentów do leczenia krowalimabem.

Porównanie pośrednie – NMA

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

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

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

Komentarz analityków Agencji

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest wskazany również przez wnioskodawcę brak porównania bezpośredniego terapii krowalimabem z rawulizumabem. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, tj. metaanalizę sieciową (NMA, dokument nieopublikowany) celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z C5i (zarówno rawulizumabem, jak i ekulizumabem). Jednak trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Wnioskodawca opracował je na podstawie różnych źródeł informacji, które mają bezpośredni wpływ na uzyskiwane wyniki, przez co analiza porównawcza charakteryzuje się niższym poziomem wiarygodności.

Z kolei, badania pierwotne COMMODORE 1-3 (w tym 2 RCT porównujące krowalimab vs ekulizumab) charakteryzują się kilkoma istotnymi ograniczeniami jak: nieosiągnięcie planowanej liczby pacjentów, brak randomizacji i zaślepienia w części analiz, czy prowadzenie części badań w małych, specyficznych populacjach (np. wyłącznie azjatyckiej lub z rzadkimi wariantami klinicznymi). W niektórych przypadkach skuteczność oceniano na podstawie eksploracyjnych punktów końcowych lub danych z nieopublikowanej literatury, co ogranicza siłę dowodów. Pomimo tych ograniczeń, badania te charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego i mimo rzadkiego charakteru choroby umożliwiły wnioskowanie o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie krowalimabu w określonych podgrupach.

W przypadku populacji pediatrycznej (tj. od 12 r.ż.) przedstawione dane w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa krowalimabu były niedojrzałe. Dotyczyły one tylko kilku pacjentów, uwzględnianych w nierandomizowanych częściach badań COMMODORE 1/2/3. Z kolei, wyniki dla tej podgrupy chorych z PNH zostały opublikowane tylko w ramach EPAR Piaski.

W przedmiotowej analizie brak również danych na skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii. Należy jednak podkreślić, że wnioskowana technologia lekowa dostępna od niedawna (22 sierpnia 2024 r.) a wnioskowane wskazanie dotyczy choroby kwalifikowanej jako ultraradka (tj. niska liczba zachorowań w populacji ogólnej – częstość 1/50 tys. lub mniejsza; uwarunkowana genetycznie; utrudnione/opóźnione rozpoznanie; przebieg przewlekły; wysoki koszt diagnostyki i leczenia).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W rozdziałach poniżej przedstawiono **najważniejsze wyniki uwzględnione w przeglądzie wnioskodawcy** w oparciu o kluczowe badania pierwotne, jak **RCT COMMODORE 1 i 2**, **EPAR Piaski** (wyniki dla populacji pediatrycznej) oraz **nieopublikowany przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową wnioskodawcy (NMA 2023)**.

Z kolei, szczegółowa charakterystyka oraz wyniki badania jednoramiennego **COMMODORE 3** (n=51), badania I/II fazy **COMPOSER** (n=44) oraz **skumulowanej analizy badań COMMODORE (Röth 2025)** zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.2 (COMMODORE 3) oraz rozdz. 8 dot. dodatkowych badań oceniających skuteczność krowalimabu w PNH.

Zarówno badanie **COMPOSER**, jak i analiza skumulowana Röth 2025 wskazywała na akceptowalny profil bezpieczeństwa krowalimabu (CROV). W badaniu COMPOSER, do najczęściej zgłaszanych AEs należało zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych i bóle głowy, a wśród poważnych AEs odnotowano głównie migotanie przedsionków, zwężenie tętnicy wieńcowej i hemolizę. W zbiorczej analizie danych **Röth 2025**, profil bezpieczeństwa CROV (n=393) był zgodny z profilem EKU (n=111) u pacjentów z PNH. Z kolei, profil bezpieczeństwa CROV był porównywalny między pacjentami nieleczonymi wcześniej za pomocą C5i a pacjentami, którzy zmienili C5i na CROV.

W badaniu **COMMODORE 3**, CROV był dobrze tolerowany przez uczestników badania a ogólne dane dot. bezpieczeństwa były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa C5i. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej pokrywały się z wartościami we wcześniejszych RCT COMMODORE 1 i 2. Kontrolę hemolizy uzyskano u blisko 79% pacjentów do 25. tyg. badania. Osiągnięcie stabilizacji poziomu Hgb oraz uniknięcie transfuzji było możliwe u 51% pacjentów, natomiast przełom hemolityczny wystąpił tylko u 2 pacjentów (ok. 4%). W zakresie nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue, średnia zmiana wyniosła 8,8 pkt w 17 tyg. badania, a u blisko 71% pacjentów odnotowano poprawę istotną klinicznie o >5 pkt.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności krowalimab vs ekulizumab

Wyniki dla pacjentów wcześniej nieleczonych C5i

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej krowalimabu (CROV) względem ekulizumabu (EKU) w oparciu o kluczowe **RCT COMMODORE 2** realizowane w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych C5i oraz wyniki nieopublikowanej **NMA 2023**, w które dokonano również ww. porównania.

RCT COMMODORE 2

Głównym celem badania COMMODORE 2 było wykazanie nie gorszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*) CROV względem EKU u pacjentów z PNH wcześniej nieleczonych C5i. Pacjenci ≥ 18 r.ż. zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania CROV lub EKU (stratyfikacja wg poziomu LDH i historii transfuzji krwi w ciągu ostatnich 6 mies.). Dodatkowe nierandomizowane ramię badania stanowili pacjenci < 18 r.ż. wśród których zastosowano CROV, jednak wyniki w zakresie tej populacji nie zostały ujęte w publikacji źródłowej badania.

Leczenie podstawowe, tj. czas trwania fazy randomizowanej oszacowano na 24 tyg. z datą odcięcia danych 16.11.2022 r. Dla fazy przedłużonej badania, gdzie podawano tylko CROV, nie oszacowano dokładnego okresu obserwacji, jednak zgodnie z treścią Röth ab konf 2024, wyniki podawano dla 2-letniego okresu obserwacji z datą odcięcia 12.03.2024 r..

W grupie interwencji podawano CROV, początkowo 1000/1500 mg zależnie od masy ciała dożylnie (1 dzień), następnie dawki podskórne w 2., 8., 15. i 22. dniu badania (340 mg), a potem dawki podtrzymujące co 4 tyg. od 29 dnia badania (680/1020 mg w zależności od masy ciała). CROV był podawany przez wyszkolony personel ośrodka badawczego, natomiast samodzielne podawanie lub przez opiekuna było dozwolone od 9. tyg. badania, po przeszkoleniu i potwierdzeniu umiejętności przez pracownika ochrony zdrowia. W grupie kontrolnej podawano dożylnie EKU co 2 tyg. zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjenci, którzy przerwali leczenie byli poddawani dalszej obserwacji celem oceny bezpieczeństwa.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi analizowanymi w badaniu była kontrola hemolizy (mierzona uzyskaniem stężenia LDH $\leq 1,5 \times$ GGN między 5 a 25. tyg. badania) oraz uniknięcie transfuzji (tj. brak przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych od randomizacji do 25. tyg. badania). Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceniano wystąpienie przełomu hemolitycznego (BTH), stabilizację poziomu Hgb (tj. brak

spadku Hgb ≥ 2 g/dl bez transfuzji), zmianę nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue względem stanu wyjściowego oraz profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane – AEs).

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji modyfikowanej ITT (ang. modified Intent-to-Treat, mITT), tj. u pacjentów poddanych randomizacji, którym podano ≥ 1 dawkę CROV lub ECU oraz u których przeprowadzono ≥ 1 pomiar LDH po pierwszym podaniu dożylnym leku. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Charakterystyka populacji

Wśród 204 uczestników zrandomizowanych do badania COMMODORE 2, 135 zostało przydzielonych do grupy interwencji (CROV) a 69 do grupy kontrolnej (EKU). Charakterystyka wyjściowa populacji była ogólnie dobrze zrównoważona między ww. grupami. Mediana wieku wynosiła odpowiednio 38 lat w grupie CROV i 36 lat w grupie EKU. W większości pacjenci byli pełnoletni, jedynie w grupie EKU dwóch pacjentów było w 17 r.ż. przed otwarciem oddzielnego ramienia nierandomizowanego dla dzieci. Dodatkowo 6 pacjentów pediatrycznych zostało zakwalifikowanych do nierandomizowanego ramienia badania z CROV.

W grupie EKU odnotowano większy odsetek pacjentów pochodzenia azjatyckiego (~74%) w porównaniu z grupą CROV (~64%). Pacjenci pochodzenia kaukaskiego stanowili odpowiednio ok. 33% uczestników badania w grupie CROV i ok. 23% w grupie EKU. Spośród wszystkich pacjentów blisko 39% miało historię niedokrwistości aplastycznej. Mediana poziomu Hgb wynosiła 8,5 g/dl w grupie CROV oraz 8,7 g/dl w grupie EKU. W blisko 75% przypadków, w obu grupach, dokonano transfuzji jednostek zagęszczonych czerwonych krwinek na 6 mies. przed randomizacją (a u ponad 25% pacjentów przetoczono więcej niż 6 jednostek ww. krwinek).

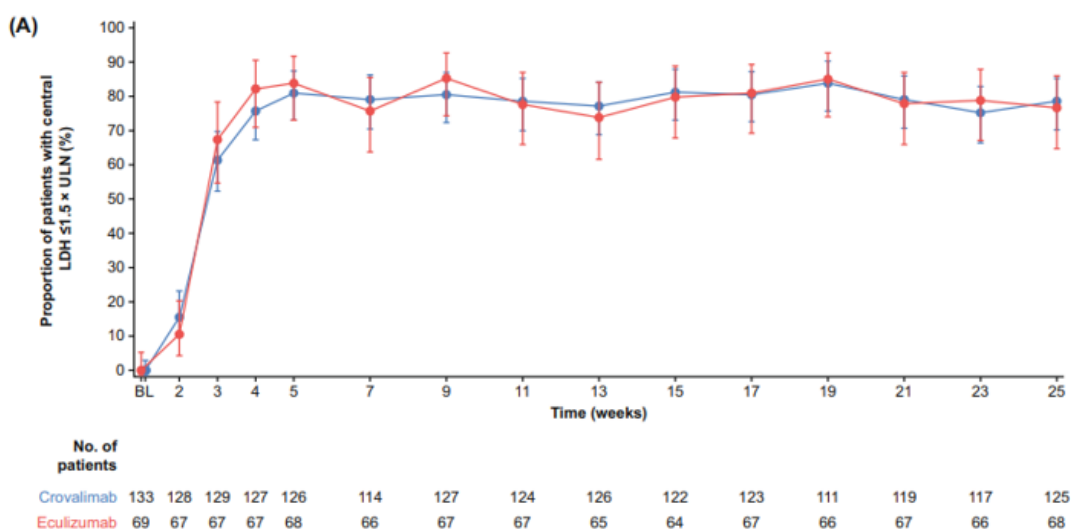
Do fazy przedłużonej, tj. kontynuacji leczenia CROV lub zmianie leczenia na CROV włączono ostatecznie 197 pacjentów (CROV $\rightarrow$ CROV n=129; EKU $\rightarrow$ CROV n=68). W grupie EKU jeden pacjent zmarł w trakcie badania (udar niedokrwienno niezwiązany z leczeniem), z kolei w grupie CROV 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu nasilającej się trombocytopenii, ciąży, wysokiej gorączki, postępu anemii aplastycznej czy utraty follow-up oraz jednego zgonu w wyniku zawału serca niezwiązanego z leczeniem.

Skuteczność kliniczna

Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych

W zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. **kontroli hemolizy i uniknięcia transfuzji krwi wykazano niegorszość CROV względem EKU** (potwierdzenie hipotezy *non-inferiority*).

Kontrola hemolizy została uzyskana dla zbliżonego odsetka populacji w obu badanych grupach (ok. 79%). **Oszacowany OR dla porównania CROV vs EKU wyniósł 1,0 (95%CI: 0,6; 1,8)**. Dolna granica 95% CI była większa niż wstępnie określony margines niegorszości ($\Delta 0,2$), co potwierdza hipotezę o niegorszości CROV względem EKU. W przypadku obu badanych grup odsetek pacjentów z kontrolą hemolizy stale wzrastał od momentu pierwszego podania leku do 5. tyg., a następnie kontrola ta utrzymywała się na zbliżonym poziomie do 25. tyg. badania. Szczegółowy rozkład znajduje się na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Odsetek pacjentów z kontrolą hemolizy dla porównania CROV vs EKU w populacji wcześniej nieleczonej C5i, w RCT COMMODORE 2

Wykres pochodzi z publikacji Röth 2024. C5i, inhibitory C5; CROV, krowalimab; EKU, ekulizumab; LDH, dehydrogenaza mleczanowa; ULN (pol. GGN), górna granica normy

Uniknięcie transfuzji krwi (ang. transfusion avoidance, TA) było możliwe u blisko 66% pacjentów w grupie CROV i ok. 68% w grupie EKU. **Ważona różnica (ang. weighted difference, WD) wyniosła -2,8 p.p. (95% CI: -15,7; 11,1).** Dolna granica 95% CI ważonej różnicy była większa niż wstępnie określony margines niegorszości (Δ -20%), co potwierdza hipotezę o niegorszości CROV względem EKU.

Wyniki dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych

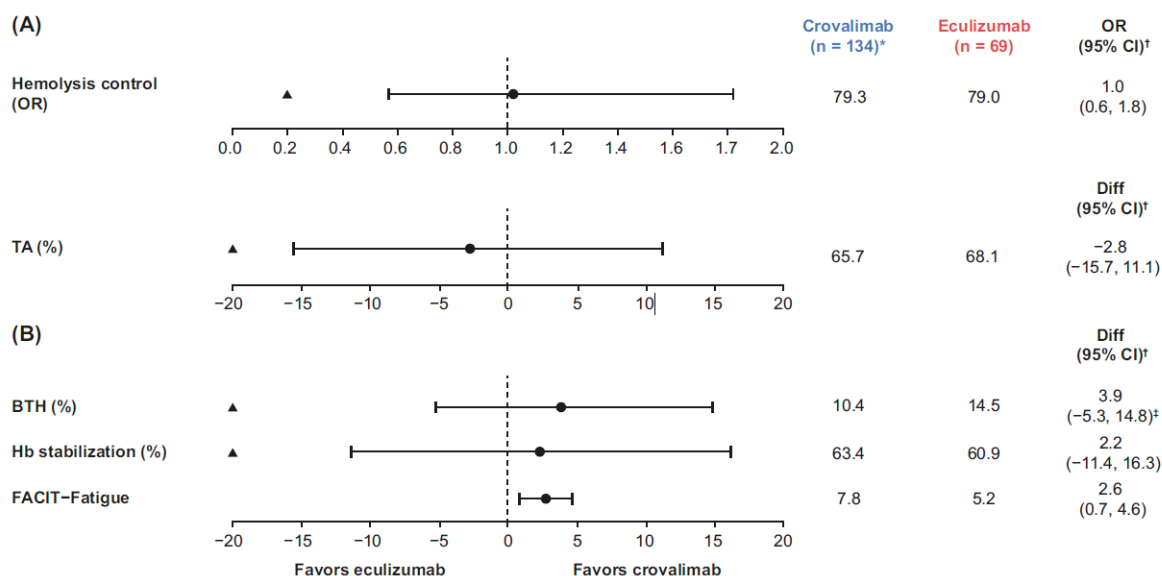
Dla drugorzędowych punktów końcowych jak **wystąpienie przełomu hemolitycznego (BTH) i stabilizacji poziomu Hgb wykazano niegorszość CROV względem EKU** (potwierdzenie hipotezy *non-inferiority*). W przypadku **nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue nie wykonano analizy pod względem potwierdzenia hipotezy o niegorszości** (z uwagi na przerwanie hierarchii testowania, tj. brak potwierdzenia wyższości CROV nad EKU w pierwszorzędnym punkcie końcowym – uniknięcie transfuzji, $p=0,67$).

Przełom hemolityczny (BTH) wystąpił u 10,4% pacjentów w grupie CROV i 14,5% w grupie EKU, przy czym **WD wyniosła -3,9 p.p. (95%CI: -14,8; 5,3).** Górna granica 95% CI była niższa od wstępnie określonego marginesu niegorszości (Δ 20%), co potwierdza hipotezę o niegorszości CROV względem EKU. Szczegóły zostały przedstawione na rysunku poniżej, jednak trzeba zaznaczyć, że prezentowane tam wyniki dla BTH dotyczą porównania EKU vs CROV.

W przypadku punktu końcowego dot. uzyskania **stabilizacji poziomu Hgb, WD wyniosła 2,2 p.p. (95%CI: -11,4; 16,3).** W grupie CROV stabilizację poziomu Hgb uzyskano u nieco powyżej 63% badanych a w grupie EKU u blisko 61%. Dolna granica 95% CI ważonej różnicy była większa niż wstępnie określony margines niegorszości (Δ -20%), co potwierdza hipotezę o niegorszości CROV względem EKU.

Skorygowana średnia **zmiana nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue** w grupie CROV wyniosła 7,8 pkt (95%CI: 6,5; 9,1) a w grupie EKU 5,2 pkt (95%CI: 3,4; 6,9). **Obie wartości przekroczyły próg ≥ 5 pkt dla klinicznie istotnej poprawy w tym zakresie.** Różnica ww. średnich zmian wyników to 2,6 pkt (95%CI: 0,7; 4,6).

Szczegółowe wyniki w zakresie ww. punktów końcowych zostały przedstawione na rysunku poniżej oraz w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.1.2 i 4.1.3.



Rysunek 2. Zestawienie wyników pierwszorzędnego (A) i kluczowych drugorzędowych (B) punktów końcowych dla porównania CROV vs EKU w populacji z PNH wcześniej nieleczonej C5i, w RCT COMMODORE 2

Wykres pochodzi z publikacji Röth 2024. * U 1 pacjenta nie wykonano oceny LDH po rozpoczęciu leczenia, w związku z tym przeanalizowano skuteczność u 134 pacjentów. † Czarny trójkąt ▲ wskazuje margines niegorszości. ‡ Różnica w leczeniu jest szacowana dla CROV vs EKU, z wyjątkiem BTH, gdzie różnica w leczeniu jest szacowana dla EKU vs CROV. BTH, przełom hemolityczny; C5i, inhibitory C5; CI, przedział ufności; CROV, krowalimab; Diff, różnica (ang. difference); EKU, ekulizumab; Hb, hemoglobina; OR, iloraz szans; TA, uniknięcie transfuzji;

Wyniki w fazie przedłużonej badania (Röth ab konf 2024; data odcięcia 12.03.2024)

W fazie przedłużonej RCT COMMODORE 2, pacjenci leczeni CROV, którzy kontynuowali leczenie stanowili 129 osób (CROV→CROV), natomiast pacjenci z grupy EKU, którzy rozpoczęli terapię CROV to 68 badanych po 25 tyg (EKU→CROV). Na dzień 12.03.2024, 86% uczestników grupy CROV→CROV (n=116) i 86% uczestników

grupy EKV→CROV (n=59) (86%) utrzymało dany schemat leczenia. Mediana czasu leczenia wynosiła 104,4 tyg. (tj. ponad 24 mies.).

Kontrola hemolizy utrzymywała się w obu grupach na poziomie nie niższym niż 74% i nie wyższym niż 88%. Transfuzje krwi przestały być konieczne u 73-75% pacjentów w grupie CROV→CROV i u 68-82% w grupie EKV→CROV. Stabilizacja hemoglobiny została uzyskana u 70-73% pacjentów w grupie CROV→CROV i w nieco większym przedziale, 62-72% w grupie EKV→CROV. Odsetek BTH pozostawał niski i nie ulegał istotnym zmianom, podobnie średni wynik nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue. Wyniki w zakresie analizowanych punktów końcowych utrzymywały się na zbliżonym poziomie do wyników dla CROV w fazie randomizowanej.

NMA 2023



Wyniki dla pacjentów leczonych C5i

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności CROV względem EKV w oparciu o RCT COMMODORE 1 realizowane w populacji pacjentów wcześniej leczonych C5i oraz wyniki nieopublikowanej NMA 2023, w które dokonano również ww. porównania. Należy podkreślić, że wyniki w zakresie skuteczności klinicznej CROV vs EKV w RCT COMMODORE 1 stanowiły drugorzędowe, eksploracyjne punkty końcowe badania a punktem pierwszorzędowym był profil bezpieczeństwa interwencji.

RCT COMMODORE 1

Głównym celem badania COMMODORE 1 była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz eksploracyjnej skuteczności CROV vs EKV u pacjentów z PNH wcześniej leczonych C5i. Pierwotny cel dotyczył oceny skuteczności klinicznej, jednak z powodu niedoboru populacji docelowej (stała redukcja populacji stosującej EKV – grupa kontrolna), cel badania został zmieniony głównie na analizę bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.

Pacjenci ≥18 r.ż., którzy byli leczeni wcześniej EKV przez co najmniej 24 tyg. w standardowej dawce, zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania CROV lub EKV. Dodatkowe nierandomizowane ramie badania stanowili pacjenci <18 r.ż., pacjenci wcześniej leczeni rawulizumabem, pacjenci wcześniej leczeni ekulizumabem w dawkach przekraczających zarejestrowaną, pacjenci z rzadką mutacją (polimorfizm C5 R885H) oraz leczeni RAW/EKV bez uzyskania odpowiedniej kontroli hemolizy. Wśród tych pacjentów zastosowano CROV, jednak nie odnotowano żadnych danych dla tej populacji głównej publikacji źródłowej badania. Mając na uwadze informacje zawarte w EPAR Piaski, stwierdzono, że w populacji, która zmieniła sposób terapii z RAW na CROV (n=19), skuteczność kliniczna jest zbliżona do tej w populacji zmieniającej terapię z EKV, podobnie profil bezpieczeństwa był zbliżony i akceptowalny. Wyniki dot. populacji pediatrycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.1.5 AWA.

Leczenie podstawowe, tj. czas trwania fazy randomizowanej oszacowano na 24 tyg. z datą odcięcia danych 16.11.2022 r. Dla fazy przedłużonej badania, nie oszacowano dokładnego okresu obserwacji, natomiast skumulowane wyniki dla wszystkich badań COMMODORE w zakresie bezpieczeństwa CROV znajdują się w omówionej skrótowo na początku rozdziału 4.2 – publikacji Röth 2025 oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 8.4.

Identyfikacja jak w RCT COMMODORE 2, w grupie interwencji podawano CROV, początkowo dożylnie w 1. dniu badania, następnie dawki podskórne w 2., 8., 15. i 22. dniu badania a potem dawki podtrzymujące co 4 tyg. od 29 dnia badania. CROV był podawany przez wyszkolony personel ośrodka badawczego, natomiast samodzielne podawanie lub przez opiekuna było dozwolone od 9. tyg. badania, po przeszkoleniu i potwierdzeniu umiejętności przez pracownika ochrony zdrowia. W grupie kontrolnej podawano dożylnie ECU, 900 mg co 2 tyg. zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Po zmianie protokołu badania, pierwszorzędkowy punkt końcowy stanowiło bezpieczeństwo i tolerancja leczenia (częstość, rodzaj i nasilenie zdarzeń niepożądanych, AEs). Opisane w rozdziale 4.2.1.2 niniejszej AWA.

Z kolei eksploracyjne punkty końcowe dot. skuteczności stanowiły: kontrola hemolizy, uniknięcie transfuzji, stabilizacja poziomu Hgb, wystąpienie BTH czy zmiana nasilenia zmęczenia wg skali FACIT-Fatigue.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji, w której ocena ta było możliwa, tj. obejmującej pacjentów zrandomizowanych ≥ 24 tyg. przed kliniczną datą odcięcia danych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę CROV/EKU, i u których wykonano ≥ 1 ocenę poziomu LDH po pierwszej infuzji dożylnej. Populacja ta odpowiada definicji populacji mITT. Z kolei, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, niezależnie od tego, czy ukończyli okres leczenia.

Charakterystyka populacji

Do badania zrandomizowano 89 uczestników, gdzie 45 pacjentów zostało przydzielonych do grupy CROV a 44 pacjentów do grupy ECU. Charakterystyka wyjściowa populacji była ogólnie dobrze zrównoważona między ww. grupami i zbliżona do populacji polskiej. Mediana wieku wynosiła odpowiednio 42 lata w grupie CROV i 49 lat w grupie ECU. W przeciwieństwie do RCT COMMODORE 2, większość badanych stanowili pacjenci pochodzenia kaukaskiego, 76% i 74% odpowiednio w grupie CROV i ECU.

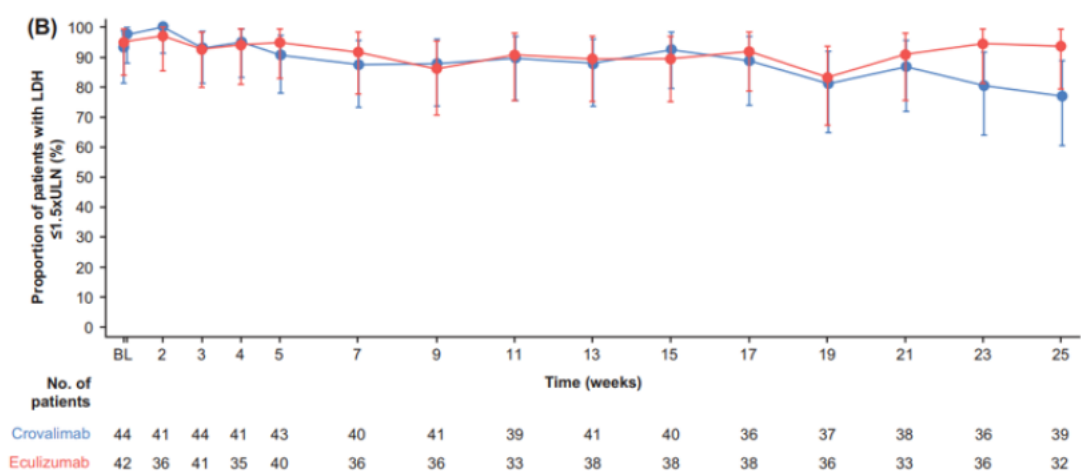
Spśród wszystkich pacjentów blisko 33-36% miało historię niedokrwistości aplastycznej. Mediana poziomu Hgb wynosiła 11,25 g/dl w grupie CROV oraz 10,65 g/dl w grupie ECU. Wartości te były wyższe niż wśród badanych w RCT COMMODORE 2 (różnica oscylująca w ok. 2 g/dl). Nie odnotowano żadnych przypadków transfuzji jednostek zagęszczonych czerwonych krwinek na 12 mies. przed randomizacją wśród większości badanych (powyżej 75%).

Ostatecznie leczenie otrzymało 44 pacjentów (n=1, rezygnacja pacjenta z udziału) w grupie CROV i 42 (n=2, rezygnacja z udziału decyzją pacjenta i decyzją lekarza) w grupie ECU. Natomiast dane dot. skuteczności zebrano dla 39 leczonych w grupie CROV i 37 w grupie ECU (spełnienie wymogu pełnych 24 tyg. leczenia).

Skuteczność kliniczna

Pomimo że w RCT COMMODORE 1 przedstawiono wyniki OR czy przedziały ufności (95%CI), nie przeprowadzono formalnych testów statystycznych (np. testowania hipotez zerowych). W związku z niedostateczną liczebnością populacji (brak zakładanej liczebności n=200) i zmianą protokołu, **wszystkie punkty końcowe skuteczności mają charakter eksploracyjny**, a prezentowane wskaźniki mają charakter opisowy. **Nie można zatem wnioskować o równoważności ani nie gorszej skuteczności**, ponieważ badanie nie było zaprojektowane ani zasilone statystycznie do tego celu.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli **kontrolę hemolizy był porównywalny w obu grupach** (ok. 93-94%), chociaż wskaźnik OR wyniósł 0,88 (95%CI: 0,28; 2,77), na korzyść dla komparatora. Odsetek ten utrzymywał się na ogół w obu grupach do 25. tyg. badania. W 21 tyg. badania można zaobserwować nieznaczne różnice punktów procentowych między grupami, natomiast mogą one wynikać z naturalnej zmienności i niższej liczby pacjentów na końcu badania. Szczegóły znajdują się na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Odsetek pacjentów z kontrolą hemolizy dla porównania CROV vs ECU w populacji wcześniej leczonej C5i, w RCT COMMODORE 1

Wykres pochodzi z publikacji Scheinberg 2024. C5i, inhibitory C5; CROV, krowalimab; ECU, ekulizumab; LDH, dehydrogenaza mleczanowa; ULN (pol. GGN), górna granica normy

Uniknięcie transfuzji krwi było możliwe u ponad 79% pacjentów w grupie CROV i u ponad 78% w grupie ECU, a ważona różnica (WD) wyniosła 1,8 p.p. Z kolei, wystąpienie BTH odnotowano u ok. 10% pacjentów w grupie CROV i nieco więcej, bo u blisko 14% w grupie ECU (WD= -3,5 p.p.). Stabilizację poziomu Hgb osiągnięto u 59% pacjentów stosujących CROV i ok. 70% w grupie ECU (WD= -10,8 p.p.).

Z kolei średnia zmiana nasilenia zmęczenia wyniosła +1,1 pkt w grupie CROV i -2,6 pkt w grupie ECU, wynik ten mógłby wskazywać na korzyść dla CROV.

Szczegółowe wyniki w zakresie analizowanych punktów dot. skuteczności CROV vs ECU w populacji leczonej wcześniej C5i znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.2.2.

Tabela 13. Zestawienie eksploracyjnych punktów końcowych dot. skuteczności dla CROV vs ECU w populacji leczonej wcześniej C5i, w RCT COMMODORE 1

Eksploracyjne punkty końcowe dot. skuteczności		CROV, n=39	ECU, n=37
Kontrola hemolizy	% (95% CI)	92,9 (86,6; 96,4)	93,7 (87,3; 97,0)
	OR (95% CI)	0,88 (0,28; 2,77) ^a	
Uniknięcie przetoczeń krwi	% (95% CI)	79,5 (63,1; 90,1)	78,4 (61,3; 89,6)
	WD (95% CI)	1,8 (-16,7; 19,9)	
Przełom hemolityczny (BTH)	% (95% CI)	10,3 (3,3; 25,2)	13,5 (5,1; 29,6)
	WD (95% CI)	-3,5 (-19,2; 11,7)	
Stabilizacja poziomu Hgb	% (95% CI)	59 (42,2; 74,0)	70,3 (52,8; 83,6)
	WD (95% CI)	-10,8 (-30,8; 10,4)	
Skorygowana średnia zmiana w nasileniu zmęczenia wg FACIT-Fatigue,	pkt (95% CI)	1,1 (-1,5; 3,7)	-2,6 (-5,4; 0,1)
	Diff w pkt (95% CI)	3,7 (0,1; 7,4)	

a) Wartości powyżej >1 interpretowane na korzyść CROV.
C5i, inhibitory C5; CI, przedział ufności; CROV, krowalimab; Diff, różnica w średniej zmianie; ECU, ekulizumab; Hgb, hemoglobina; OR, iloraz szans; pkt, punkty; WD, ważone różnice (ang. weighted difference) z 95% CI, liczone metodą Mantel-Haenszel i Newcombe dla punktów binarnych w punktach procentowych (p.p.)

Nie odniesiono się do wyników długoterminowych dot. skuteczności CROV vs ECU w populacji wcześniej leczonej C5i, w zakresie fazy przedłużonej RCT COMMODORE 1.

NMA 2023



14

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa krowalimab vs ekulizumab

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy bezpieczeństwa krowalimabu (CROV) względem ekulizumabu (EKU) w oparciu o kluczowe **RCT COMMODORE 2** realizowane w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych C5i, **RCT COMMODORE 1** realizowane w populacji pacjentów wcześniej leczonych C5i, oraz wyniki nieopublikowanej **NMA 2023**, w które dokonano również ww. porównania, ale uwzględniając populację zbiorczą (tj. wcześniej nieleczonych i leczonych C5i).

Wyniki dla pacjentów wcześniej nieleczonych C5i

RCT COMMODORE 2

Zarówno w grupie leczonej CROV, jak i EKU **częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) była porównywalna** (u ok. 78% pacjentów leczonych CROV i u ok. 80% pacjentów leczonych EKU). Odnotowano **trzy zgony spowodowane AEs**, ale nie związane z leczeniem: **2 w grupie CROV** (krwotok z dróg oddechowych i zawał serca) oraz **1 w grupie EKU** (udar niedokrwienny). AEs związane z leczeniem występowały u ok. 33% pacjentów w grupie CROV i blisko 35% w grupie EKU. Ciężkie AEs odnotowano u ok. 10% w grupie CROV i 13% w grupie EKU, były one związane m.in. z pojedynczymi przypadkami prowadzącymi do ww. zgonów (tj. zdarzeniami naczyniowymi).

Do najczęściej zgłaszanych AEs (u $\geq 10\%$ pacjentów) należały reakcje związane z infuzją (ok. 16% w grupie CROV i 13% w grupie EKU) oraz obniżony poziom neutrofilii (ok. 13% w grupie CROV i 10% w grupie EKU) i białych krwinek (ok. 12% w grupie CROV i 10% w grupie EKU). W grupie kontrolnej EKU względem CROV nieznacznie częściej zgłaszano przypadki wystąpienia niedoboru potasu (13% vs 11%), gorączki (10% vs 9%) czy infekcji górnych dróg oddechowych (13% vs 8%).

Wśród głównych objawów reakcji związanych z infuzją raportowano: ból głowy (ok. 13%) i ból brzucha (ok. 2%) w przypadku CROV oraz ból głowy (ok. 9%) w przypadku EKU. Reakcje te miały łagodny lub umiarkowany przebieg i występowały zazwyczaj w ciągu 24 godz. od podania leku.

W obu grupach diagnozowano też infekcje o różnym podłożu, odpowiednio u ok. 24% pacjentów z grupy CROV i 36% z grupy EKU. Częstość wystąpienia infekcji wyniosła 6,5 (95%CI: 1,9; 16,5) na 100 pacjento-lat w grupie CROV i 15,8 (95%CI: 5,1; 36,9) na 100 pacjento-lat w grupie EKU. Nie odnotowano żadnych zakażeń meningokokowych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.1.4.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane w RCT COMMODORE 2

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Faza randomizowana do 25 tyg. obserwacji	
	CROV, N=135 n (%)	EKU, N=69 n (%)
AEs ogółem	105 (77,8)	55 (79,7)
AEs ≥ 3 stopnia	24 (17,8)	17 (24,6)
AEs związane z leczeniem	45 (33,3)	24 (34,8)
Ciężkie AEs	14 (10,4)	9 (13,0)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	1 (0,7)	1 (1,4)
Zgony związane z AEs	2 (1,5) ^a	1 (1,4) ^b

a) Zgony w grupie CROV: zawał serca (dzień 2, przed pierwszą dawką) i krwotok płucny (po zakończeniu leczenia) – niezwiązane z leczeniem.

b) Zgon w grupie EKU: udar niedokrwienny – nieuznany za związany z leczeniem.

AEs, zdarzenie niepożądane; CROV, krowalimab; EKU, ekulizumab

Wyniki w fazie przedłużonej badania (Röth ab konf 2024; data odcięcia 12.03.2024)

Ogólny profil bezpieczeństwa CROV był zgodny z profilem EKU, za wyjątkiem rozpoznanego ryzyka łagodnych lub umiarkowanych i możliwych do zarządzania reakcji z przejściowymi kompleksami immunologicznymi TICR (ang. Treatment-Induced Complement-Related Reaction) u pacjentów zmieniających leczenie między CROV a EKU. Reakcje TICR wystąpiły u 16% pacjentów (11/68) w grupie EKU→CROV. Najczęściej zgłaszane objawy TICR (≥ 2 pacjentów) obejmowały zaburzenia skórne i stawowe (ból stawów i wysypki) oraz ból głowy. Większość ww. reakcji miała łagodny/umiarkowany przebieg, bez przypadków zagrażających życiu lub śmiertelnych, a objawy ustępowały bez konieczności zmiany leczenia.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.1.5.

Wyniki dla pacjentów leczonych C5i

RCT COMMODORE 1

Podobnie, jak w kluczowym RCT COMMODORE 2, CROV wykazał akceptowalny profil bezpieczeństwa, pomimo częstszych zdarzeń niepożądanych (AEs) w porównaniu do EKU (odpowiednio jakiejkolwiek AEs 77% vs 67%). Nie odnotowano żadnych zgonów związanych z leczeniem w fazie randomizowanej (jedynie w fazie przedłużonej – 1 zgon w grupie CROV spowodowany rakiem jelita grubego, również niezwiązany z leczeniem). Ciężkie AEs ogółem zgłoszono u 14% badanych w grupie CROV i ok. 2% w grupie EKU. Żadne z ciężkich AEs nie było związane z leczeniem, nie zaobserwowano też ciężkich zakażeń meningokokowych oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia. AEs związane z leczeniem odnotowano jedynie w grupie CROV (ok. 32%).

Do najczęściej zgłaszanych AEs w obu grupach (u $\geq 5\%$ pacjentów) należały: gorączka (16% w grupie CROV vs 2% w grupie EKU), COVID-19 (14% w grupie CROV vs 17% w grupie EKU), reakcje związane z infuzją (14% w grupie CROV i 0% w grupie EKU) oraz ból głowy (11% w grupie CROV i 2% w grupie EKU). Najczęstszym objawem reakcji związanych z infuzją był właśnie ból głowy (5%). Reakcje te miały łagodny lub umiarkowany przebieg i występowały zazwyczaj w ciągu 24 godz. od podania leku.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły wyłącznie w grupie CROV z powodu zmiany leczenia z EKU lub sposobu podania leku to tzw. TICR, czyli reakcje z przejściowymi kompleksami immunologicznymi (16%, głównie ból stawów i wysypka), jak również reakcje w miejscu wstrzyknięcia, związane z podaniem podskórnym (9%). Wszystkie te reakcje były łagodne lub umiarkowane i nie miały poważnego charakteru (ustępowały bez modyfikacji dawki lub przerwania podawania CROV).

Zakażenia raportowano u 41% pacjentów z grupy CROV oraz u 36% z grupy EKU. W trakcie fazy randomizowanej badania, częstość występowania ww. zakażeń na 100 pacjento-lat wyniosła 135,9 (95%CI: 88,75; 199,06) w grupie CROV i 115,7 (95%CI: 71,60; 176, 82) w grupie EKU. Jak wspomniano wcześniej, nie odnotowano żadnych zakażeń meningokokowych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.4.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane w RCT COMMODORE 1

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Faza randomizowana do 24 tyg. obserwacji	
	CROV ^a , N=44 n (%)	EKU ^a , N=42 n (%)
AEs ogółem	34 (77)	28 (67)
AEs ≥ 3 stopnia	8 (18)	1 (2)
AEs związane z leczeniem	14 (32)	0
Ciężkie AEs	6 (14)	1 (2)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	0	0
Zgony związane z AEs	0 ^b	0

a) Mediana leczenia dla CROV: 20,1 tyg. i dla EKU: 22,1 tyg.
b) Zgon fazy przedłużonej w grupie CROV: rak jelita grubego – nieuznany za związany z leczeniem.
AEs, zdarzenie niepożądane; CROV, krowalimab; EKU, ekulizumab

Wyniki dla populacji zbiorczej (wcześniej leczeni i nieleczeni C5i)

NMA 2023



4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności krowalimab vs rawulizumab

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących krowalimab (CROV) vs rawulizumab (RAW), dlatego też wnioskodawca przedstawił wyniki nieopublikowanej metaanalizy sieciowej (NMA 2023: Krowalimab Network Meta-Analysis Report). We wspomnianej metaanalizie uwzględniono również porównanie z innym C5i, tj. ekulizumabem (EKU). Wyniki te zostały krótko omówione w rozdziałach powyżej dot. porównania CROV vs EKU.



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki dla pacjentów wcześniej nieleczonych C5i

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

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

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa CROV vs RAW przedstawiono w oparciu o nieopublikowaną metaanalizę sieciową wnioskodawcy (NMA 2023). Szczegółowe informacje w zakresie metodologii zostały przedstawione w rozdziale powyżej oraz AKL wnioskodawcy – rozdz. 6.

4.2.1.5. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa krowalimabu w populacji pediatrycznej

W związku z **brakiem raportowanych danych na skuteczność i bezpieczeństwo CROV w populacji pediatrycznej**, w publikacjach źródłowych badań COMMODORE, przedstawiono podsumowanie wyników referowanych w **EPAR Piasky**.

EPAR Piasky

Charakterystyka populacji

Dane dot. populacji pediatrycznej pochodzą z RCT COMMODORE 1 i 2 oraz badania jednoramiennego COMMODORE 3, w ramach których pacjentów w wieku 12-17 lat rekrutowano do osobnego nierandomizowanego ramienia. Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie danych dla 9 pacjentów (RCT COMMODORE 2: n=6; COMMODORE 3, n=3). Z kolei ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono pośród 11 chorych pochodzących z RCT COMMODORE 1 i 2 oraz COMMODORE 3 (pacjenci nieleczeni wcześniej, n=9; pacjenci zmieniający leczenie z EKU, n=2).

Grupą dominującą wśród badanych dzieci/nastolatków były osoby pochodzenia azjatyckiego (ok. 89%). Mediana poziomu Hgb wynosiła 7,6 g/dl a niedokrwistość anaplastyczna występowała u ponad połowy badanych (ok. 56%). W porównaniu do populacji dorosłych pacjentów z RCT COMMODORE 2, w populacji pediatrycznej częściej stosowano transfuzję krwi.

Skuteczność kliniczna

W dokumencie EPAR Piasky podkreśla się porównywalną skuteczność kliniczną w populacji pediatrycznej, względem wykazanej w populacji dorosłych leczonych CROV.

W ciągu pierwszych 4 tyg. leczenia wszyscy pacjenci uzyskali kontrolę hemolizy i została ona utrzymana u 7 z 9 pacjentów do 24. tyg. Średni odsetek pacjentów pediatrycznych z uzyskaną kontrolą hemolizy był bardzo zbliżony do wartości w populacji dorosłych (77,8% vs 79%).

Sześciu (ok. 67%) pacjentów pediatrycznych uniknęło transfuzji krwi i osiągnęło stabilizację poziomu Hgb. Wartości te były zbliżone do populacji dorosłych, czyli odpowiednio 65,7% oraz 63,4%.

Nie stwierdzono żadnego epizodu BTH ani żadnego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego u ww. pacjentów.

Bezpieczeństwo

Wśród 82% (9/11) pacjentów odnotowano co najmniej jedno AEs, większość z nich była łagodnego stopnia. Dwóch pacjentów (ok. 18%) doświadczyło AEs ≥ 3 st. U 5 pacjentów zaobserwowano AEs związane z leczeniem. Nie odnotowano żadnych zgonów czy AEs prowadzących do przerwania leczenia/zmiany dawkowania CROV.

Szczegółowe informacje znajdują się w EPAR Piasky oraz AKL wnioskodawcy rozdz. 7.1.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla krowalimabu wg ChPL Piasky

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych typu III (18,9% u pacjentów, u których zmieniono leczenie z innego inhibitora C5 na krowalimab), zakażenie górnych dróg oddechowych (18,6%), gorączka (13,5%), ból głowy (10,9%) oraz reakcje związane z wlewem (10,2%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym były reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (4% u pacjentów po zmianie leczenia z innego C5i) i zapalenie płuc (1,5%).

Wyniki pozyskane od 44 pacjentów biorących udział w badaniu COMPOSER, w którym mediana czasu leczenia wyniosła 4,69 roku (zakres od 0,4 do 6,3 lat) nie wskazały na istnienie dodatkowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania tego leku.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej podsumowano najczęstsze (bardzo częste $\geq 1/10$ lub częste $\geq 1/100$ do $< 1/10$) działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, w przypadku leczenia produktem Piasky. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania wymieniono począwszy od najcięższych.

Tabela 24. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych krowalimabem wg ChPL Piasky

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych	bardzo często
	zakażenie układu moczowego	często
	zapalenie nosogardła	
	zapalenie płuc	
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja przy udziale kompleksów immunologicznych typu III ^a	bardzo często
	nadwrażliwość	często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w jamie brzusznej	często
	biegunka	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	bardzo często
	astenia	często
	zmęczenie	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcja związana z wlewem	bardzo często
	reakcja związana ze wstrzyknięciem	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	często

a) reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III (przemijająca reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III) dotyczy pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z innego C5i na CROV lub odwrotnie, z CROV na inny C5i. Częstość występowania tej reakcji podano dla podgrupy 201 pacjentów po zmianie leczenia na CROV, przy czym wskaźniki zachorowalności obliczono przy użyciu tych n=201 pacjentów jako mianownika.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III)

W badaniach klinicznych III fazy u 19,4% (39 z 201) pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z EKU/RAW na CROV, wystąpiła reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III (zgłaszana jako reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych 10 typu III). U 2/39 pacjentów wystąpiła druga reakcja z udziałem

kompleksów immunologicznych po przerwaniu stosowania CROV i zmianie metody leczenia na RAW. Najczęstszymi zgłaszanymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi były ból stawów i wysypka, a inne zgłaszane objawy to: gorączka, ból głowy, ból mięśni, ból brzucha, osłabienie lub zmęczenie i neuropatia aksonalna. Mediana czasu do wystąpienia reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych typu III u pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z EKU/RAW na CROV, wynosiła 1,6 tyg. (zakres: 0,7-4,4 tyg.), przy czym u 5,1% (2 z 39) pacjentów wystąpiła reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III, a czas do jej wystąpienia przekroczył 4 tyg.. Większość przypadków reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych typu III miało charakter przemijający, a mediana czasu ich trwania wynosiła 1,7 tyg. (zakres 0,4-34,1 tyg.). U większości pacjentów wystąpiło zdarzenie stopnia 1. lub 2. (u 23 z 39 pacjentów), przy czym zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 8% (16 z 39) pacjentów leczonych CROV, u których zmieniono metodę leczenia z EKU/RAW. Większość zdarzeń ustąpiła bez wprowadzania zmian w schemacie leczenia CROV w ramach badania.

W badaniu COMPOSER spośród 26 pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z EKU na CROV, 2 zgłosiło zdarzenie niepożądane w postaci reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych typu III. Zdarzenia te miały charakter łagodny lub umiarkowany i nie były ciężkie. U jednego dodatkowego pacjenta wystąpiła łagodna reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III po przerwaniu stosowania CROV i zmianie metody leczenia na inny C5i.

Immunogenność

W dwóch badaniach randomizowanych III fazy (COMMODORE 1 i COMMODORE 2) i jednym badaniu III fazy prowadzonym na jednej grupie pacjentów (COMMODORE 3) status przeciwciał przeciwlekowych (ADA) można było ocenić u 392 pacjentów. U 118 z nich (30,1%) uzyskano pozytywny wynik testu na obecność ADA. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania działań niepożądanych o podłożu immunogennym (takich jak reakcje związane z wlewem, reakcje w miejscu wstrzyknięcia lub nadwrażliwość) między pacjentami z przeciwciałami ADA i bez przeciwciał ADA.

Immunogenność prowadząca do utraty ekspozycji i skuteczności leczenia

U pacjentów mogą pojawić się przeciwciała ADA, które mogą zaburzać ekspozycję na CROV. Wśród 392 pacjentów ocenianych pod kątem obecności ADA, częściową lub całkowitą utratę ekspozycji związaną z wystąpieniem ADA obserwowano u 23 pacjentów (5,9%); wśród nich u 17 (4,3%) wystąpiła utrata aktywności farmakologicznej zbiegająca się z utratą ekspozycji i utratą skuteczności leczenia objawiającą się trwałą utratą kontroli hemolizy u 7 pacjentów (1,8%).

Reakcje związane z wlewem i wstrzyknięciem

W badaniach III fazy u 10,2% pacjentów leczonych CROV wystąpiła reakcja związana z wlewem. Najczęściej zgłaszanymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi były: ból głowy (7,1%), wysypka (0,8%), zawroty głowy (0,8%), ból brzucha (0,5%), rumień (0,5%), nudności (0,5%), gorączka (0,5%) i parestezja (0,3%). Wszystkie zgłoszone zdarzenia miały nasilenie stopnia 1. lub 2.

W badaniach III fazy u 8,4% pacjentów leczonych CROV wystąpiły reakcje związane ze wstrzyknięciem. Najczęściej zgłaszanymi objawami były: ból głowy (2,5%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (1,0%), ból w miejscu wstrzyknięcia (1,0%) i wysypka w miejscu wstrzyknięcia (1,0%). Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

Zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe

Ze względu na mechanizm działania stosowanie CROV może potencjalnie zwiększać ryzyko zakażenia, w szczególności zakażenia wywołanego przez bakterie otoczkowe, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y, i B oraz *Haemophilus influenzae*. W badaniach III fazy zgłoszono przypadki zakażeń bakteriami otoczkowymi, takimi jak *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (gatunek nieoznaczony), *Haemophilus influenzae* i *Neisseria subflava*, przy czym zakażenie *N. subflava* wywołało u pacjenta zdarzenie niepożądane w postaci bakteriemii.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane związane ze stosowaniem CROV zgłaszane u dzieci i młodzieży z PNH to: zakażenia górnych dróg oddechowych (16,7%), zakażenia dróg moczowych (16,7%), zmęczenie (16,7%), ból głowy (8,3%), reakcja związana z wlewem (8,3%) i reakcja związana ze wstrzyknięciem (8,3%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia meningokokowe

Zakażenie meningokokowe może gwałtownie rozwinąć się do postaci zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznane i leczone. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia każdego

pacjenta należy zaszczyć czterowalentną szczepionką p/meningokokom co najmniej 2 tyg. przed podaniem pierwszej dawki CROV. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie CROV u pacjenta, który nie został zaszczyć, wymaganą szczepionkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, a pacjenci powinni otrzymywać profilaktycznie antybiotyki od momentu rozpoczęcia stosowania CROV do 2 tyg. po szczepieniu. W celu zapobiegania zakażeniom zwykle chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się podawanie szczepionek przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W i B, jeśli są dostępne. Pacjenci powinni otrzymywać aktualne szczepienia zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi dot. szczepień. Jeśli pacjent zmienia metodę leczenia z innego inhibitora końcowej aktywacji dopełniacza, lekarz powinien sprawdzić, czy szczepienie meningokokowe jest aktualne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dot. szczepień. Szczepienie może spowodować dodatkową aktywację układu dopełniacza. W konsekwencji u pacjentów z chorobami wywołanymi aktywnością układu dopełniacza, w tym z PNH, może dochodzić do przejściowego nasilenia objawów choroby podstawowej, takich jak hemoliza. Dlatego po podaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów choroby. Szczepienie może nie być wystarczające, aby zapobiec zakażeniu meningokokowemu. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zgodnie z lokalnymi wytycznymi a wszystkich pacjentów monitorować pod kątem wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i natychmiast wdrożyć leczenie odpowiednimi antybiotykami, jeśli to potrzebne.

Inne zakażenia ogólnoustrojowe

Ze względu na mechanizm działania, należy zachować ostrożność w przypadku podawania CROV pacjentom z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Pacjenci mogą wykazywać zwiększoną podatność na zakażenia, zwłaszcza na zakażenia wywołane przez *Neisseria spp.* i inne bakterie otoczkowe. Szczepienia w celu zapobiegania zakażeniom wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) należy podawać zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III)

U pacjentów, u których zmieniana jest metoda leczenia między inhibitorami układu dopełniacza, które wiążą się z różnymi epitopami, dochodzi do tworzenia kompleksów immunologicznych. U niektórych pacjentów tworzenie się tych kompleksów może prowadzić do reakcji wywołanych przez kompleksy immunologiczne, nazywanych również reakcjami z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III, TICR). Pacjenci, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni C5i lub pacjenci, u których wcześniej stosowany C5i uległ eliminacji z organizmu (tj. od podania ostatniej dawki minęło co najmniej 5,5 okresu półtrwania poprzedniego leku) nie są narażeni na reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania CROV zgłaszano zdarzenia niepożądane związane z reakcjami z udziałem kompleksów immunologicznych.

(...) W oparciu o czas do wystąpienia TICR obserwowany w badaniach klinicznych zaleca się monitorowanie pacjentów przez pierwsze 30 dni po zmianie metody leczenia z EKU/RAW na leczenie CROV (lub odwrotnie) w celu wykrycia objawów ww. reakcji. W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych TICR można rozważyć zastosowanie leczenia objawowego (np. miejscowe podanie kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) leków przeciwbólowych). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji można rozpocząć doustne lub ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Reakcje związane z wlewem i wstrzyknięciem

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

Ciężka hemoliza po przerwaniu leczenia u pacjentów z PNH

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

Immunogenność prowadząca do utraty ekspozycji i skuteczności leczenia

U pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała ADA, które mogą zaburzać ekspozycję na CROV. Wytworzenie przeciwciał ADA może prowadzić do utraty ekspozycji na CROV, co może następnie skutkować utratą skuteczności CROV. Pacjenci powinni być rutynowo monitorowani w celu wykrycia klinicznych objawów utraty ekspozycji na produkt i skuteczności, w tym ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. W przypadku uporczywej ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej pomimo prawidłowo stosowanego leczenia CROV pacjenci powinni zostać niezwłocznie poddani badaniom w celu oceny etiologii i możliwości pojawienia ADA prowadzących do utraty ekspozycji i skuteczności leczenia. Należy dokonać oceny stosunku korzyści do zagrożeń związanych z kontynuacją leczenia CROV i rozważyć zmianę na inną metodę leczenia. Pacjentom lub opiekunom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów nasilenia PNH natychmiast zgłaszali się do lekarza.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Piasky przeszukano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Należy dodać, że produkt Piasky (krowalimab), zgodnie z FDA, jest dostępny wyłącznie w ramach ograniczonego programu REMS (ang. Risk Evaluation and Mitigation Strategy), ze względu na ryzyko poważnych zakażeń meningokokowych. Program ten uwzględnia wszystkie środki ostrożności, w szczególności dot. postępowania w zakresie ryzyka zakażeń meningokokowych, zawarte w ww. ChPL Piasky (m.in. dostęp do profilaktyki antybiotykowej, wykwalifikowanego personelu czy instrukcji i materiałów edukacyjnych dot. ww. zakresu).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii krowalimabem. Na dzień 03.06.2025 r. zgłoszono 17 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń (po 41%) pochodziła z Europy i Azji. Blisko 47% zgłoszeń dotyczyło pacjentów w wieku 18-44 lat, ale dla 35% nie podano wieku pacjentów. Więcej działań niepożądanych zgłoszono u mężczyzn (59%) niż u kobiet (35%).

Poniżej przedstawiono najczęściej ($\geq 5\%$) raportowane działania niepożądane wg WHO. Największy odsetek dotyczył kategorii: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego (po 19%), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (15%) oraz zaburzeń układu immunologicznego (12%, tj. TICR).

Tabela 25. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu krowalimabu wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5 (19%)
astenia	1
ból	1
interakcje z innymi lekami	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5 (19%)
anemia	3
gorączka neutropeniczna	1
anemia sierpowata z kryzysem	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 (15%)
COVID-19	2
nieżyt żołądkowo-jelitowy	1
zapalenie zatok	1
Zaburzenia układu immunologicznego	3 (12%)
reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III; TICR)	3

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 03.06.2025

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Piaski (krowalimab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) u pacjentów od 12 roku życia, wcześniej nieleczonych inhibitorami C5 lub leczonych inhibitorem C5 co najmniej 6 miesięcy.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównującą stosowanie krowalimabu ze stosowaniem ekulizumabu lub rawulizumabu w populacji dorosłych oraz ze stosowaniem ekulizumabu w populacji pediatrycznej. Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (60-letni).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania oraz koszty przełomu hemolitycznego.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych oszacowaniach analitycy Agencji poprawili implementację RSS zaproponowanego dla krowalimabu, zgodnie z opisem z rozdziału 5.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu*.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja dorosłych

Kategoria	Krowalimab	Ekulizumab	Rawulizumab
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 19 466 024	15 472 774	16 943 799
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: 3 993 250	bez RSS: 2 522 225

Stosowanie krowalimabu w miejsce ekulizumabu lub rawulizumabu w populacji dorosłych jest droższe bez uwzględnienia zaproponowanego RSS. Różnica kosztów względem ekulizumabu wyniosła 3,99 natomiast względem rawulizumabu 2,52 odpowiednio bez i z RSS.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja dzieci

Kategoria	Krowalimab	Ekulizumab
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 22 113 179	18 032 181
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: 4 080 997

Stosowanie krowalimabu w miejsce ekulizumabu w populacji dzieci jest droższe bez uwzględnienia zaproponowanego. Różnica kosztów wyniosła 4,08 odpowiednio bez i z RSS.

Analitycy Agencji sprawdzili RSS obowiązujące dla komparatorów i przeprowadzili obliczenia własne (patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, wnioskodawca przedstawił oszacowania zgodne z art. 13 ust. 3 UoR. Cena leku Piasky, przy której jego koszt jest nie wyższy niż koszt najtańszego komparatora w populacji dorosłych pacjentów, wynosi 30 101,20 zł bez RSS [REDACTED] z RSS. W przypadku populacji pediatrycznej cena ta wynosi 30 889,94 zł bez RSS [REDACTED] z RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, masę ciała pacjentów czy prawdopodobieństwo wystąpienia przełomu hemolitycznego. W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości nie doszło do zmiany wnioskowania.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (60-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT – 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i modelu prawidłowe. Należy jednak zwrócić uwagę, że model wnioskodawcy nie umożliwia zmiany terapii na rawulizumab w przypadku pacjentów pediatrycznych, którzy ukończyli 18 r.ż. Podobnie, model nie uwzględnia możliwości zmiany terapii na pegcetakoplan w kolejnej linii leczenia.

Jako ograniczenia analizy wnioskodawcy wskazuje niepewność dotyczącą częstości hospitalizacji i przyjęć ambulatoryjnych oraz ograniczenia wskazane w analizie klinicznej, dotyczące wnioskowania o skuteczności klinicznej porównywanych substancji.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Analitycy Agencji zwrócili uwagę, że horyzont czasowy modelu w przypadku populacji pediatrycznej nie został zmieniony i wynosi 60 lat, tak jak w przypadku dorosłych. Maksymalny wiek pacjenta w chwili zakończenia modelu wynosi zatem 72 lata. Wydłużenie horyzontu czasowego modelu miało jednak niewielki wpływ na wyniki analizy.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł analiz umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji. W ramach analizy zewnętrznej wnioskodawca przedstawia założenia analiz HTA dla ekulizumabu i rawulizumabu, co jednak nie wypełnia definicji walidacji zewnętrznej (patrz wytyczne HTA AOTMiT 2016).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji sprawdzili ewentualne RSS obowiązujące dla komparatorów. Oszacowania uwzględniają również poprawioną implementację RSS zaproponowanego dla krowalimabu, zgodnie z opisem z rozdziału 5.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu*.

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja dorosłych

Kategoria	Krowalimab	Ekulizumab	Rawulizumab
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 19 466 024		
Koszt inkrementalny [zł]	-		

Stosowanie krowalimabu w miejsce ekulizumabu lub rawulizumabu w populacji dorosłych jest

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja dzieci

Kategoria	Krowalimab	Ekulizumab
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 22 113 179 [redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]

Stosowanie krowalimabu w miejsce ekulizumabu w populacji dzieci jest [redacted]

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Cena leku Piaskys, przy której jego koszt jest nie wyższy niż koszt najtańszego komparatora w populacji dorosłych pacjentów, wynosi [redacted]

W przypadku populacji pediatrycznej cena ta wynosi [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Piasky (krowalimab) w monoterapii PNH.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od października 2025 do września 2027.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej dla leku Piasky, uwzględniającą wnioskowane wskazanie, tj. chorujących na PNH dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 12. roku życia, których masa ciała wynosi 40 kg i więcej, obejmującą pacjentów, u których występuje hemoliza wskazująca na dużą aktywność choroby oraz pacjentów stabilnych klinicznie po leczeniu C5i przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy – zmieniających leczenie oraz pacjentów wcześniej nieleczonych wnioskodawca oparł na:

- liczbie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.96 oraz kontynuujących to leczenie w latach 2018-2024 (w tym pacjentów z niedokrwistością) sprawozdanej przez NFZ;
- danych populacyjnych zawartych w analizie wpływu na budżet sporządzonych dla leków Soliris (ekulizumab) 2016 i Ultomiris (rawulizumab) 2022;
- danych przedstawionych przez prof. dr. hab. n. med. Marka Husa podczas konferencji „Choroby rzadkie” odbywającej się w Bydgoszczy w dniach 25-26.04.2025;
- założeniach własnych.

Wnioskodawca na podstawie Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia nr 5/2024/IV i nr 6/2025/IV oraz informacji zawartych w opisanym powyżej wystąpieniu prof. dr. hab. n. med. Marka Husa ustalił, że w programie B.96 jest leczony jeden pacjent poniżej 18 roku życia. Wnioskodawca założył, że pacjent ten w scenariuszu istniejącym jest leczony ekulizumabem. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym różnice kosztów ponoszonych przez NFZ na leczenie pacjenta dorosłego i pediatrycznego są pomijalne.

W wariantie podstawowym analizy, zgodnie z prognozami wnioskodawcy przyjęto, że w pierwszym roku od rozpoczęcia finansowania udział krowalimabu wśród pacjentów leczonych w programie lekowym wyniesie odpowiednio 15% i 20% w pierwszym i drugim roku refundacji. Udział krowalimabu w wariantie minimalnym określono na 13% w pierwszym i 16% w drugim roku refundacji, a w maksymalnym – 16% i 25%. Na podstawie danych przedstawionych przez prof. dr. hab. n. med. Marka Husa wnioskodawca w wariantie podstawowym założył stały udział rynkowy ekulizumabu i rawulizumabu dla całego horyzontu zakładanej refundacji, określając go na 6% dla ekulizumabu i 94% dla rawulizumabu.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty interwencji (krowalimabu) oraz koszty podania leków, przetoczeń krwi, wykorzystania zasobów medycznych związanych z wystąpieniem przełomu hemolitycznego oraz diagnostyki i monitorowania skuteczności leczenia w ramach programu lekowego. Na podstawie analizy Quist 2023 wnioskodawca przyjął założenie, że 20% pacjentów otrzymujących ekulizumab będzie potrzebowała stałego zwiększania dawki leku. Założono także, że pacjenci leczeni rawulizumabem i ekulizumabem, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym otrzymują dawkę podtrzymującą, w związku z czym pominięto koszty dawki nasycającej (założenie konserwatywne zmniejszające koszty w ramieniu komparatora).

Roczny koszt terapii krowalimabem na jednego pacjenta wynosi

W oszacowaniach uwzględniono poprawioną implementację RSS zaproponowanego dla krowalimabu, zgodnie z opisem z rozdziału 5.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu AWA*.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	98	105
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	15 (min. 13; max. 16)	21 (min. 17; max. 26)

Tabela 25. Liczebność populacji pacjentów z rozróżnieniem na udział poszczególnych terapii

Grupa	Stosowana terapia	I rok	II rok
Wariant podstawowy	krowalimab	15 (15%)	21 (20%)
	ekulizumab	5	5
	rawulizumab	78	79
Wariant minimalny	krowalimab	13 (13%)	17 (16%)
	ekulizumab	5	5
	rawulizumab	80	83
Wariant maksymalny	krowalimab	16 (16%)	26 (25%)
	ekulizumab	5	5
	rawulizumab	77	74

W poniższych oszacowaniach analitycy Agencji poprawili implementację RSS zaproponowanego dla krowalimabu, zgodnie z opisem z rozdziału 5.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu AWA*.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny	93 962 141	191 220 563	93 962 141	191 220 563
Prawdopodobny	93 962 141	191 220 563	93 962 141	191 220 563
Maksymalny	93 962 141	191 220 563	93 962 141	191 220 563
Scenariusz nowy				
Minimalny			97 473 058	197 869 202
Prawdopodobny			98 099 617	199 361 780
Maksymalny			98 496 949	201 297 912
Koszty leku Piaski				
Minimalny			10 317 644	28 002 038
Prawdopodobny			11 935 385	33 532 147
Maksymalny			12 678 884	38 749 024
Koszty inkrementalne				
Minimalny			3 510 917	6 648 639
Prawdopodobny			4 137 476	8 141 217
Maksymalny			4 534 809	10 077 349

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Piaski spowoduje spadek wydatków NFZ w wariantcie z RSS o [] w I roku i o [] w II roku refundacji oraz wzrost wydatków NFZ o 4,14 mln zł w I roku i o 8,14 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Piaski wynosi [] w I roku i [] w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz 11,94 mln zł w I roku i 33,53 mln zł w II roku analizy w wariantcie bez RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wniosek o objęcie refundacją obejmuje dzieci od 12. r.ż. i dorosłych. Wnioskodawca, na podstawie uchwał Rady NFZ oraz informacji przedstawionych przez prof. dr. hab. n.med. Marka Husa wskazał, że obecnie w ramach programu lekowego jest leczony jeden pacjent pediatryczny. W związku z brakiem różnic w kosztach leczenia dorosłego i dziecka wnioskodawca przyjął, że pacjent ten jest w scenariuszu istniejącym leczony ekulizumabem.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów uniemożliwiających działanie modelu.

Należy podkreślić, że w ostatnim czasie przedmiotem oceny Agencji były również produkty lecznicze zawierające substancje czynne zarejestrowane w terapii dorosłych z PNH, u których występuje niedokrwistość hemolityczna: danikopan do stosowania w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem oraz iptakopan, przeznaczony do stosowania w monoterapii. Ewentualna przyszła refundacja danikopanu i/lub iptakopanu może mieć znaczący wpływ na strukturę rynku leków stosowanych w omawianym wskazaniu, a tym samym – na strukturę przyszłych wydatków NFZ.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Przeprowadzono 13 scenariuszów. Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej.

Największą zmienność wyników względem analizy podstawowej uzyskano w wariantach dotyczących zmiany względnego udziału stosowania ekulizumabu i rawulizumabu w ramach programu lekowego B.96 na wartości wynikające z danych NFZ (tj. trzykrotnie większy od założonego przez wnioskodawcę udział ekulizumabu), tj. zmiana [] w pierwszym roku i zmiana z [] w drugim roku refundacji oraz zmiany proporcji populacji pacjentów o masie ciała 40-60 kg oraz 60-100 kg dla pierwszego roku refundacji, tj. do [] s. zł. Żaden z testowanych scenariuszy nie wpłynął na zmianę wnioskowania.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Poniżej zaprezentowano oszacowania uwzględniające RSS dla komparatorów oraz udział pacjentów stosujących EKU i RAW zgodny z danymi NFZ. Oszacowania uwzględniają również poprawioną implementację RSS zaproponowanego dla krowalimabu, zgodnie z opisem z rozdziału 5.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu*. Wnioskodawca przyjął udziały ekulizumabu i rawulizumabu na odpowiednio 6 i 94%, natomiast w analizie wrażliwości testował wariant zakładający udziały 18 i 82%. Analitycy Agencji zdecydowali się wykorzystać do obliczeń własnych dane NFZ za 2024 r., zgodnie z którymi udziały te wynosiły 43 i 57%.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji, udziały komparatorów za wnioskodawcą

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Scenariusz nowy				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty leku Piasky				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				



Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji, udziały komparatorów za danymi NFZ

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Scenariusz nowy				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty leku Piaski				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				

[REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Piasky (krowalimab) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.govt.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 24.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Piasky” oraz „crovalimab”. Odnaleziono cztery opublikowane rekomendacje refundacyjne: irlandzką NCPE 2024, NICE 2024 (Wielka Brytania), niemiecką G-Ba 2025 oraz szkocką SMC 2025. Holenderskie oraz kanadyjskie wytyczne refundacyjne są obecnie w trakcie opracowywania (CDA-AMC 2025¹, Zorginstituut Nederland 2025²).

Dwie z odnalezionych rekomendacji były pozytywne (NICE 2024 oraz SMC 2025 – do ograniczonego stosowania), jedna – negatywna NCPE 2024. Z kolei, rekomendacje G-Ba wskazują na brak dodatkowej korzyści związanej z terapią krowalimabem u osób z PNH, ale decyzja końcowa dopuszcza refundację w Niemczech.

Uzasadnieniem dla wydania pozytywnych decyzji były wyniki badania klinicznego, w którym wykazano skuteczność krowalimabu porównywalną do ekulizumabu w omawianym wskazaniu, a także wskazanie na niższe koszty stosowania krowalimabu w porównaniu do ekulizumabu lub rawulizumabu. Uzasadnieniem decyzji negatywnej, w przypadku NCPE 2024, był zbyt wysoki koszt terapii określony przez wnioskodawcę.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Piasky (krowalimab)

Organizacja	Treść i uzasadnienie rekomendacji
Dorośli i dzieci ≥12 lat o masie ciała ≥ 40 kg z PNH: 1) z hemolizą i objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby; 2) klinicznie stabilni po leczeniu C5i przez minimum 6 ostatnich mies.	
NCPE 2024 (Irlandia)	Negatywna rekomendacja W ramach oceny wnioskowanej technologii przeprowadzono jedynie szybki przegląd systematyczny (ang. rapid review). NCPE nie zaleca przeprowadzenia pełnej oceny HTA wobec krowalimabu oraz nie zaleca refundacji po przedłożonej przez wnioskodawcę cenie. Decyzja z dnia 01.08.2024 r.
NICE 2024 (Wielka Brytania)	Pozytywna rekomendacja Krowalimab jest rekomendowany w ramach przewidywanego dopuszczenia do obrotu jako opcja leczenia dorosłych i dzieci powyżej 12 r. ż. i o masie powyżej 40 kg z PNH i niedokrwistością hemolityczną wskazującą na wysoką aktywność choroby oraz u klinicznie stabilnych pacjentów leczonych C5i przez min. 6 ostatnich miesięcy. Rekomendacja pozytywna pod warunkiem dostarczenia przez firmę leku zgodnie z umową handlową. <i>Uzasadnienie</i> Dowody z badań klinicznych wskazują, że skuteczność krowalimabu jest taka, jak skuteczność ekulizumabu. Dotychczas nie przeprowadzono badania klinicznego bezpośrednio porównującego krowalimab z rawulizumabem, jednak porównania pośrednie sugerują zbliżoną skuteczność tych substancji. Porównanie kosztów leczenia wskazuje na niższy koszt stosowania krowalimabu w porównaniu do ekulizumabu lub rawulizumabu. Wobec tego, zaleca się stosowanie wnioskowanej technologii.

¹ Canada’s Drug Agency 2025. Crovalimab. Reimbursement review. <https://www.cda-amc.ca/crovalimab> [dostęp 24.04.2025]

² Zorginstituut Nederland 2025. Crovalimab. (Piasky) voor de behandeling van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bloed-en-immuunsysteem/gvs-advies-crovalimab-piasky-voor-de-behandeling-van-pnh> [dostęp 24.04.2025]

Organizacja	Treść i uzasadnienie rekomendacji
	NICE wskazuje również, że nie ma reprezentatywnych danych dla młodzieży (12–17 lat) z randomizowanych badań, takich jak COMMODORE 2. Jednak mimo tej niepewności, zaakceptowano ten lek w populacji od 12 r.ż., ze względu na brak dostępnych, alternatywnych opcji oraz mając na uwadze rzadkość choroby. Decyzja z dnia 20.11.2024 r.
G-Ba 2025 (Niemcy)	<u>Brak dowodów na dodatkową korzyść terapeutyczną</u> Uznano, że krowalimab nie wykazuje dodatkowej korzyści terapeutycznej w leczeniu PNH w porównaniu z istniejącymi terapiami. W związku z tym, decyzja o refundacji będzie zależała od dalszych analiz i negocjacji cenowych. <i>Uzasadnienie</i> W wyniku oceny G-Ba stwierdzono, że brak jest dowodów na dodatkową korzyść terapeutyczną krowalimabu w porównaniu z EKU/RAW w dwóch analizowanych grupach pacjentów: 1) Pacjenci z PNH i hemolizą z objawami wskazującymi na wysoką aktywność choroby: • badanie COMMODORE 2 nie wykazało istotnych różnic w zakresie skuteczności klinicznej ani zdarzeń niepożądanych między krowalimabem a EKU oraz nie dostarczono odpowiednich danych dot. jakości życia związanej ze zdrowiem; 2) Pacjenci z PNH, którzy są klinicznie stabilni po co najmniej 6 mies. leczenia C5i: • w badaniu COMMODORE 1 zaobserwowano poprawę w zakresie nasilenia zmęczenia (wg skali FACIT-Fatigue) u pacjentów leczonych krowalimabem. Jednakże, ze względu na otwarty charakter badania, ryzyko błędu w ocenie tego punktu końcowego uznano za wysokie; • nie stwierdzono istotnych różnic w innych punktach końcowych związanych z zachorowalnością; • w zakresie zdarzeń niepożądanych krowalimab wykazał niekorzystny profil w porównaniu z EKU, szczególnie w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych. Pomimo braku wykazanej dodatkowej korzyści, krowalimab został włączony do systemu refundacji w Niemczech. Zgodnie z niemieckim prawem (SGB V §35a), jeśli nowy lek nie wykazuje dodatkowej korzyści terapeutycznej, jego cena refundacyjna jest negocjowana tak, aby nie przekraczała ceny terapii porównawczej. Decyzja z dnia 06.03.2025 r.
SMC 2025 (Szkocja)	<u>Pozytywna rekomendacja do ograniczonego stosowania</u> Produkt leczniczy Piasky (krowalimab) został dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS jako monoterapia dorosłych i dzieci powyżej 12 r. ż. i o masie min. 40 kg z PNH, u których występuje hemoliza z objawami klinicznymi wskazującymi na wysoką aktywność choroby oraz u tych pacjentów, którzy otrzymywali leczenie C5i przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy i są stabilni klinicznie. Krowalimab stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w klasie inhibitorów składnika C5 dopełniacza. Produkt powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami krajowej służby PNH. Zalecenie to ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych ustaleń NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) dostarczających wyników opłacalności, na których oparto decyzję, lub cen PAS/listy cenowej, które są równoważne lub niższe. <i>Uzasadnienie</i> Badanie COMMODORE II wykazało status <i>non-inferiority</i> krowalimabu względem ekulizumabu u dorosłych pacjentów w zakresie kontroli hemolizy i zapotrzebowania na transfuzję krwi. Trwające na dzień podjęcia decyzji badanie COMMODORE I także wskazało na porównywalną skuteczność ekulizumabu i krowalimabu pod względem kontroli hemolizy, unikania transfuzji, częstości występowania przełomu hemolitycznego i stabilizacji stężenia hemoglobiny. Profil bezpieczeństwa krowalimabu jest spójny z profilami innych inhibitorów składnika C5 dopełniacza, poza tworzeniem się kompleksów immunologicznych, które różnią się z uwagi na łączenie się różnych C5i z różnymi epitopami białka C5. Porównanie pośrednie krowalimabu z ekulizumabem i rawulizumabem, uznanym za najistotniejszy komparator stosowany przez szkocki NHS wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo <i>non-inferiority</i> krowalimabu w stosunku do rawulizumabu i ekulizumabu w zakresie skuteczności (zapotrzebowania na transfuzję, występowania przełomu hemolitycznego oraz stabilizacji poziomu hemoglobiny). Decyzja z dnia 06.12.2024, opublikowana 13.01.2025 r.

C5i, inhibitor/ składnika C5 dopełniacza; EKU, ekulizumab; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA, ocena technologii medycznych; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NHS, National Health Service; PNH, nocna napadowa hemoglobinuria; RAW, rawulizumab; SGB, Sozialgesetzbuch; SMC, Scottish Medicine Consortium

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania leku Piasky w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	NIE	ND		
Belgia	NIE	ND		
Bułgaria	NIE	ND		
Chorwacja	TAK	TAK		
Cypr	ND	ND		
Czechy	NIE	ND		
Dania	NIE	ND		
Estonia	NIE	ND		
Finlandia	NIE	ND		
Francja	NIE	ND		
Grecja	NIE	ND		
Hiszpania	NIE	ND		
Holandia	NIE	ND		
Irlandia	NIE	ND		
Islandia	ND	ND		
Liechtenstein	ND	ND		
Litwa	NIE	ND		
Luksemburg	NIE	ND		
Łotwa	NIE	ND		
Malta	ND	ND		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	NIE	ND		
Portugalia	NIE	ND		
Rumunia	NIE	ND		
Słowacja	NIE	ND		
Słowenia	NIE	ND		
Szwajcaria	NIE	ND		
Szwecja	NIE	ND		
Węgry	NIE	ND		
Włochy	NIE	ND		

ND, nie dotyczy;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Piasky (krowalimab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 2 krajach (tj. Chorwacji i Niemczech) spośród 30 krajów UE i EFTA. Należy zaznaczyć, że w znacznej większości krajów UE/EFTA oceniany lek nie jest dostępny.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.03.2025 r., znak PLR.4500.4049.2024.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 04.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Piasky (krowalimab), 340 mg, 2 ml, roztwór do wstrzykiwań, GTIN 07613326085861 w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, komparatorem dla wnioskowanej interwencji w populacji dzieci i młodzieży ≥ 12 lat z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) jest ekulizumab (EKU). W populacji pacjentów dorosłych z PNH, komparatorami są EKU, jak i rawulizumab (RAW).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa krowalimabu (CROV) w populacji z PNH włączono kluczowe badania pierwotne, tj. RCT COMMODORE 1 i 2 głównie dla porównania z ekulizumabem (EKU), nieopublikowany przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową wnioskodawcy (NMA 2023) – głównie dla porównania z rawulizumabem (RAW) oraz dokument EMA – EPAR Piasky celem przedstawienia wyników dla populacji pediatrycznej (≥ 12 roku życia).

Dodatkowo przedstawiono dane z badań jednoramiennych COMMODORE 3 (n=51), COMPOSER (n=44) oraz analizy zbiorczej wszystkich badań COMMODORE – Röth 2025, a ich wyniki wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa CROV, zgodny ze znanym profilem inhibitorów C5 (C5i). Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej w badaniu COMMODORE 3 pokrywały się z wartościami RCT COMMODORE 1 i 2.

Wyniki dla porównania CROV vs EKU

Pacjenci wcześniej nieleczeni C5i

W kluczowym, otwartym RCT COMMODORE 2, w ramach fazy randomizowanej (24 tyg.) testowano skuteczność i bezpieczeństwo CROV (n=135) względem EKU (n=69) wśród wcześniej nieleczonych C5i, dorosłych pacjentów z PNH (hipoteza *non-inferiority*). Następnie pacjenci byli kwalifikowani do nierandomizowanej fazy przedłużonej badania z kontynuacją lub zmianą leczenia na CROV (n=197).

Charakterystyka wyjściowa populacji była ogólnie dobrze zrównoważona między badanymi grupami. Jednak większość stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego (ok. 74% w grupie EKU i ok. 64% w grupie CROV).

Skuteczność kliniczna

W zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. kontroli hemolizy i uniknięcia transfuzji krwi wykazano niegorszość CROV względem EKU (potwierdzenie hipotezy *non-inferiority*). Kontrola hemolizy została uzyskana dla zbliżonego odsetka populacji w obu badanych grupach (ok. 79%). Szacowany OR dla porównania CROV vs EKU wyniósł 1,0 (95%CI: 0,6; 1,8) a dolna granica 95% CI była większa niż wstępnie określony margines niegorszości (0,2). Uniknięcie transfuzji krwi było możliwe u blisko 66% pacjentów w grupie CROV i ok. 68% w grupie EKU. Ważona różnica (ang. weighted difference, WD) wyniosła -2,8 p.p. (95% CI: -15,7; 11,1) a dolna granica 95% CI ważonej różnicy była większa niż wstępnie określony margines niegorszości (-20%).

Dla drugorzędowych punktów końcowych jak wystąpienie przełomu hemolitycznego (BTH) i stabilizacji poziomu Hgb również wykazano niegorszość CROV względem EKU (potwierdzenie hipotezy *non-inferiority*).

W przypadku nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue nie wykonano analizy pod względem potwierdzenia hipotezy o niegorszości (z uwagi na przerwanie hierarchii testowania, tj. brak potwierdzenia wyższości CROV nad EKU w pierwszorzędowym punkcie końcowym – uniknięcie transfuzji, p=0,67). Natomiast skorygowana średnia zmiana nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue w grupie CROV wyniosła 7,8 pkt (95%CI: 6,5; 9,1) a w grupie EKU 5,2 pkt (95%CI: 3,4; 6,9). Obie wartości przekroczyły próg ≥ 5 pkt dla klinicznie istotnej poprawy w tym zakresie.

Wyniki w zakresie analizowanych punktów końcowych utrzymywały się na zbliżonym poziomie dla terapii CROV w fazie przedłużonej badania (ponad 24 mies. leczenia; data odcięcia danych 12.03.2024).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami RCT COMMODORE 2, zarówno w grupie CROV, jak i EKU częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) była porównywalna (odpowiednio u ok. 78% i 80% pacjentów). Zgony odnotowane zarówno w grupie CROV (n=2), jak i EKU (n=1) nie były bezpośrednio związane z leczeniem. AEs związane z leczeniem występowały również w porównywalnych grupach, tj. u ok. 33% pacjentów leczonych CROV i ok. 35% - EKU.

Do najczęściej zgłaszanych AEs (u $\geq 10\%$ pacjentów) należały reakcje związane z infuzją (CROV 16% vs EKU 13%), obniżony poziom neutrofili (CROV 13% vs EKU 10%) i białych krwinek (CROV 12% vs EKU 10%). W grupie EKU względem CROV nieznacznie częściej zgłaszano przypadki wystąpienia niedoboru potasu, gorączki i infekcji górnych dróg oddechowych. Wśród głównych objawów reakcji związanych z infuzją raportowano ból głowy.

W obu grupach pomimo występujących infekcji o różnym podłożu (częściej w grupie EKU), nie odnotowano żadnych zakażeń meningokokowych.

W fazie przedłużonej badania ogólny profil bezpieczeństwa CROV był zgodny z profilem EKU, za wyjątkiem rozpoznanego ryzyka łagodnych lub umiarkowanych i możliwych do zarządzania reakcji z przejściowymi kompleksami immunologicznymi TICR (ang. Treatment-Induced Complement-Related Reaction) u 16% pacjentów zmieniających leczenie z EKU na CROV (EKU $\rightarrow$ CROV, 11/68). Do najczęściej zgłaszanych reakcji TICR należały bóle stawów i wysypki, oraz bóle głowy.

Pacjenci leczeni wcześniej C5i

W otwartym RCT COMMODORE 1, w ramach fazy randomizowanej (24 tyg.) porównywano profil bezpieczeństwa oraz eksploracyjnej skuteczności CROV (n=45) vs EKU (n=44) u pacjentów z PNH leczonych wcześniej C5i. Dane dot. skuteczności zebrano dla 39 leczonych w grupie CROV i 37 w grupie EKU (spełnienie wymogu pełnych 24 tyg. leczenia).

Charakterystyka wyjściowa populacji była ogólnie dobrze zrównoważona między badanymi grupami. W przeciwieństwie do RCT COMMODORE 2, większość stanowili pacjenci pochodzenia kaukaskiego (ok. 76% w grupie CROV i ok. 74% w grupie EKU).

Skuteczność kliniczna

W związku z niedostateczną liczebnością populacji (brak zakładanej liczebności n=200) i zmianą protokołu, wszystkie punkty końcowe skuteczności RCT COMMODORE 1 miały charakter eksploracyjny. Nie można było jednoznacznie wnioskować o równoważności ani nie gorszej skuteczności badanych technologii lekowych, CROV i EKU.

Jednak zarówno odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hemolizy, jak i uniknęli transfuzji krwi, był porównywalny. Natomiast wyniki OR w zakresie kontroli hemolizy wskazywały na korzyść dla EKU (OR = 0,88; 95%CI: 0,28; 2,77). Wystąpienie przełomu hemolitycznego (BTH) odnotowano u większego odsetka pacjentów w grupie EKU niż CROV (odpowiednio 14% vs 10%). Stabilizację poziomu Hgb obserwowano częściej po stronie komparatora EKU niż CROV (odpowiednio 70% vs 59%). Średnia zmiana nasilenia zmęczenia wg FACIT-Fatigue mogłaby wskazywać na korzyść dla CROV (+1,1 pkt) niż EKU (-2,6 pkt). Brak danych w zakresie wyników długoterminowych, poza 24 tyg. fazą randomizacji.

Bezpieczeństwo

W RCT COMMODORE 1, podobnie jak w RCT COMMODORE 2, wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa dla CROV, pomimo częstszych AEs niż w grupie EKU (77% vs 67%). AEs związane z leczeniem zaobserwowano tylko w grupie CROV (ok. 32%), a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami była gorączka, COVID-19 i reakcje związane z infuzją (główny objaw – ból głowy). W fazie randomizowanej nie odnotowano żadnych zgonów, natomiast w fazie przedłużonej wystąpił jeden zgon niezwiązany z leczeniem (rak jelita grubego).

Podobnie jak w RCT COMMODORE 2, w obu grupach pomimo występujących infekcji o różnym podłożu (ale częściej w grupie CROV), nie odnotowano żadnych zakażeń meningokokowych.

Z kolei, AEs, które wystąpiły wyłącznie w grupie CROV z powodu zmiany leczenia z ECU lub sposobu podania leku, tj. TIGR, zaobserwowano u blisko 16% chorych, ale były to głównie bóle stawów i wysypka oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia, związane z podaniem podskórnym.

Wyniki dla populacji pediatrycznej (CROV vs ECU)

W związku z brakiem raportowanych danych na skuteczność i bezpieczeństwo CROV w populacji pediatrycznej, w publikacjach źródłowych badań COMMODORE, uwzględniono wyniki przedstawiane w EPAR Piasky (EMA).

W ramach ww. badań do osobnego ramienia (bez randomizacji), zrekrutowano pacjentów w wieku 12-17 lat. Ocenę skuteczności przeprowadzono dla 9 pacjentów, natomiast analizę bezpieczeństwa dla 11 chorych. Grupą dominującą wśród ww. badanych były osoby pochodzenia azjatyckiego (ok. 89%).

Zarówno wyniki w zakresie skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa były porównywalne do populacji dorosłych. Średni odsetek pacjentów pediatrycznych z uzyskaną kontrolą hemolizy wyniósł 77,8%, blisko 67% badanych uniknęło transfuzji krwi i osiągnęło stabilizację poziomu Hgb. Nie odnotowano żadnych BTH, czy poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród 82% pacjentów odnotowano co najmniej jedno AEs, ale większość z nich była łagodnego stopnia. U 5 pacjentów zaobserwowano AEs związane z leczeniem. Nie odnotowano żadnych zgonów czy AEs prowadzących do przerwania leczenia/zmiany dawkowania CROV.

Wyniki dla porównania CROV vs RAW

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących CROV vs rawulizumab (RAW), dlatego też wnioskodawca przedstawił wyniki nieopublikowanej metaanalizy sieciowej (NMA 2023).

Skuteczność kliniczna

Pacjenci wcześniej nieleczeni C5i

Pacjenci leczeni wcześniej C5i

Bezpieczeństwo

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Łącznie odnaleziono trzy dokumenty wytycznych praktyki klinicznej, tj. niemieckie wytyczne DGHO z 2024 roku, międzynarodowy konsensus ekspertów z 2024 r. (Dingli 2024, USA, Europa) oraz konsensus ekspertów z Europy Centralnej z 2023 r. (Badó 2023). Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne wskazują stosowanie ekulizumabu i rawulizumabu a wśród nowych terapii – głównie danikopan, iptakopan oraz pegcetakoplan (w zależności od szczegółowego wskazania) i dodatkowa opcja – allo-HSCT.

Krowalimab został uwzględniony w wytycznych niemieckich DGHO 2024 jako zalecana opcja terapeutyczna w leczeniu PNH, obok inhibitorów C5. Wytyczne te podkreślają, że możliwość podania podskórnego krowalimabu co 4 tyg. i samodzielna aplikacja, może być preferowaną opcją u niektórych pacjentów.

Trzeba zaznaczyć, że decyzja o dopuszczeniu do obrotu wnioskowanej terapii została wydana 22.08.2024 r., dlatego też dokumenty wydane przed ww. okresem nie uwzględniały krowalimabu w swoich zaleceniach.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie krowalimabu w miejsce ekulizumabu lub rawulizumabu w populacji dorosłych jest droższe bez uwzględnienia zaproponowanego RSS [redacted]. Różnica kosztów względem ekulizumabu wyniosła 3,99 [redacted] natomiast względem rawulizumabu 2,52 [redacted] odpowiednio bez i z RSS.

Stosowanie krowalimabu w miejsce ekulizumabu w populacji dzieci jest droższe bez uwzględnienia zaproponowanego [redacted]. Różnica kosztów wyniosła 4,08 [redacted] odpowiednio bez i z RSS.

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, wnioskodawca przedstawił oszacowania zgodne z art. 13 ust. 3 UoR. Cena leku Piasky, przy której jego koszt jest nie wyższy niż koszt najtańszego komparatora w populacji dorosłych pacjentów, wynosi 30 101,20 zł bez RSS [redacted] z RSS. W przypadku populacji pediatrycznej cena ta wynosi 30 889,94 zł bez RSS [redacted] z RSS.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, masę ciała pacjentów czy prawdopodobieństwo wystąpienia przełomu hemolitycznego. W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości nie doszło do zmiany wnioskowania.

Analitycy Agencji sprawdzili ewentualne RSS obowiązujące dla komparatorów. Stosowanie krowalimabu w miejsce ekulizumabu lub rawulizumabu w populacji dorosłych jest [redacted]

Stosowanie krowalimabu w miejsce ekulizumabu w populacji dzieci jest [redacted]

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Cena leku Piasky, przy której jego koszt jest nie wyższy niż koszt najtańszego komparatora w populacji dorosłych pacjentów, wynosi [redacted]. W przypadku populacji pediatrycznej cena ta wynosi [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Piasky (krowalimab) w monoterapii PNH.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od października 2025 do września 2027.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Piasky spowoduje spadek wydatków NFZ w wariantcie z RSS o [redacted] w I roku i o [redacted] w II roku refundacji oraz wzrost wydatków

NFZ o 4,14 mln zł w I roku i o 8,14 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Piasky wynosi [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz 11,94 mln zł w I roku i 33,53 mln zł w II roku analizy w wariantcie bez RSS.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające RSS dla komparatorów oraz udział pacjentów stosujących EKU i RAW zgodny z danymi NFZ. Oszacowania uwzględniają również poprawioną implementację RSS zaproponowanego dla krowalimabu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery opublikowane rekomendacje refundacyjne: irlandzką NCPE 2024, brytyjską NICE 2024, niemiecką G-Ba 2025 oraz szkocką SMC 2025. Holenderskie oraz kanadyjskie wytyczne refundacyjne są obecnie w trakcie opracowywania (CDA-AMC 2025, Zorginstituut Nederland 2025).

Dwie z odnalezionych rekomendacji były pozytywne (NICE 2024 oraz SMC 2025 – do ograniczonego stosowania), jedna – negatywna NCPE 2024 (zbyt wysoki koszt terapii określony przez producenta). Z kolei, rekomendacje G-Ba wskazują na brak dodatkowej korzyści związanej z terapią krowalimabem u osób z PNH, ale decyzja końcowa dopuszcza refundację w Niemczech.

Uwagi do programu lekowego

Nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programu lekowego.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
EPAR Piasky	EMA. Piasky: EPAR - Public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piasky-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 19.05.2025]
Liu 2023	Liu H, Xia L, Weng J, Zhang F, et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study. Am J Hematol. 2023 Sep;98(9):1407-1414.
Panse 2023	Panse, J., et al., Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Eculizumab: Results from the Phase III Randomized COMMODORE 2 and COMMODORE 1 Trials. Blood, 2023. 142: p. 4090.
Röth 2025	Röth A, Fu R, He G, Alzahrani H, Chou SC, Hicheri Y, Kaźmierczak M, Recova VL, Uchiyama M, Vladareanu AM, Beveridge L, Buatois S, Buri M, Compagno N, Shi D, Balachandran N, Sreckovic S, Scheinberg P. Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH): Pooled Results From the Phase 3 COMMODORE Studies. Eur J Haematol. 2025 Feb;114(2):373-382. d
Röth 2024	Roth, A., et al., Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibition. Am J Hematol, 2024. 99(9): p. 1768-1777.
Röth ab konf 2024	Nieopublikowany abstrakt wnioskodawcy COMMODORE 2 long term. Röth A., G.H., Brodsky A., et al., Phase III Randomized COMMODORE 2 Trial: 2-Year Efficacy and Safety of Crovalimab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Naïve to Complement Inhibition. Am J Hematol. 2024 Sep;99(9):1768-1777. doi: 10.1002/ajh.27412. Epub 2024 Jun 17. PMID: 38884175.
Röth 2023	Röth A, Ichikawa S, Ito Y, et al. Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term results from the phase I/II COMPOSER trial. Eur J Haematol. 2023 Aug;111(2):300-310.
Röth 2020	Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2020 Mar 19;135(12):912-920.
Scheinberg 2024	Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2024 Sep;99(9):1757-1767.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Badó 2023 (Expert Opinion from Central Europe)	Bodo I, Amine I, Boban A i wsp. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. Adv Ther 2023; 40:2752–2772 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10112829/pdf/12325_2023_Article_2510.pdf [dostęp 24.04.2025]
DGHO 2022	Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH i wsp. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 2022 https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlliche-haemoglobinurie-pnh/@guideline/html/index.html [dostęp 24.04.2025]
Dingli 2024 (Expert consensus)	Dingli D, De Castro C, Koprivnikar J i wsp. Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology, 29:1, 2329030, DOI: 10.1080/16078454.2024.2329030 https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2024.2329030#abstract [dostęp 24.04.2025]
G-Ba 2025	G-Ba. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V. Crovalimab (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria), ≥ 12 years, ≥ 40 kg) of 06 March 2025. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11278/2025-03-06_AM-RL-XII_Crovalimab_D-1102_TrG_EN.pdf [dostęp 24.04.2025]

NCPE 2024	NCPE. Crovalimab (Piasky). Rapid Review. Completed: 01.08.2024. https://www.ncpe.ie/crovalimab-piasky-hta-id-24027/ [dostęp 24.04.2025]
NICE 2024	NICE. Crovalimab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in people 12 years and over. Technology appraisal guidance. Reference number: TA1019. Published: 20 November 2024. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1019 [dostęp 24.04.2025]
SMC 2025	Scottish Medicine Consortium. Crovalimab, solution for injection/infusion (Piasky). Limited. Published 13 January 2025. https://scottishmedicines.org.uk/media/8848/crovalimab-piasky-abb-final-dec-2024-for-website.pdf [dostęp 24.04.2025].

Pozostałe publikacje

Boguradzki 2017	Boguradzki P., Hoffman A. Nocna napadowa hemoglobinuria – od teorii do praktyki klinicznej. 2017. https://podyplomie.pl/onkologia/28778,nocna-napadowa-hemoglobinuria-od-teorii-do-praktyki-klinicznej [dostęp 24.04.2025]
Fabhalta BIP AOTMiT 16/2025	Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. 16/2025 ZLC. Fabhalta (iptakopan). https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8888-16-2025-zlc [dostęp 13.05.2025]
Interna Szczeklika 2024	Interna Szczeklika – Mały Podręcznik. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.6 . [dostęp 24.04.2025]
Piekarska 2020	Piekarska, A., Lewandowski, K.. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Current state of knowledge, diagnostics, accessible therapies and future perspectives. 2020. Hematology in Clinical Practice, 11(1), Article 1.
Voydeya BIP AOTMiT 4/2025	Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. 4/2025 ZLC. Voydeya (danikopan). https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8838-4-2025-zlc [dostęp 13.05.2025]
Quist 2023	Quist, S. W., Postma, A. J., Myrén, K. J., de Jong, L. A., Postma, M. J. Cost-effectiveness of ravulizumab compared with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the Netherlands. 2023. The European Journal of Health Economics, 24(9), 1455–1472.