



**PRODUKT LECZNICZY ASPAVELI® (PEGCETAKOPLAN)
W LECZENIU PACJENTÓW Z GLOMERULOPATIA C3
LUB PIERWOTNYM BŁONIASTO-ROZPLEMOWYM
KŁĘBUSZKOWYM ZAPALENIEM NEREK
Z KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, luty 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ	5
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	18
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	18
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	18
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	19
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	20
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	21
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	23
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	24
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	24
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	27
2.9. SYNTEZA DANYCH	28
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	30
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	36
4.1. WSTĘP	36
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	37
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN	39
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN	40
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN, PO PRZESZCZEPIE NERKI.....	59
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	79
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU	83
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU	84
8. OPRACOWANIA WTÓRNE	86
9. DYSKUSJA	87
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	95
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	98
12. BIBLIOGRAFIA.....	100
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW	106
14. ANEKS	109
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	109
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	116
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	117
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .	118
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ DODATKOWYCH DLA PEGCETAKOPLANU.....	136
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU	148
14.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	160
14.8. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	166
14.9. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE.....	168

14.10.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	169
14.11.	TABELE POMOCNICZE.....	169
14.12.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”	175
14.13.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	178

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACEi	ang. <i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> ; Inhibitory konwertazy angiotensyny
AK	Analiza kliniczna
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARB	ang. <i>Angiotensin receptor blockers</i> ; Blokery receptora angiotensynowego/ antagoniści receptora angiotensyny II (sartany)
bd	Brak danych
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
C3G	ang. <i>C3 glomerulopathy</i> ; Glomerulopatia C3
C3GN	ang. <i>C3 glomerulonephritis</i> ; Kłębuszkowe zapalenie nerek ze złogami C3
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> ; przewlekła choroba nerek
DDD	ang. <i>Dense deposit disease</i> ; Choroba gęstych złogów
EAP	ang. <i>Early Access Program</i> ; Program wczesnego dostępu
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
eGFR	ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> ; Oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue questionnaire</i> ; kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko względne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICE	ang. <i>intercurrent events</i> ; współistniejące zdarzenia
IC-MPGN	ang. <i>Immune Complex-mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis</i> ; Kłębuszkowe zapalenie błoniasto-rozplelowo nerek wywołane kompleksami immunologicznymi
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
KDQOL	ang. <i>Kidney Disease Quality of Life</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nerek
l	litr
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
ml	Mililitr
MMF	Mykofenolan mofetylu
MMRM	ang. <i>Mixed-effect model for repeated measures</i> ; Modelu= efektów mieszanych dla powtarzalnych pomiarów
MPGN	ang. <i>Membranoproliferative glomerulonephritis</i> ; Kłębuszkowe zapalenie błoniasto-rozplelowie nerek
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
ng	Nanogramy
NNH	ang. <i>Number Needed To Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed To Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
OOM	ang. <i>Orders of magnitude</i> ; Rzędy wielkości (w barwieniu C3c)
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
RAS	ang. <i>Renin-angiotensin system</i> ; Układ renina-angiotensyna
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RR	ang. <i>Rate ratio</i> ; Wskaźnik częstości
SOC	ang. <i>Standard of Care</i> ; Standardowa opieka [terapia]
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
TEAE	ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
UPCR	Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	ang. <i>Weighted mean difference</i> ; Średnia ważona różnica
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych i nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN), w skojarzeniu z inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS), chyba że leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [71].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [64], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [66] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [67];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją) oraz skali NICE (badanie jednoramienne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Na interwencję alternatywną (komparator) do porównania z produktem leczniczym Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji) stosowanym wraz ze standardową terapią (SOC)/najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w leczeniu pacjentów z rozpatrywanej populacji wybrano stosowanie samej SOC/BSC, czyli brak zastosowania pegcetakoplanu.

Badania włączone do analizy klinicznej:

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

- 2 randomizowane badania kliniczne (RCT) o akronimach: VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21], [33]-[34] oraz NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32], [33]-[34], uwzględniające porównanie pegcetakoplanu stosowanego z standardową opieką (SOC) względem samej SOC (badanie NOBLE) lub placebo+SOC (badanie VALIANT);
- 6 badań o niższej wiarygodności: DISCOVERY [35]-[39], Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41], Noor i wsp. 2023 [42], Mohamed i wsp. 2025 [43], Akutek i wsp. 2025 [44] oraz Khankin i wsp. 2025 [45];
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli® [47], streszczenie EPAR dla Aspaveli® [46], Ulotkę FDA dla pacjentów [48] oraz badanie niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy Guzman i wsp. 2025 [49];
- 2 badania w toku: VALE - NCT05809531 [50]-[55] oraz Program wczesnego dostępu (ang. *Early Access Program*, EAP) - NCT04729062 [56].

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania pegcetakoplanu (+SOC) w bezpośrednim porównaniu do placebo (+SOC) – wyniki rejestracyjnego badania randomizowanego (RCT) o akronimie VALIANT

W podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21] (zwanym dalej badaniem VALIANT), oceniano efektywność kliniczną pegcetakoplanu (stosowanego wraz ze standardową opieką wspomagającą - SOC) względem placebo (stosowanego wraz z SOC), w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z C3G lub pierwotnym IC-MPGM i aktywną chorobą nerek pomimo leczenia inhibitorami RAS i/lub innymi lekami stosowanymi w celu redukcji białkomoczu.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy:

- badanej (N=63), otrzymującej pegcetakoplan podawany podskórnie w zależności od masy ciała: wlew podskórny 20 ml (1080 mg) dwa razy w tygodniu (dla dorosłych i młodzieży o masie ciała >50 kg) oraz trzy inne dawki zależne od masy ciała: 10 ml (540 mg), 12 ml (648 mg) lub 15 ml (810 mg) wraz z SOC;
- kontrolnej (N=61), otrzymującej placebo i SOC;

przez 26 tygodni, po czym pacjenci, którzy ukończyli badanie uczestniczyli w 26-tygodniowym otwartym okresie, w którym wszyscy otrzymywali pegcetakoplan.

Wyniki z zakresu skuteczności

Wykazano, że zastosowanie pegcetakoplanu (+SOC) w porównaniu z placebo (+SOC) w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGM wiąże się z:

- **istotnie/istotną statystycznie:**
 - redukcją nasilenia białkomoczu, w postaci redukcji UPCR (stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu) w 26 tygodniu terapii. Względna redukcja UPCR w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji względem placebo wynosiła ponad 68% (główny punkt końcowy); co istotne redukcję UPCR w wyniku zastosowania pegcetakoplanu obserwowano już od 4 tygodnia terapii (tj. od pierwszej próbki moczu zebranej po rozpoczęciu leczenia) i utrzymywała się ona do 26 tygodnia terapii. W grupie stosującej placebo nie obserwowano w większości zmian w nasileniu białkomoczu;
 - redukcją UPCR w wyniku zastosowania pegcetakoplanu w subpopulacjach wyodrębnionych w badaniu ze względu na cechy demograficzne i kliniczne, związane z chorobą, w tym w subpopulacji stosującej leki immunosupresyjne;
 - wyższym prawdopodobieństwem/szansą na uzyskanie złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (NNT=3); w tym redukcji UPCR o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych
 - wyższym prawdopodobieństwem/szansą na uzyskanie redukcji intensywności barwienia C3c o co najmniej 2 rzędy wielkości jak również uzyskanie intensywności barwienia C3c wynoszącego 0 (brak barwienia);
 - niższym średnim spadkiem szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) co wskazuje na zahamowanie progresji uszkodzenia nerek;
 - wyższym prawdopodobieństwem/szansą na redukcję proteinurii do <1 g/dobę;
 - wyższym prawdopodobieństwem/szansą na normalizację poziomu albumin w surowicy względem wartości wyjściowych;
 - wyższym prawdopodobieństwem/szansą na uzyskanie poziomu składowej C3c dopełniacza powyżej dolnej granicy normy;
- brakiem istotnych różnic w zakresie:
 - prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji lub poprawy eGFR względem wartości wyjściowych; odnotowano natomiast trend na korzyść rozpatrywanej interwencji;
 - indeksu histologicznego C3G – wskaźnika aktywności, w czasie 26 tygodni terapii. Odnotowano natomiast trend na korzyść rozpatrywanej interwencji;
 - jakości życia związanej ze zdrowiem, w zakresie zmęczenia ocenianego w skali FACIT-T jak również obciążenia

chorobą nerek w skali KDQOL, w czasie 26 tygodni terapii. Odnotowano natomiast trend na korzyść wnioskowanej interwencji.

Zestawienie kluczowych wyników dotyczących porównania skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Zmiana UPCR po 26 tygodniach, względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [stransformowana logarymicznie]	[18], [19]	-1,114 [-1,380; -0,848]	0,029 [-0,090; 0,148]	MD=-1,143 [-1,436; -0,85]^	<0,0001^	nd
Procentowa zmiana UPCR po 26 tygodniach, względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [stransformowana logarymicznie]	[2], [5]	-67,2% [-74,9; -57,2]	2,9 [-8,6; 15,9]	Względna redukcja [95% CI]: 68,1% [57,3; 76,2]^	<0,0001^	nd
	[1], [4]	-67,3% [-74,9; -57,5]	3,2% [-8,3; 16,2]	Względna redukcja [95% CI]: 68,3% [-76,3; -57,7]^		nd
Pacjenci, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy dotyczący nerek po 26 tygodniach terapii, n (%)	[2], [5], [18], [19]	31 (49,2%)	2 (3,3%)	OR=27,516 [6,105; 124,026]^ RR=14,4 [3,7; 56,9]^ RB=15,01 [4,29; 55,44]*	<0,0001^ <0,05*	3 [2; 4]
Pacjenci, którzy uzyskali redukcję UPCR o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych, po 26 tygodniach terapii, n (%)	[2], [5], [18], [19]	38 (60,3%)	3 (4,9%)	OR=30,932 [8,401; 113,897]^ RR=12,0 [4,0; 26,1]^ RB=12,26 [4,38; 36,30]*	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 3]
Pacjenci, którzy uzyskali stabilizację lub poprawę eGFR ($\leq 15\%$ redukcji) względem wartości wyjściowych, po 26 tygodniach terapii, n (%)	[2]					
Zmiana w indeksie histologicznym C3G – wskaźniku aktywności, względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [jednostki]	[1], [2], [4], [18], [19]	-3,5 [-4,7; -2,2]	-2,5 [-3,8; -1,2]	MD=-1,0 [-2,8; 0,8]^	0,2753^	nd
Pacjenci z redukcją intensywności barwienia C3c o co najmniej dwa	[1], [2], [4],	26 (74,3%)	4 (11,8%)	OR=27,392 [6,477; 115,852]^	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 3]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
rzędy wielkości (OOM), względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach terapii, n (%)	[18], [19]			RR=6,2 [2,4; 15,9]^ RB=6,32 [2,71; 16,16]*		
Zmiana eGFR, względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [ml/min/1,73 m²]	[1], [2], [5], [18], [19]	-1,5 [-5,9; 2,9]	-7,8 [-11,6; - 4,0]	MD=6,3 [0,5; 12,1]^	0,0333^	nd
Pacjenci, którzy w 24 tygodniu terapii uzyskali proteinurię <1 g/dobę, n (%)	[2], [18], [19]	23 (36,5%)	7 (11,5%)	OR=5,753 [2,106; 15,15,716]^ # RB=3,18 [1,53; 6,85]*	0,0006^ <0,05*	4 [3; 10]
Pacjenci z normalizacją poziomu albumin w surowicy w 26 tygodniu terapii, n (%)	[2], [18], [19]	21 (77,8%), N=27	1 (4,4%), N=23	OR=88,341 [8,863; 880,544]^ # RB=17,89 [3,64; 101,52]*	0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]
Pacjenci z wyjściowym poziomem składowej C3 w surowicy poniżej dolnej granicy normy, którzy uzyskali stężenie C3 powyżej dolnej granicy normy w 26 tygodniu, n (%)	[2], [18], [19]	37 (90,2%), N=41	3 (6,1%), N=49	OR= >999,999 [12,175; 9999,999]^ # RB=14,74 [5,43; 43,05]*	0,0094^ <0,05*	2 [2; 2]
Zmiana w wyniku FACIT- F, względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [jednostki]	[2], [18], [19]	0,929 [-1,549; 3,407]	0,367 [-1,949; 2,683]	MD=0,4 [- 2,9; 3,7] z referencji [2] MD=0,562 [-2,739; 3,863]^	0,7384^	nd
Zmiana w wyniku KDQOL, względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [jednostki]	[2], [18], [19]	0,757 [-2,385; 3,900]	-0,587 [-3,847; 2,672]	MD=1,345 [-3,237; 5,927]^	0,5648^	nd

nd – nie dotyczy; SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji; MD - różnica średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów; *wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; #obliczone modelem regresji logistycznej, uwzględniającej grupę w badaniu jako niezależną zmienną, skorygowane względem wartości wyjściowej, typu choroby i czynników uwzględnionych w stratyfikacji.

W fazie przedłużonej, trwającej 26 tygodni zaobserwowano, że:

- w grupie stosującej pegcetakoplan od początku badania:
 - redukcja UPCR względem wartości wyjściowych w tej grupie utrzymywała się na stałym poziomie od momentu zakończenia fazy RCT (czyli od 26 tygodnia terapii) do zakończenia fazy przedłużonej (tj. do 52 tygodnia terapii);
 - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy dotyczący nerek pozostał stabilny względem wartości

- o po 26 tygodniach terapii (49,21% vs 41,27%);
- o utrzymuje się stabilizacja eGFR względem wartości uzyskanej po zakończeniu fazy randomizowanej;
- w grupie stosującej placebo w fazie randomizowanej, w wyniku zastosowania pegcetakoplanu w fazie przedłużonej odnotowano:
 - o redukcję średniego UPCR o 51,3% względem wartości wyjściowej, co wskazuje na korzystne efekty działania pegcetakoplanu;
 - o znaczący wzrost odsetka pacjentów, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy dotyczący nerek z wyjściowo 3,28% do 36,07%;
 - o stabilizację eGFR względem wartości uzyskanej po zakończeniu fazy randomizowanej.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa

Zastosowanie pegcetakoplanu (+SOC) w porównaniu z placebo (+SOC) w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - niespodziewanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE);
 - TEAE związanych z zastosowanym leczeniem;
 - zgonu;
 - ciężkich TEAE;
 - poważnych TEAE;
 - nieciężkich TEAE;
 - ciężkich infekcji;
 - TEAE prowadzących do przerwania leczenia;
 - następujących ciężkich TEAE: wymiotów, gorączki, zapalenia płuc wywołanego COVID-19, grypy, zapalenia płuc, infekcji wirusowej, ekspozycji matki na lek w czasie ciąży, wzrostu poziomu kreatyniny w surowicy, spontanicznego poronienia, ostrego uszkodzenia nerek, zespołu nefrotycznego, białkomoczu, cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek, niewydolności oddechowej, nadciśnienie tętnicze;
 - następujących nieciężkich TEAE: bólu brzucha, biegunki, nudności, wymiotów, zmęczenia, rumienia w miejscu infuzji, bólu w miejscu infuzji, bólu w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, obrzęku, gorączki, COVID-19, grypy, zapalenia jamy nosowej i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, urazów, bólu głowy, kaszlu, nadciśnienia;
- istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:
 - następujących nieciężkich TEAE: niedokrwistości (NNT=16), osłabienia (NNT=16), zawrotów głowy (NNT=11), białkomoczu (NNT=16) i trądziku (NNT=16);

w okresie leczenia wynoszącym 26 tygodni.

Żadne z 4 ciężkich zakażeń (3 w grupie badanej; 1 w grupie kontrolnej) nie zostało przypisane bakteriom otoczkowym. W grupie leczonej pegcetakoplanem+SOC odnotowano 1 zgon z powodu zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19 (niezwiązanego z zastosowanym leczeniem) [1], [2], [4]. Nie odnotowano żadnego przypadku utraty lub odrzucenia przeszczepu nerki [2].

Kluczowe wyniki odnośnie porównania bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – ogólny profil bezpieczeństwa.

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Niespodziewane TEAE	[2]					
Niespodziewane TEAE związane z zastosowanym leczeniem	[2]					

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]	>0,05	-
Ciężkie TEAE	[2], [18], [19]	6 (9,5%)	6 (9,8%)	0,97 [0,35; 2,71]	>0,05	-
Poważne TEAE	[2]	██████	██████	██████	██████	-
Nieciężkie TEAE	[18], [19]	53 (84,1%)	56 (91,8%)	0,92 [0,79; 1,05]	>0,05	-
Ciężkie infekcje	[1], [2], [4]	3 (4,8%)	1 (1,6%)	2,90 [0,43; 20,01]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	[2]	██████	██████	██████	██████	-

SOC – standardowa opieka; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

W czasie fazy przedłużonej, podczas której wszyscy pacjenci stosowali pegcetakoplan nie odnotowano żadnego zgonu jak również utraty przeszczepu, a częstość występowania zarówno ciężkich jak i nieciężkich TEAE, a także TEAE prowadzących do przerwania leczenia/wstrzymania dawkowania w grupie leczonej w fazie randomizowanej i przedłużonej pegcetakoplanem jak i w grupie leczonej w fazie randomizowanej placebo a następnie w fazie przedłużonej pegcetakoplanem była podobna.

Odsetek TEAE związanych z zastosowanym leczeniem był wyraźnie niższy po 26 tygodniu terapii w grupie leczonej cały czas pegcetakoplanem, w porównaniu z odsetkiem tego typu zdarzeń w pierwszych 26 tygodniach terapii. Częstość występowania poszczególnych ciężkich jak i nieciężkich TEAE w grupie leczonej w fazie randomizowanej i przedłużonej pegcetakoplanem jak i w grupie leczonej w fazie randomizowanej placebo a następnie w fazie przedłużonej pegcetakoplanem była podobna.



Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania pegcetakoplanu (+SOC) w bezpośrednim porównaniu do SOC – wyniki badania RCT o akronimie NOBLE

Celem otwartego, wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego II fazy o akronimie NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32] była ocena efektywności klinicznej pegcetakoplanu (stosowanego wraz ze standardową opieką wspomagającą; SOC) względem samej opieki wspomagającej, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotem C3G lub pierwotnego IC-MPGM po przeszczepie nerki.

Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:1 do grupy:

- badanej (N=13), otrzymującej pegcetakoplan w dawce 1080 mg dwa razy w tygodniu w formie podskórnej i SOC;
- badanej (N=3), otrzymującej wyłącznie SOC;

przez 12 tygodni, po czym pacjenci uczestniczyli w 40-tygodniowym okresie przedłużonym, w którym wszyscy otrzymywali pegcetakoplan.

Z uwagi na fakt, że badanie NOBLE było badaniem II fazy, przeprowadzonym na niewielkiej liczbie pacjentów (z uwagi na rzadki charakter choroby oraz fakt, że włączano do niego jedynie subpopulacje pacjentów po przeszczepie nerki) oraz eksploracyjny charakter badania, w dostępnych referencjach nie przeprowadzono formalnego testowania hipotez statystycznych. W związku tym, poniżej przedstawiono opisowo jedynie kluczowe wyniki/wnioski z badania.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w fazie randomizowanej, po 12 tygodniach wskazują że:

- w grupie leczonej pegcetakoplanem intensywność barwienia C3c w biopsjach nerek zmniejszyła się istotnie od wartości wyjściowej ($p=0,0094$ zgodnie z testem Cochra-Mantela-Haenszela w analizie post-hoc). Pięciu z 10 pacjentów (50%), którzy otrzymali pegcetakoplan, wykazało redukcję barwienia C3c o ≥ 2 OOM, a 8 z 10 (80%) wykazało redukcję barwienia o ≥ 1 OOM w porównaniu z jednym (33%) w grupie nieleczonej pegcetakoplanem;
- wskaźnik aktywności spadł z 8,5 do 2,5 (0,0–5,0) u pacjentów leczonych pegcetakoplanem, co wskazuje na zmniejszoną aktywność choroby, i pozostał na poziomie 0 (0,0–3,0) u pacjentów leczonych wyłącznie SOC;
- dzięki terapii pegcetakoplanem odnotowano redukcję mediany (IQR) UPCr (mierzonej w trzech próbkach moczu z pierwszego poranka) o 54,0% (-56,33 do 17,19) w porównaniu ze zmianą mediany (IQR) wynoszącą -1,3% (-4,34 do 84,04) w przypadku stosowania wyłącznie SOC. Spośród pacjentów leczonych pegcetakoplanem, 5 (50,0%) osiągnęło co najmniej 50% obniżenie wartości UPCr;
- funkcja nerek, mierzona wskaźnikiem eGFR i stężeniem kreatyniny w surowicy, pozostawała stabilna przez 12 tygodni w obu grupach;
- w grupie leczonej pegcetakoplanem+SOC stężenie C3 w surowicy wzrosło u wszystkich 9 pacjentów, u których raportowano wartości wyjściowe i w 12. tygodniu badania (istotny statystycznie wzrost względem grupy kontrolnej). W grupie leczonej wyłącznie SOC stężenie C3 w surowicy spadło u 2 pacjentów, u których raportowano wartości wyjściowe i w 12. tygodniu. W 12. tygodniu mediana wartości C3 w surowicy wzrosła o 378,6% w stosunku do wartości wyjściowych a w grupie leczonej wyłącznie SOC obniżyła się 10,7% w stosunku do wartości wyjściowych;
- stężenie sC5b-9 w osoczu zmniejszyło się u 9 z 10 pacjentów leczonych pegcetakoplanem+SOC.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w fazie przedłużonej:

- u pacjentów leczonych od początku pegcetakoplanem+SOC wykazano stabilizację redukcji barwienia C3c względem wartości po 12 tygodniach fazy przedłużonej, natomiast u 66,7% chorych przestawionych z SOC na pegcetakoplan + SOC odnotowano redukcję barwienia immunofluorescencyjnego C3c o ≥ 2 OOM w stosunku do wartości wyjściowej;
- u 70% pacjentów leczonych od początku pegcetakoplanem odnotowano w fazie przedłużonej stabilizację lub poprawę funkcji nerek (mierzoną za pomocą eGFR czy stężenia kreatyniny w surowicy). Podobnie, w u 66,7% chorych grupie chorych przestawionych z SOC na pegcetakoplan + SOC odnotowano w fazie przedłużonej stabilizację lub poprawę funkcji nerek.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa w fazie randomizowanej:

- większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), w czasie 12-tygodniowej fazy randomizowanej miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Żadne z nich nie doprowadziło do przerwania badania, odstawienia leczenia ani zgonu;
- u trzech (30,0%) pacjentów w grupie pegcetakoplanu wystąpiły działania niepożądane, które prawdopodobnie były związane z leczeniem w ocenie badacza. W sumie 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 5 z 10 pacjentów (50,0%) w grupie stosującej pegcetakoplan+SOC; w grupie otrzymującej wyłącznie SOC nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane, ocenione jako niezwiązane z pegcetakoplanem. Żadne ciężkie zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do zgonu, stanu zagrażającego życiu, trwałej lub znacznej niepełnosprawności ani trwałego uszkodzenia ciała;
- nie odnotowano zakażeń bakteriami otoczkowymi ani przypadków odrzucenia i/lub utraty przeszczepu. U dwóch pacjentów w każdej grupie leczonej wystąpiły zakażenia: wszystkie uznano za łagodne lub umiarkowane, żadne nie było związane z leczeniem i wszystkie ustąpiły.

Zastosowanie pegcetakoplanu (+SOC) w porównaniu z samym SOC w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN, po przeszczepie nerki wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- TEAE prowadzących do zgonu;
- jakichkolwiek TEAE;
- TEAE prowadzących do przerwania udziału w badaniu/dawkowania badanej interwencji;
- TEAE prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem;
- ciężkich TEAE;

- łagodnych, umiarkowanych czy poważnych TEAE;
- poszczególnych ciężkich jak również nieciężkich zdarzeń niepożądanych;

w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa w fazie przedłużonej:

Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu w fazie przedłużonej był podobny do odnotowanego w fazie randomizowanej.

Kluczowe wyniki z zakresu bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – ogólny profil bezpieczeństwa w fazie przedłużonej (do 52 tygodnia badania).

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Pegcetakoplan+SOC, N=10	SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=3
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	[30]	8 (80%)	3 (100%)
TEAE prowadzące do zgonu	[30]	0 (0%)	0 (0%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[30]	5 (50%)	0 (0%)

SOC – standardowa opieka; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

WYNIKI DODATKOWYCH BADAŃ DLA PEGCETAKOPLANU

Wyniki badań o niższej wiarygodności, zarówno krótkoterminowych jak [40]-[41], [42], [43] i długoterminowych [35]-[39] dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i/lub IC-MPGN są spójne, i wskazują, że rozpatrywana interwencja prowadzi do:

- redukcji lub co najmniej stabilizacji nasilenia białkomoczu (ocenianego na podstawie UPCR), względem wartości wyjściowych;
- poprawy lub stabilizacji eGFR i redukcji krwimoczu;
- poprawy lub stabilizacji poziomu albumin w surowicy;
- wzrostu poziomu C3a w surowicy i jednocześnie obniżenia poziomu rozpuszczalnego C5b-9.

Pacjenci (w tym w wieku 12-17 lat) mogą bezpiecznie samodzielnie podawać sobie wlewy podskórne pegcetakoplanu po minimalnym, zazwyczaj jednokrotnym przeszkoleniu [44], [45].

Zidentyfikowane badania wskazują również, na dobrą tolerancję i profil bezpieczeństwa leku, przejawiające się:

- ogólnie niskim ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie krótkoterminowej terapii pegcetakoplanem (0%) [40]-[41], [42] jak również w trakcie długoterminowej terapii (14,3% do 168 tygodni) [35]-[39]; nieprowadzących do przerwania stosowania ocenianej interwencji;
- ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [35]-[39].

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zdarzenia związane z infekcjami (gorączka, infekcje dróg oddechowych, zapalenie zatok), układem pokarmowym (nudności, wymioty) czy wzrost poziomu kreatyniny [35]-[39].

WYNIKI DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU

Wyniki przedstawione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [46], [47], [48], [49] wskazują, że w przypadku pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN pegcetakoplan wykazuje korzystny i przewidywalny profil bezpieczeństwa, a obserwowane działania niepożądane są zgodne z mechanizmem działania i zazwyczaj możliwe do opanowania. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN leczonych pegcetakoplanem były reakcje w miejscu infuzji i infekcje górnych dróg oddechowych. Najistotniejszymi zagrożeniami pozostają ostre uszkodzenie nerek i ciężkie zakażenia, jednak ich częstość jest umiarkowana, a większość przypadków ma pomyślny przebieg po leczeniu. Stosowanie pegcetakoplanu wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji, stąd przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem należy zaszczerpić się przeciwko bakteriom otoczkowym. Dane z badań klinicznych i dokumentów regulatorów potwierdzają, że przy odpowiednio wdrożonej profilaktyce, monitorowaniu i edukacji pacjenta leczenie pegcetakoplanem może być stosowane bez istotnych ograniczeń w analizowanej populacji.

WYNIKI Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych jak i meta-analiz dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z ANALIZY KLINICZNEJ

C3G i pierwotne (idiopatyczne) IC-MPGN to dwie rzadkie, szczególnie wyniszczające i rzadkie przewlekłe choroby nerek, rozpoczynające się w dzieciństwie lub wczesnej dorosłości, spowodowane deregulacją C3 i niekontrolowanym odkładaniem się produktów aktywacji C3 (złogów C3) w kłębuszkach nerkowych. Nadmierne gromadzenie się złogów C3 w nerkach prowadzi do zapalenia kłębuszków nerkowych i postępującego, nieodwracalnego przewlekłego uszkodzenia nerek.

Pomimo rzadkiego charakteru rozpatrywanych schorzeń, niewydolność nerek będąca następstwem progresji IC-MPGN czy C3G generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne, wynikające z ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy a także z wysokich kosztów terapii (transplantacji nerki, dializ), dlatego istotne jest wdrażanie odpowiedniego leczenia od jak najwcześniejszych stadiów przewlekłej choroby nerek, w celu przeciwdziałania lub maksymalnego opóźnienia postępu choroby. Zatem u pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN istnieje duże, niezaspokojone zapotrzebowanie na terapię, która mogłaby modyfikować patofizjologiczne czynniki wywołujące chorobę, chronić nerki, natywne lub przeszczepione, przed ciągłym uszkodzeniem spowodowanym nadaktywnością dopełniacza poprzez zmniejszenie białkomoczu i stabilizację eGFR.

W przeciwieństwie do dotychczas stosowanej opieki wspomagającej, wnioskowana interwencja - pegcetakoplan - to lek o unikalnym mechanizmie działania, celującym w patofizjologiczne mechanizmy prowadzące do wystąpienia rozpatrywanych jednostek chorobowych – jest inhibitorem składowej C3 układu dopełniacza, który zapewnia skuteczną i kompleksową kontrolę nad nadmierną aktywacją C3 – głównym czynnikiem patogennym w C3G i pierwotnym IC-MPGN; działa wszechstronnie na trzech poziomach kaskady komplementu: wiąże białko C3, blokuje konwertazę C3 (co hamuje pętlę amplifikacji) oraz blokuje złogi C3b, zapobiegając aktywacji końcowych efektorów komplementu.

Pegcetakoplan:

- jest pierwszym lekiem zarejestrowanym przez EMA specyficznie w terapii pierwotnego IC-MPGN;
- jest jedynym inhibitorem dopełniacza, który wykazał zdolność do usuwania złogów C3;
- jest podawany podskórnie dwa razy w tygodniu, łatwy do samodzielnego podania w domu za pomocą pompy infuzyjnej z systemem strzykawkowym, co może poprawić jakość życia pacjentów i zmniejszyć obciążenie związane z wizytami w placówkach służby zdrowia.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że rozpatrywana interwencja jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z C3G lub IC-MPGN, z aktywną chorobą pomimo stosowania inhibitorów RAS i/lub innych leków przeciwko białkomoczowi. Zastosowanie pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i IC-MPGN wiązało się z istotnymi korzyściami klinicznymi, w postaci poprawy czynności i stanu nerek (tj. trwałą redukcją białkomoczu, stabilizacją lub poprawą eGFR), co wskazuje na spowolnienie progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej przeszczepu lub obciążających dializ.

Co istotne, korzyści kliniczne ze stosowania pegcetakoplanu obserwowane były niezależnie od wieku pacjentów, jednostki chorobowej (C3G czy IC-MPGN), stosowania leków immunosupresyjnych a także niezależnie od statusu transplantacyjnego nerki, tj. również u pacjentów po przeszczepie nerki, zapewniając opcję kliniczną dla pacjentów z wysokim obciążeniem nawrotami choroby. Profil bezpieczeństwa rozpatrywanej interwencji jest

korzystny, dobrze udokumentowany w toku programu rozwoju badań klinicznych dla C3G i IC-MPGN, jak również innych zarejestrowanych wskazań - nocnej napadowej hemoglobinurii.

W przypadku zastosowania analizowanej interwencji najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które są łagodne i na ogół nie wymuszają przerwania terapii. U pacjentów z reaktywacją choroby w przeszczepionej nerce, zastosowanie wnioskowanej interwencji nie zwiększało ryzyka odrzucenia jak również utraty przeszczepu.

Pegcetakoplan stanowi zatem przełomowe leczenie dla populacji o niezaspokojonych potrzebach tj. pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN, dla których nie jest aktualnie dostępne w Polsce żadne leczenie przyczynowe.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych i nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplelowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN), w skojarzeniu z inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS), chyba że leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego „LECZENIE GLOMERULOPATII C3 (C3G) LUB PIERWOTNEGO KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA BŁONIASTO-ROZPLEMOWEGO NEREK WYWOŁANEGO KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)” [71].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [64], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [67].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

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

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [64] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);

- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*;
- *European Medicines Agency (EMA)*;
- *Health Canada (HC)*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 18.11.2025 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, i ile takie zostaną zidentyfikowane, będą przedstawione w rozdziale poświęconym opracowaniom wtórnym oraz w Dyskusji.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

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

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

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

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 18.11.2025 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację pacjentów (ang. *population*)**, którą stanowią pacjenci dorośli i nastolatki w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym kłębuszkowym, błoniasto-rozplelowym zapaleniem nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN), w skojarzeniu z inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS), chyba że leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, zgodnie z kryteriami opisanymi w proponowanym programie lekowym [71];
- **(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)**: którą stanowi zastosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [47] oraz proponowanym programem lekowym [71];
- **(C) komparator/refundowaną technologię opcjonalną (ang. *comparison*)**, którą stanowi najlepsza opieka wspomagająca (BSC)/standardowa opieka (SOC); rozumiana jako brak zastosowania pegcetakoplanu, obejmująca w szczególności stosowanie inhibitorów RAS, kortykosteroidów, leków cytotoksycznych, inhibitorów SGLT2 i/lub refundowanych leków immunosupresyjnych;
- **(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) w zakresie skuteczności klinicznej**

obejmują:

a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- ocena czynności nerek mierzona jako szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR);
- zmiana poziomu kreatyniny;
- odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą eGFR;
- zmiana nasilenia białkomoczu, mierzona jako np. stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR), albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) lub ocena wydalania białka w 24-godzinnej zbiorce moczu;
- odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą stężenia kreatyniny w surowicy;
- ocena stanu nerki w biopsji nerki (w tym wynik aktywności i wynik przewlekłości w oparciu o indeks histologiczny C3G);
- zmniejszenie barwienia immunofluorescencyjnego C3c (zdefiniowane jako zmniejszenie o ≥ 2 rzędy wielkości od wartości wyjściowej) w biopsji nerki;
- ocena nasilenia krwimoczu;
- ryzyko utraty przeszczepu nerki, w tym z powodu nawrotu choroby;
- czas przeżycia;
- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem;

b) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
 - wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*);
 - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych,
 - zmiany dawkowania z powodu zdarzeń/działan niepożądanych;
 - wystąpienia zgonu;
- **(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*)** – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pegcetakoplanu, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne) dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych dla pegcetakoplanu do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z pierwotnym C3G lub IC-MPGN, zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego [71];
- randomizowane badania kliniczne (uwzględniające porównanie z komparatorem), a badania pierwotne o niższej wiarygodności.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których pegcetakoplan stosowano:
 - w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym;
 - w populacji pacjentów <12 roku życia;
- badań:
 - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową - opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej głównie w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

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

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLWMIpB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;

- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.*

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

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych) opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (

██████████ W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (99%).

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach

pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

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

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [64].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [64], [66]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [66].

Ocena wiarygodności badan jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [64] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [71].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [64]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [64], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [70] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

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

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

- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [70].

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

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [70].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.11, Tabele pomocnicze).

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

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

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

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

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

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

oraz wartości p . Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [68].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

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

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

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

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie dorosłych pacjentów z C3G lub IC-MPGN) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [69].

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

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci w wieku od 12 lat z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN), zgodnie z kryteriami opisanymi w proponowanym programie lekowym [71].

C3G i pierwotne (idiopatyczne) IC-MPGN to dwie bardzo wyniszczające i rzadkie przewlekłe choroby nerek, rozpoczynające się w dzieciństwie lub wczesnej dorosłości, spowodowane dysregulacją C3 i niekontrolowanym odkładaniem się produktów aktywacji C3 (złogów C3) w kłębuszkach nerkowych. Nadmierne gromadzenie się złogów C3 w nerkach prowadzi do zapalenia kłębuszków nerkowych i postępującego, nieodwracalnego przewlekłego uszkodzenia nerek. C3G i pierwotne IC-MPGN mają podobny obraz kliniczny i objawy chorobowe, ale są to odrębne choroby, które wymagają diagnostyki różnicowej za pomocą biopsji nerki. W C3G występuje gromadzenie się złogów C3 w kłębuszkach nerkowych, natomiast w pierwotnym IC-MPGN, oprócz złogów C3, w kłębuszkach nerkowych występują również złogi Ig [79], [80], [81], [82], [72], [83].

Szacuje się, że około 50% pacjentów osiąga schyłkową niewydolność nerek po 10 latach od diagnozy [82] (progresja w kierunku schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) w przypadku C3G występuje u 70% dzieci i 30–50% dorosłych w ciągu 10 lat) [81].

Według danych z portalu Orphanet zapadalność idiopatycznego IC-MPGN jest nieznana, a szacunkowa światowa roczna częstość występowania C3G wynosi od 1 do 3 przypadków na milion osób [73], [85], [86].

Na podstawie najnowszych opublikowanych danych epidemiologicznych, zapadalność na C3G w przeliczeniu na milion mieszkańców, jest szacowana w zależności od źródła od 0,3 do 1, natomiast IC-MPGN na od 0,9-2,0 [79], [87], [88], [89], [90]. Z kolei chorobowość C3G w przeliczeniu na 10 000 mieszkańców szacowana jest na 0,1-0,3 przypadków, a IC-MPGN na od 0,2 do 0,5 przypadków na 10 000 mieszkańców [79], [87], [88], [89], [90].

Dane dotyczące epidemiologii C3G i IC-MPGN w Polsce są bardzo ograniczone. W największym badaniu Perkowska-Ptasińska i wsp. 2017 [91] opartym analizie danych z Polskiego Rejestru Biopsji wykazano, że:

- latach 2009–2014 w Polsce obserwowano stopniowy wzrost liczby wykonywanych biopsji nerek na milion mieszkańców rocznie – od 36 w 2009 r. do 44 w 2014 r.
- w około 5% biopsji nerek rozpoznano MPGN (306 pacjentów), a choroba ta z porównywalną częstością była rozpoznawana u młodych dorosłych (18-64 lata) jak i u osób starszych (>64 lat); jak również u kobiet jak i mężczyzn.

Zgodnie z Uchwałą nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich [92], Rozporządzenia (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. [93], Załącznika nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [95] oraz publikacji [94], jako choroby rzadkie uważa się schorzenia występujące z częstością niższą niż 5 na 10 000 osób w populacji. Biorąc po uwagę powyżej przedstawione dane epidemiologiczne, **C3G i IC-MPGN można klasyfikować jako chorobę rzadką. Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [92].**

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie pegcetakoplanu w postaci roztworu do infuzji (produkt leczniczy Aspaveli®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [47] oraz proponowanym programem lekowym [71].

Pegcetakoplan, należy do grupy farmakoterapeutycznej leków immunosupresyjnych; jest symetryczną cząsteczką złożoną z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalentnie z końcami liniowej cząsteczki PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa. Fragmenty peptydowe wiążą się ze składową dopełniacza C3 i wywierają silne działanie hamujące na kaskadę dopełniacza. Fragment PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa zwiększa rozpuszczalność i wydłuża czas obecności produktu leczniczego w organizmie po jego podaniu. Pegcetakoplan wiąże się z dużym powinowactwem z białkiem dopełniacza C3 i jego fragmentem aktywacyjnym C3b, regulując w ten sposób rozkład C3 i tworzenie efektorów na

dalszym etapie kaskady aktywacji dopełniacza [47]. Pegcetakoplan to jedyny inhibitor dopełniacza, który wykazał zdolność usuwania złogów C3, głównego czynnika patofizjologicznego w C3G i pierwotnym IC-MPGN. Usunięcie złogów C3 jest pierwszym sygnałem potwierdzającym zatrzymanie mechanizmu patologicznego i to, że terapia nie ogranicza się wyłącznie do leczenia objawowego [47].

Dawkowanie produktu leczniczego Aspaveli® [47]

Pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej lub umieszczonego na ciele systemu do podawania leku, który może dostarczać dawki do 20 mL. Dawkę dwa razy na tydzień należy podać w dniu 1 i dniu 4 każdego tygodnia leczenia.

C3G i pierwotne IC-MPGN są chorobami przewlekłymi. Nie zaleca się przerywania stosowania tego produktu leczniczego, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerywania.

Dorośli pacjenci z C3G lub pierwotnym IC-MPGN

Pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej w dawce 1 080 mg.

Pacjenci w wieku nastoletnim z C3G lub pierwotnym IC-MPGN

W przypadku młodzieży schemat dawkowania opiera się na masie ciała pacjenta.

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi najlepsza opieka wspomagająca (BSC/SOC; rozumiana jako brak zastosowania pegcetakoplanu, obejmującą między innymi stosowanie inhibitorów RAS, kortykosteroidów, leków cytotoksycznych i/lub refundowanych leków immunosupresyjnych).

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Aspaveli®) w analizowanym wskazaniu, brano pod uwagę: zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu [64], [67].

W leczeniu C3G i IC-MPGN w literaturze i wytycznych praktyki klinicznej wymieniane są następujące opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania [69], [75]:

- inhibitory układu renina-angiotensyna (RAS) — w tym inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) i blokery receptora angiotensyny (ARB);
- terapię immunosupresyjną - mykofenolan mofetylu (MMF), kortykosteroidy, cyklofosfamid;

- inhibitory kalcyneuryny;
- rytuksymab;
- ekulizumab;
- rawulizumab;
- w przypadku wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek – dializoterapia lub przeszczep nerki.

W poniższej tabeli rozważono zasadność uwzględnienia ww. opcji terapeutycznych jako komparatorów dla pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu.

Tabela 1. Uzasadnienie wyboru odpowiedniego komparatora dla pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu [69].

Terapia	Włączenie/wykluczenie z grona komparatorów dla pegcetakoplanu
Inhibitory układu renina-angiotensyna (RAS) – w tym inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i blokery receptora angiotensyny (ARB)	Wykluczone z grona komparatorów dla pegcetakoplanu ponieważ: • stanowią element leczenia wspomagającego (BSC), w leczeniu objawowym – w celu kontroli nadciśnienia tętniczego i zmniejszenia białkomoczu [81], • mogą być stosowane jednocześnie z rozpatrywaną interwencją, co potwierdzili ankietowani eksperci
Inhibitory kalcyneuryny	Wykluczone z grona komparatorów dla pegcetakoplanu, ponieważ: • są niezarejestrowane w leczeniu C3G i IC-PMNG; są zarejestrowane i refundowane w Polsce jedynie w leczeniu zespołu nerczycowego; • rzadko stosowane w leczeniu rozpatrywanych wskazań, braku udowodnionej skuteczności w leczeniu C3G i IC-MPNG; • tylko jeden z 5 ankietowanych ekspertów wspomniał je jako opcję stosowaną w leczeniu C3G/IC-MPNG, bez pewności czy mogą być stosowane z wnioskowaną interwencją; • niewymieniane w wytycznych.
Mykofenolan mofetylu (MMF), kortykosteroidy	Żaden z tych leków refundowanych w Polsce nie jest zarejestrowany i refundowany bezpośrednio w leczeniu C3G i IC-PMNG (do zarejestrowanych i refundowanych wskazań związanych ze schorzeniami nerek należy natomiast zespół nerczycowy z białkomoczem). Pomimo, że GKS są wymieniane jako możliwa do rozważenia opcja, to w wytycznych podkreśla się, że należy rozważyć istotne ryzyko toksyczności związanej z ogólnoustrojowym leczeniem tymi lekami. Zarówno w przypadku GKS jak i MMF - żaden ze schematów nie jest uznany za „złoty standard” czy bezpośrednio rekomendowany z zidentyfikowanych wytycznych. Jednocześnie zapisy programu lekowego wskazują, że pacjenci mogą być zakwalifikowani do leczenia pegcetakoplanem w sytuacji utrzymywania się białkomoczu pomimo stosowania stabilnego schematu leczenia C3G/IC-MPNG inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS) przez co najmniej 3 ostatnie miesiące, jeżeli leczenie to jest tolerowane lub nie jest przeciwwskazane i/lub stosowanie innych leków, które mogą mieć wpływ na białkomocz (np. steroidów, mykofenolanu mofetylu i/lub innych dozwolonych leków immunosupresyjnych stosowanych w ramach leczenia C3G lub IC-MPNG), co oznacza, że pegcetakoplan może być stosowany w sytuacji niepowodzenia takiego leczenia, a nie zamiast niego. Jednocześnie część ankietowanych ekspertów wskazała, że opcje te mogą być też stosowane wraz z wnioskowaną interwencją (steroidy, MMF) np. w sytuacji, gdy obserwowano niewielką poprawę przy stosowaniu tych leków. Również w badaniach dla wnioskowanej interwencji, pegcetakoplan był zazwyczaj dodawany do aktualnie stosowanej standardowej opieki, w tym leczenia immunosupresyjnego [2]. Zatem powyższe argumenty wskazują, że wnioskowana interwencja nie będzie w praktyce zastępowała kortykosteroidów jak również MMF, i opcje te zostały wykluczone z grona komparatorów.
Cyklofosfamid	Wykluczony z grona komparatorów dla pegcetakoplanu, ponieważ jest nierefundowany we wskazaniach związanych z chorobami nerek, a ponadto rzadko stosowany

Terapia	Włączenie/wykluczenie z grona komparatorów dla pegcetakoplanu
Ekulizumab, rawulizumab	Wykluczone z grona komparatorów dla pegcetakoplanu ponieważ są niezarejestrowane i nierefundowane w Polsce w rozpytywanych wskazaniach. Eksperci podkreślają słabe wyniki leczenia
Rytuksymab	Wykluczony z grona komparatorów dla pegcetakoplanu ponieważ jest nierefundowany we wskazaniach związanych z chorobami nerek
Dializoterapia	Wykluczona z grona komparatorów dla pegcetakoplanu, ponieważ: zastosowanie pegcetakoplanu może opóźnić zastosowanie tej opcji terapeutycznej, nie będzie ona zastępowana w praktyce przez wnioskowaną interwencję. Dializoterapia jest stosowana w schyłkowej niewydolności nerek ($\text{eGFR} \leq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub w szczególnych przypadkach $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i poza przeszczepem nerki nie ma innej możliwości leczenia tego stadium niewydolności nerek; ponadto zgodnie z zapisami z proponowanego programu lekowego, do kwalifikacji do terapii pegcetakoplanem wymagany jest $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
Przeszczep nerki	Wykluczony z grona komparatorów dla pegcetakoplanu, ponieważ: - zastosowanie pegcetakoplanu może opóźnić zastosowanie tej opcji terapeutycznej, ale w praktyce nie będzie zastępował wnioskowanej interwencji; - pegcetakoplan może być stosowany u pacjentów po przeszczepie nerki, w celu redukcji ryzyka nawrotu i utraty przeszczepu.

Podsumowując, pegcetakoplan stanowi przełomowe leczenie dla wąskiej populacji o niezaspokojonych potrzebach – pacjentach z C3G i IC-MPGN. Z uwagi na fakt, iż żaden lek nie spełnia definicji komparatora dla analizowanej populacji, jako komparator dla pegcetakoplanu (dodanego do najlepszej opieki wspomagającej; ang. *best supportive care*, BSC) wybrano najlepszą opiekę wspomagającą /standardową opiekę (BSC/SOC), obejmującą między innymi stosowanie inhibitorów RAS, kortykosteroidów, leków cytotoksycznych i/lub refundowanych leków immunosupresyjnych (czyli brak zastosowania pegcetakoplanu).

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- a) w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena czynności nerek mierzona jako szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR);
 - zmiana poziomu kreatyniny;
 - odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą eGFR;
 - zmiana nasilenia białkomoczu, mierzona jako np. stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR), albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) lub ocena wydalania białka w 24-godzinnej zbiorce moczu;
 - odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą stężenia kreatyniny w surowicy;
 - ocena stanu nerki w biopsji nerki (w tym wynik aktywności i wynik przewlekłości w oparciu o indeks histologiczny C3G);
 - zmniejszenie barwienia immunofluorescencyjnego C3c (zdefiniowane jako zmniejszenie o ≥ 2 rzędy wielkości od wartości wyjściowej) w biopsji nerki;
 - ocena nasilenia krwimoczu;
 - ryzyko utraty przeszczepu nerki, w tym z powodu nawrotu choroby;

- czas przeżycia;
- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem;
 - b) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
- wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. serious), poważnych (ang. severe);
- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych,
- zmiany dawkowania z powodu zdarzeń/działan niepożądanych;
- wystąpienia zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

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

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu.

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3). Wyniki zidentyfikowanych:

- o badań randomizowanych: VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21] oraz NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32] wraz z ich otwartymi fazami przedłużonymi przedstawiono w rozdziale 5;
- o badań o niższej wiarygodności: DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [35]-[39], Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41], Noor i wsp. 2023 [42], Mohamed i wsp. 2025 [43], Akutek i wsp. 2025 [44] oraz Khankin i wsp. 2025 [45] przedstawiono w rozdziale 6;
- o referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 7.

Badanie nieopublikowane opisano z kolei w aneksie, w rozdziale 14.7.

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci w wieku od 12 lat, z C3G lub pierwotnym IC-MPGN	Pegcetakoplan stosowany w dawce zależnej od masy ciała (zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania) + standardowa opieka vs placebo + standardowa opieka	Bezpośrednie	Badanie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21], [33]-[34]
Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nawrotem C3G lub pierwotnego IC-MPGM po przeszczepie nerki	Pegcetakoplan 1080 mg, 2 x tydzień + standardowa opieka vs sama standardowa opieka	Bezpośrednie	Badanie NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32], [33]-[34]
Badania o niższej wiarygodności			
Pacjenci (≥16 lat) z glomerulopatiami zależnymi od dopełniacza, w tym kohorta z C3G	Pegcetakoplan 360 mg 1x dziennie, przez co najmniej 24 tygodnie, po czym pacjenci mogli przejść na schemat dawkowania 1080 mg 2x w tygodniu (zgodny z rekomendowanym)	-	Badanie DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [35]-[39]
Pacjenci pediatryczni i dorośli z C3G	Pegcetakoplan stosowany w dawce zależnej od masy ciała (zgodny z rekomendowanym) przez	-	Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	pierwszy miesiąc, a następnie podawanie leku jedynie 1x w tygodniu		
Dorośla pacjentka z C3G	Pegcetakoplan (brak danych na temat dawkowania)	-	Noor i wsp. 2023 [42]
Dorosły pacjent z C3G, wcześniej leczony kortykosteroidem i mykofenolanem mofetylu oraz inhibitorem RAS	Pegcetakoplan (brak danych na temat dawkowania)	-	Mohamed i wsp. 2025 [43]
Dorośli pacjenci z C3G lub pierwotnym IC-MPGN	Pegcetakoplan 1080 mg, 2 x tydzień	-	Akutek i wsp. 2025 [44]
Nastolatki (12-17 lat) z chorobami przewlekłymi, reprezentującymi C3G lub IC-MPGN	Pegcetakoplan (brak danych na temat dawkowania)	-	Khankin i wsp. 2025 [45]
Populacja	Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
Badania wtórne (przeglądy systematyczne, meta-analizy)			
Nie zidentyfikowano			
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pegcetakoplanu			
Pacjenci z C3G, IC-MPGN, nocną napadową hemoglobinurią	European Medicines Agency (EMA)	Pegcetakoplan	ChPL Aspaveli® [47]
Pacjenci leczeni pegcetakoplan, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami			Streszczenie Europejskiego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) [46]
Pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią, C3G i IC-MPGN	Food and Drug Administration (FDA)	Pegcetakoplan	Ulotka dla pacjentów dołączona do produktu leczniczego Empaveli® [48]
Pacjent w wieku 9 lat z C3G, wcześniej leczony	Publikacja	Pegcetakoplan	Guzman i wsp. 2025 [49]
Badania nieopublikowane/w toku			
Pacjenci z C3G lub IC-MPGN	www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu/	Pegcetakoplan	VALE - NCT05809531 [50]-[55] Program wczesnego dostępu (ang. <i>Early Access Program</i> , EAP) - NCT04729062 [56]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA - Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*); EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*); FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) dodanego do standardowej terapii (SOC, uwzględniającej przede wszystkim inhibitory RAS) względem samej SOC, w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z C3G lub pierwotnym IC-MPGN. W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z dwóch badań o najwyższej wiarygodności:

- randomizowanego badania klinicznego III fazy o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21], uwzględniającego porównanie pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów w wieku od 12 lat, z aktywnym C3G lub pierwotnym IC-MPGN, bez lub po przeszczepie nerki.
- randomizowanego badania klinicznego II fazy o akronimie NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32], uwzględniającego porównanie pegcetakoplanu+SOC względem samego SOC, w populacji pacjentów w wieku od 18 lat, z aktywnym C3G lub pierwotnym IC-MPGN, po przeszczepie nerki.

Z uwagi na różnice w okresie leczenia i obserwacji pomiędzy tymi badaniami, w populacji pacjentów w nich uczestniczących pod względem odsetka pacjentów po przeszczepie nerki, jak również różnice w sposobie raportowania części punktów końcowych z zakresu skuteczności, nie przeprowadzono meta-analizy ww. badań, a ich wyniki opisano oddzielnie, w osobnych podrozdziałach.

Szczegółową charakterystykę:

- powyższych badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz charakterystyką wyjściową pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4;
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.8;
- opis wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.10.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN

Celem podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21], była ocena efektywności klinicznej pegcetakoplanu (stosowanego wraz ze standardową opieką - SOC) względem placebo (stosowanym wraz z SOC), w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z C3G lub pierwotnym IC-MPGN i aktywną chorobą nerek pomimo leczenia inhibitorami RAS i/lub innymi lekami stosowanymi w celu redukcji białkomoczu.

Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy:

- badanej (N=63), otrzymującej pegcetakoplan podawany podskórnie w zależności od masy ciała: wlew podskórny 20 ml (1080 mg) dwa razy w tygodniu (dla dorosłych i młodzieży o masie ciała > 50 kg) oraz trzy inne dawki zależne od masy ciała: 10 ml (540 mg), 12 ml (648 mg) lub 15 ml (810 mg) wraz z SOC;
- kontrolnej (N=61), otrzymującej placebo i SOC;

przez 26 tygodni, po czym pacjenci, którzy ukończyli badanie uczestniczyli w 26-tygodniowym otwartym okresie, w którym wszyscy otrzymywali pegcetakoplan.

Tabela 3. Podsumowanie metodyki badania o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21].

Opis metodyki badania	Badanie VALIANT
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe
Populacja	- wiek ≥ 12 lat i masa ciała wynosząca co najmniej 30 kg; - rozpoznanie pierwotnego C3G lub pierwotnego IC-MPGN (z lub bez wcześniejszego przeszczepu nerki); - aktywna choroba nerek, oparta na jednym lub kilku z poniższych: a) U dorosłych lub młodzieży z wyjściową biopsją nerki (pobraną podczas badania przesiewowego lub biopsją historyczną pobraną w ciągu 28 tygodni poprzedzających randomizację) co najmniej 2+ barwienia C3c w wyjściowej biopsji nerki; b) U nastolatków, u których nie wykonano biopsji nerki na początku badania, co najmniej jedno z poniższych: stężenie sC5b-9 w osoczu powyżej górnej granicy normy podczas badania przesiewowego lub stężenie C3 w surowicy poniżej dolnej granicy normy podczas badania przesiewowego lub obecność aktywnego osadu moczu podczas badania przesiewowego, potwierdzonego krwimoczem, z co najmniej 5 czerwonymi krwinkami w polu widzenia pod dużym powiększeniem (HPF) i/lub rzutami czerwonych krwinek w miejscowej lub centralnej analizie mikroskopowej moczu lub obecność czynnika nefrytycznego C3 w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego, na podstawie wyników centralnych badań laboratoryjnych lub wywiadu lekarskiego; - nie więcej niż 50% globalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych lub zwłóknienia śródmiąższowego w biopsji wyjściowej u dorosłych uczestników lub młodzieży, którzy wykonali biopsję wyjściową; - białkomocz wynoszący 1 g dziennie w 24-godzinnej zbiorce moczu w ramach badania przesiewowego oraz wynik uPCR wynoszący co najmniej 1000 mg/g w co najmniej 2 pierwszych porannych próbkach moczu pobranych podczas badania przesiewowego; - eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² obliczony za pomocą równania kreatyniny opracowanego przez Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration dla dorosłych lub równania Bedside Schwartz dla młodzieży. - stabilny schemat leczenia C3G/IC-MPGN, jak opisano poniżej: a) terapia inhibitorem konwertazy angiotensyny, blokerem receptora angiotensynowego i/lub inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego-2, stabilna i

Opis metodyki badania	Badanie VALIANT
	zoptymalizowana, zdaniem badacza, przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją; b) stabilne dawki innych leków, które mogą wpływać na białkomocz (np. steroidy, mykofenolan mofetylu i/lub inne dozwolone leki immunosupresyjne, które uczestnik przyjmuje w leczeniu C3G lub IC-MPGN) przez co najmniej 8–12 tygodni przed wyjściową biopsją nerki i randomizacją; c) jeśli uczestnik przyjmuje prednizon (lub inny kortykosteroid ogólnoustrojowy) w leczeniu C3G lub IC-MPGN, dawkowanie stabilne i nie przekraczające 20 mg/dobę (lub równoważnej dawki kortykosteroidu innego niż prednizon) przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją; - otrzymanie szczepionki przeciwko <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i> (typy A, C, W, Y i B) i <i>H. influenzae</i> (typ B) w ciągu 5 lat przed randomizacją lub wyraziłeś zgodę na otrzymanie szczepionki podczas badań przesiewowych
Grupa badana	Pegcetakoplan podawany podskórnie w zależności od masy ciała: wlew podskórny 20 ml (1080 mg) dwa razy w tygodniu (dla dorosłych i młodzieży o masie ciała >50 kg) oraz trzy inne dawki zależne od masy ciała: 10 ml (540 mg), 12 ml (648 mg) lub 15 ml (810 mg) wraz z SOC, N=63 Dawkowanie zgodne z ChPL Aspaveli® [47]
Grupa kontrolna	Placebo + SOC, N=61
Okres leczenia/obserwacji	26 tygodni w fazie randomizowanej, następnie 26 tygodni w otwartej fazie, w której wszyscy stosowali pegcetakoplan.
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej transformowanego logarytmicznie stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w 26. tygodniu (wykorzystywano średnią ważoną z 3 pomiarów z tygodnia 24., 25. i 26. Dodatkowo przeprowadzono analizę głównego punktu końcowego w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i cechy związane z przebiegiem choroby - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy dotyczący nerek w 26. tygodniu (złożony punkt końcowy dotyczący nerek zdefiniowano, jako: (1) stabilny lub poprawiony eGFR w porównaniu z wartością wyjściową (<=15% redukcja eGFR) oraz (2) ≥50% redukcja UPCR w porównaniu z wartością wyjściową); - odsetek pacjentów z redukcją UPCR u w moczu, o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej w 26. tygodniu; - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku aktywności histologicznej indeksu C3G (ang. <i>Histologic Index Activity Score</i>) w 26. tygodniu; - odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie intensywności barwienia C3c w biopsji nerki w porównaniu z wartością wyjściową w 26. tygodniu; - zmiana eGFR względem wartości wyjściowych w 2 tygodniu terapii; - odsetek pacjentów, u których w 24. tygodniu stwierdzono białkomocz <1 gram (g)/dzień; - odsetek pacjentów z normalizacją poziomu albumin w surowicy w 26. tygodniu; - odsetek pacjentów z poziomem C3 w surowicy powyżej dolnej granicy normy w 26. tygodniu; - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w punktacji Kwestionariusza Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (FACIT-Fatigue; ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>) w 26. tygodniu; - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku oceny jakości życia z chorobą nerek (KDQOL; ang. <i>Kidney Disease Quality of Life</i>) w 26. tygodniu profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z Medical Dictionary for Regulatory Activities, wersja 20.0.
Zastosowane w referencji metody statystyczne	Wielkość próby wynosząca 70 pacjentów zapewnia co najmniej 90% moc badania do wykrycia różnic pomiędzy grupami, przy założeniu jednostronnego poziomu istotności wynoszącego 0,025. Oceny zmian względem wartości wyjściowych dla parametrów ciągłych analizowano z zastosowaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzalnych pomiarów (ang. <i>mixed-effect model for repeated measures</i>; MMRM). Dane dla parametrów dychotomicznych analizowano z zastosowaniem modelu regresji logistycznej. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe i indeks C3G analizowano z zastosowaniem modelu kowariancji.
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	Analiza skuteczności: w populacji ITT, obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy ukończyli ocenę w 26 tygodniu badania lub przegrali w nim udział, analiza bezpieczeństwa – w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii.

ITT – populacja pacjentów zgodna z intencją leczenia. SOC – standardowa opieka [terapia].

Charakterystyka wyjściowa pacjentów z grupy badanej i kontrolnej była ogólnie podobna pod względem większości cech, niemniej jednak pacjenci przydzieleni do grupy badanej stosującej pegcetakoplan byli starsi, a także mieli większe nasilenie białkomoczu (proteinurii) oraz niższy eGFR. Ogólnie spośród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, 77,4% miało zdiagnozowane C3G, 7,3% było po przeszczepie nerki (w tym jeden nastolatek). Leczenie immunosupresyjne kontynuowało 71,8% (89-124) pacjentów. Nastolatki (średnia wieku 14,7 lat, 50 z dostępnymi wynikami biopsji nerek z historii medycznej) stanowili 44,4% (55/124) pacjentów uczestniczących w badaniu [2].

W momencie pierwotnej analizy danych przeprowadzonej w czerwcu 2024 roku [2], w grupie badanej 2/63 (3,2%) pacjentów nie ukończyło badania, natomiast w grupie kontrolnej 4/61 (6,6%) [2], [18].

Do otwartej fazy przedłużonej, w której wszyscy pacjenci stosowali pegcetakoplan, zostało zrekrutowanych 61 pacjentów z grupy badanej, stosującej w fazie randomizowanej pegcetakoplan (2 nie ukończyło udziału w fazie przedłużonej) i 57 pacjentów z grupy kontrolnej, stosujących placebo w fazie randomizowanej (2 pacjentów nie ukończyło otwartej fazy badania, w tym 1 wycofał zgodę na udział w badaniu a 1 decyzja badacza lub monitora badania klinicznego) [18], [19]. Ogółem 59 (93,7%) i 57 (93,4%) pacjentów odpowiednio w grupie badanej, leczonej pegcetakoplanem i grupie kontrolnej, stosującej placebo ukończyło 26 tygodniową fazę randomizowaną i kontynuowało terapię pegcetakoplanem w otwartej fazie przedłużonej. Wszyscy pacjenci uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa uzyskali stopień przestrzegania zaleceń $\geq 80\%$. Dwóch pacjentów w grupie badanej otrzymało ratunkowe leczenie sterydami [2].

Wyniki badania VALIANT opisano przede wszystkim na podstawie dostępnej publikacji pełnotekstowej [2], protokołu badania [3] i uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [1], [4]-[17] oraz rejestrów badań klinicznych [18]-[21].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN – FAZA RANDOMIZOWANA

Zmiana nasilenia białkomoczu – główny punkt końcowy

Wartość wyjściową UPCR obliczono, jako średnią z pomiarów UPCR z co najmniej 6 z 9 próbek moczu porannego pobranych między rozpoczęciem badań przesiewowych a dniem 1. włącznie. Wartości UPCR użyte do obliczenia wartości wyjściowej obejmowały wartości z próbek pobranych w dniu 2., dniu 1. oraz przed podaniem dawki w dniu 1. W sytuacjach, gdy pobrano mniej niż 6 lub więcej niż 9 próbek, do obliczenia wartości wyjściowej wykorzystano średnią ze wszystkich pobranych próbek. Różnicę między grupami leczonymi oszacowano za pomocą średniej ważonej równo w tygodniach 24., 25. i 26 [2], [18].

Tabela 4. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiana UPCR po 26 tygodniach terapii – główny punkt końcowy.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	MD [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana UPCR po 26 tygodniach, względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [stransformowana logarytmicznie]	[18], [19]	-1,114 [-1,380; -0,848]	0,029 [-0,090; 0,148]	-1,143 [-1,436; -0,85]	<0,0001
Procentowa zmiana UPCR po 26 tygodniach, względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [stransformowana logarytmicznie]	[2], [5], [16]	-67,2% [-74,9; -57,2]	2,9 [-8,6; 15,9]	Względna redukcja [95% CI]: 68,1% [57,3; 76,2]	<0,0001
	[1], [4]	-67,3% [-74,9; -57,5]	3,2% [-8,3; 16,2]	Względna redukcja [95% CI]: 68,3% [-76,3; -57,7]	

SOC – standardowa opieka [terapia]; ^wartość podana w referencji - różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów, z zastosowaniem metody ang. *mixed-effect model for repeated measures* (MMRM).

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją nasilenia białkomoczu, w postaci redukcji UPCR w 26 tygodniu terapii. Względna redukcja białkomoczu w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji względem placebo wynosiła ponad 68%.

Redukcję nasilenia białkomoczu w wyniku zastosowania pegcetakoplanu obserwowano już od 4 tygodnia terapii (tj. od pierwszej próbki moczu zebranej po rozpoczęciu leczenia) i utrzymywała się ona do 26 tygodnia terapii. W grupie stosującej placebo nie obserwowano w większości zmian w nasileniu białkomoczu.

Tabela 5. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiana UPCR po 26 tygodniach terapii – główny punkt końcowy w subpopulacjach pacjentów [2].

Subpopulacja		Grupa badana, pegcetakoplan+SOC vs Grupa kontrolna, placebo+SOC - Geometryczny stosunek średnich [95% CI]^	Wartość p*
Zmiana UPCR po 26 tygodniach, względem wartości wyjściowych			
Wszyscy pacjenci		0,319 [0,238; 0,427]	<0,05
Grupa wiekowa	Nastolatki (12-17 lat)	0,255 [0,157; 0,415]	<0,05
	Dorośli (≥18 lat)	0,375 [0,266; 0,529]	<0,05
Typ choroby	C3G	0,342 [0,254; 0,460]	<0,05
	IC-MPGN	0,263 [0,113; 0,615]	<0,05
Status transplantacji nerek	Brak przeszczepu	0,325 [0,239; 0,442]	<0,05
	Nawrót choroby po przeszczepie	0,351 [0,141; 0,871]	<0,05
<3 g/g		0,352 [0,254; 0,487]	<0,05

Subpopulacja		Grupa badana, pegcetakoplan+SOC vs Grupa kontrolna, placebo+SOC - Geometryczny stosunek średnich [95% CI]^	Wartość p*
Wyjściowy UPCR z pierwszego porannego moczu	≥3 g/g	0,279 [0,161; 0,483]	<0,05
Wyjściowy eGFR	<60 ml/min/1,73 m ²	0,299 [0,172; 0,522]	<0,05
	≥60 ml/min/1,73 m ²	0,339 [0,238; 0,484]	<0,05
Stosowanie immunosupresantów	Tak	0,297 [0,212; 0,417]	<0,05
	Nie	0,355 [0,199; 0,634]	<0,05
Płeć	Kobieta	0,286 [0,196; 0,419]	<0,05
	Mężczyzna	0,412 [0,275; 0,616]	<0,05
Rasa	Biała	0,288 [0,200; 0,417]	<0,05
	Inna niż biała	0,423 [0,285; 0,627]	<0,05
Region geograficzny	USA	0,346 [0,193; 0,620]	<0,05
	Reszta świata	0,317 [0,225; 0,446]	<0,05
Wyjściowy poziom C3	Niski	0,237 [0,166; 0,339]	<0,05
	Prawidłowy	0,602 [0,395; 0,917]	<0,05

SOC – standardowa opieka [terapia]; ^wartość podana w referencji - różnica w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów, z zastosowaniem metody ang. *mixed-effect model for repeated measures* (MMRM); *wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie 95% CI z referencji.

Redukcja nasilenia białkomoczu w wyniku zastosowania pegcetakoplanu obserwowana była również w subpopulacjach wyodrębnionych w badaniu ze względu na cechy demograficzne i kliniczne, związane z chorobą.

Pacjenci, którzy osiągnęli poszczególne założenia odnośnie stanu nerek

Tabela 6. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – pacjenci, którzy osiągnęli poszczególne założenia odnośnie stanu nerek.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	RB, RR lub OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy dotyczący nerek po 26 tygodniach terapii, n (%)	[2], [5], [18], [19]	31 (49,2%)	2 (3,3%)	OR=27,516 [6,105; 124,026]^ RR=14,4 [3,7; 56,9]^ RB=15,01 [4,29; 55,44]*	<0,0001^ <0,05*	3 [2; 4]
	[1], [4]	32 (50,8%)	2 (3,3%)	OR=29,4 [6,5; 132,2]^ RB=15,49 [4,43; 57,17]*	<0,0001^ <0,05*	3 [2; 3]
Pacjenci, którzy uzyskali redukcję UPCR o ≥50% względem wartości wyjściowych, po 26 tygodniach terapii, n (%)	[2], [5], [18], [19]	38 (60,3%)	3 (4,9%)	OR=30,932 [8,401; 113,897]^ RR=12,0 [4,0; 26,1]^ RB=12,26 [4,38; 36,30]*	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 3]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+ SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	RB, RR lub OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci, którzy uzyskali stabilizację lub poprawę eGFR ($\leq 15\%$ redukcji) względem wartości wyjściowych, po 26 tygodniach terapii, n (%)	[2]					-

SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji, *wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem/szansą na uzyskanie:

- złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (NNT=3);
- redukcji UPCR o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych (NNT=2);

w czasie 26 tygodni terapii.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji lub poprawy eGFR względem wartości wyjściowych.

W analizie post-hoc, redukcja białkomoczu w wyniku zastosowania pegcetakoplanu korelowała z istotnym wzrostem odsetka pacjentów z UPCR < 1 g/g w 26 tygodniu terapii (7,9% wyjściowo vs 50,8% w 26 tygodniu terapii) i widocznym obniżeniem odsetka pacjentów z czynnikiem nefrotycznym > 3 g/g (38,1% vs 14,3%) [2].

Zmiany w indeksie histologicznym C3G

Indeks histologiczny C3G służy do oceny aktywności i przewlekłości choroby w C3G. Całkowity wynik aktywności C3G waha się od 0 (gorszy) do 21 (najlepszy). Wyższe wyniki oznaczają lepszy wynik. Punkt wyjściowy zdefiniowano, jako ostatni niebrakujący pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego [2], [18].

Tabela 7. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany w indeksie histologicznym C3G.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=35	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=34	MD [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana w indeksie histologicznym C3G – wskaźniku aktywności, względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [jednostki]	[1], [2], [4], [18], [19]	-3,5 [-4,7; -2,2]	-2,5 [-3,8; -1,2]	-1,0 [-2,8; 0,8]	0,2753

SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji – różnica średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów (metodą ANCOVA).

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie indeksu histologicznego C3G – wskaźnika aktywności, w czasie 26 tygodni terapii. Odnotowano natomiast trend na korzyść rozpatrywanej interwencji.

Zmiana w intensywności barwienia C3c w biopsji nerki

Tabela 8. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany w intensywności barwienia C3c.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=35	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=34	OR lub RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z redukcją intensywności barwienia C3c o co najmniej dwa rzędy wielkości (OOM), względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach terapii, n (%)	[1], [2], [4], [18], [19]	26 (74,3%)	4 (11,8%)	OR=27,392 [6,477; 115,852]^ RR=6,2 [2,4; 15,9]^ RB=6,32 [2,71; 16,16]*	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 3]
Pacjenci z intensywnością barwienia C3c wynoszącą 0 pod koniec terapii, n (%)	[2]					

SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem/szansą na uzyskanie redukcji intensywności barwienia C3c o co najmniej 2 rzędy wielkości (NNT=2) jak również uzyskanie intensywności barwienia C3c wynoszącego 0 (brak barwienia) (NNT=2), w czasie 26 tygodni terapii.

Zmiany w funkcji nerek – eGFR oraz dodatkowe punkty końcowe

Tabela 9. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany w funkcji nerek.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	MD lub RB lub OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Zmiana eGFR, względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach, średnia liczona metodą	[1], [2], [5], [18], [19]	-1,5 [-5,9; 2,9]	-7,8 [-11,6; -4,0]	MD=6,3 [0,5; 12,1]^	0,0333^	Nie dotyczy

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	MD lub RB lub OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
najmniejszych kwadratów [95% CI] [ml/min/1,73 m²]	[4]	-1,6 [-6,0; 2,8]	-7,9 [-11,7; -4,2]			
Pacjenci, którzy w 24 tygodniu terapii uzyskali proteinurię <1 g/dobę, n (%)	[2], [18], [19]	23 (36,5%)	7 (11,5%)	OR=5,753 [2,106; 15,15,716]^# RB=3,18 [1,53; 6,85]*	0,0006^ <0,05*	4 [3; 10]
Pacjenci z normalizacją poziomu albumin w surowicy w 26 tygodniu terapii, n (%)	[2], [18], [19]	21 (77,8%), N=27	1 (4,4%), N=23	OR=88,341 [8,863; 880,544]^# RB=17,89 [3,64; 101,52]*	0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]

SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. MD - różnica średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów. #obliczone modelem regresji logistycznej, uwzględniającej grupę w badaniu jako niezależną zmienną, skorygowane względem wartości wyjściowej, typu choroby i czynników uwzględnionych w stratyfikacji.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższym prawdopodobieństwem/szansą na:

- redukcję proteinurii do <1 g/dobę (NNT=4);
 - normalizację poziomu albumin w surowicy względem wartości wyjściowych (NNT=2);
- oraz istotnie statystycznie niższym ($p<0,05$) spadkiem eGFR w czasie 26 tygodni terapii.

Zmiany parametrów związanych z układem dopełniacza

Tabela 10. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany parametrów związanych z układem dopełniacza.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	RB lub OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z wyjściowym poziomem składowej C3 w surowicy poniżej dolnej granicy normy, którzy uzyskali stężenie C3 powyżej dolnej granicy normy w 26 tygodniu, n (%)	[2], [18], [19]	37 (90,2%), N=41	3 (6,1%), N=49	OR= >999,999 [12,175; 9999,999]^# RB=14,74 [5,43; 43,05]*	0,0094^ <0,05*	2 [2; 2]

SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; #obliczone modelem regresji logistycznej, uwzględniającej grupę w badaniu jako niezależną zmienną, skorygowane względem wartości wyjściowej, typu choroby i czynników uwzględnionych w stratyfikacji.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższym prawdopodobieństwem/szansą na uzyskanie poziomu składowej C3c dopełniacza powyżej dolnej granicy normy (NNT=2), w czasie 26 tygodni terapii.

Zmiana w jakości życia związanej ze zdrowiem

Skala FACIT-Fatigue to 13-elementowe narzędzie oparte na skali Likerta, które badani wypełniali samodzielnie. Badanym przedstawiono 13 stwierdzeń i poproszono o wskazanie odpowiedzi w odniesieniu do ostatnich 7 dni; 5 możliwych odpowiedzi to: „wcale nie” (0), „trochę” (1), „do pewnego stopnia” (2), „dość mocno” (3) i „bardzo” (4). Przy 13 stwierdzeniach całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 (gorsza jakość życia związana ze zdrowiem) do 52 (najlepsza jakość życia związana ze zdrowiem). Wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. Punkt wyjściowy zdefiniowano jako ostatni, nieominięty pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku [18].

Wynik KDQOL skonstruowano jako wynik podsumowujący KDQOL-36 (KSS) poprzez uśrednienie 24 pozycji z sekcji „Obciążenie chorobą nerek”, „Objawy i problemy choroby nerek” oraz „Skutki choroby nerek” w skali od 0 (gorsza jakość życia związana ze zdrowiem) do 100 (najlepsza jakość życia związana ze zdrowiem). Wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. Punkt wyjściowy zdefiniowano jako ostatni, nieominięty pomiar przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku [18].

Tabela 11. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany w jakości życia związanej ze zdrowiem.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	MD [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana w wyniku FACIT-F, względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [jednostki]	[2], [18], [19]	0,929 [-1,549; 3,407]	0,367 [-1,949; 2,683]	MD=0,4 [-2,9; 3,7] z referencji [2] MD=0,562 [-2,739; 3,863]	0,7384
Zmiana w wyniku KDQOL, względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [jednostki]	[2], [18], [19]	0,757 [-2,385; 3,900]	-0,587 [-3,847; 2,672]	MD=1,345 [-3,237; 5,927]	0,5648

SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji; MD - różnica średnich liczonych metodą najmniejszych kwadratów.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem, w zakresie zmęczenia ocenianego w skali FACIT-T jak również obciążenia chorobą nerek w skali KDQOL, w czasie 26 tygodni terapii. Odnotowano natomiast trend na korzyść wnioskowanej interwencji.

Dodatkowe analizy

W referencjach [5] i [15] przedstawiono wyniki dla kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności, w subpopulacji nastolatków uczestniczących w badaniu VALIANT (28 w grupie badanej, leczonej pegcetakoplanem i 27 z grupy stosującej placebo).

Tabela 12. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN w subpopulacji nastolatków– zmiana UPCR po 26 tygodniach terapii – główny punkt końcowy.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=28	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=27	Parametr [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Procentowa zmiana UPCR po 26 tygodniach, względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [log] (UPCR)	[5], [15]	-73,6% [-83,1; -58,6]	3,7% [-12,6; 22,9]	Względna redukcja [95% CI]: 74,5% [58,5; 84,3]^	Nominalne <0,0001^	Nie dotyczy
Pacjenci, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy dotyczący nerek po 26 tygodniach terapii, n (%)	[5], [15]	16 (57,1%)	1 (3,7%)	OR=36,9 [3,9; 346,5]^ RB=15,43 [3,01; 88,59]*	Nominalne 0,0016^ <0,05*	2 [2; 4]
Pacjenci, którzy uzyskali redukcję UPCR o ≥50% względem wartości wyjściowych, po 26 tygodniach terapii, n (%)	[5], [15]	20 (71,4%)	1 (3,7%)	OR=61,6 [6,9; 548,2]^ RB=19,29 [3,82; 109,81]*	Nominalne 0,0002^ <0,05*	2 [2; 3]
Zmiana eGFR, względem wartości wyjściowych po 26 tygodniach, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [ml/min/1,73 m²]	[5]	0,7 [-6,3; 7,7]	-9,0 [-15,7; -2,3]	MD=9,7 [0,0; 19,4]^	0,0506^	Nie dotyczy

SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji; *wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w subpopulacji nastolatków z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z istotnie/istotną statystycznie ($p < 0,05$):

- redukcją UPCR;
- większą poprawą eGFR;
- większą szansą/prawdopodobieństwem osiągnięcia złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (NNT=2);
- większą szansą/prawdopodobieństwem osiągnięcia redukcji UPCR o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych (NNT=2);

w czasie 26 tygodni terapii.

W referencjach [33] i [34] przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności w subpopulacji 5 pacjentów po transplantacji nerki i z wyjściowym białkomoczem ≥ 1 g/g, leczonych pegcetakoplanem. Ogółem u tych chorych po terapii odnotowano:

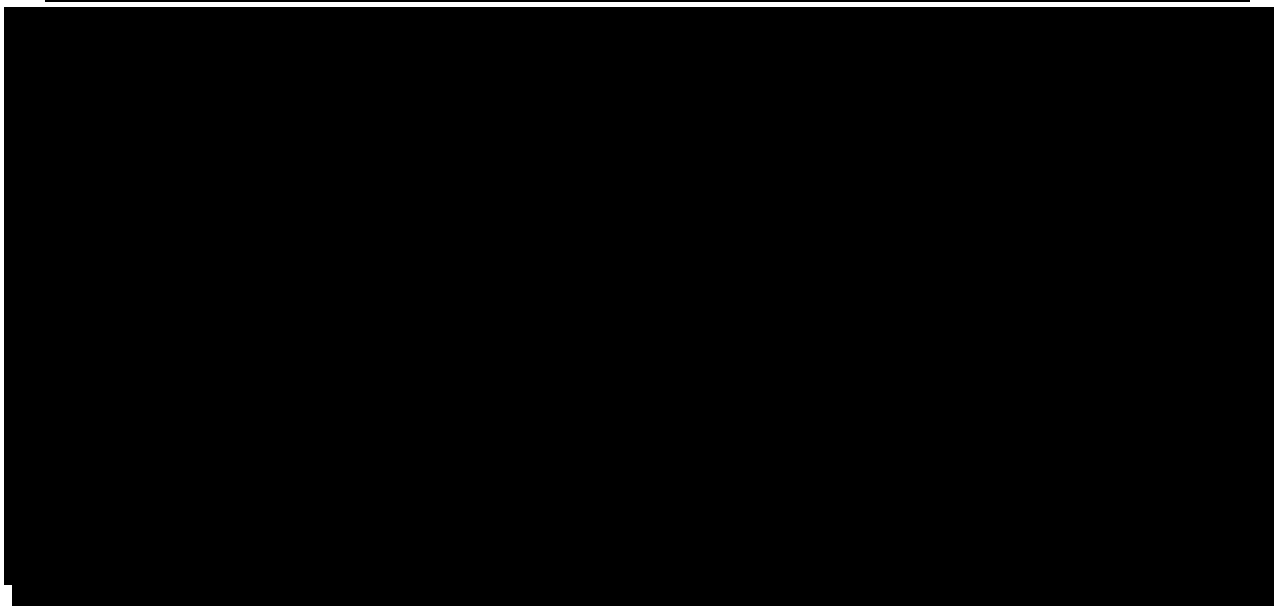
- medianę redukcji UPCR o 56,1% względem wartości wyjściowych;
- medianę redukcji eGFR o -9,0% względem wartości wyjściowych;
- redukcję barwienia C3 o ≥ 2 OOM względem wartości wyjściowych u 4/4 (100%) pacjentów;
- brak barwienia C3 u 4/4 (100%) pacjentów.

5.1.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN – FAZA PRZEDŁUŻONA

[REDACTED]

Zmiana nasilenia białkomoczu

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

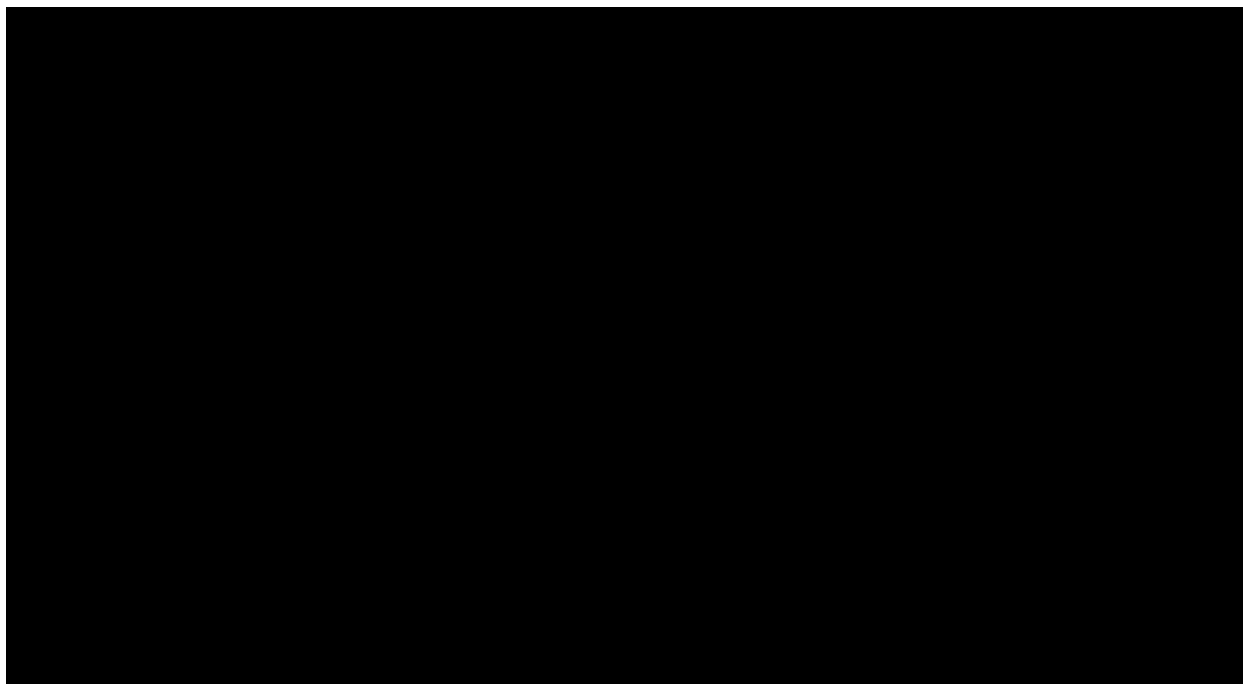
Tabela 13. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, w otwartej fazie przedłużonej.

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

Pozostałe punkty końcowe związane z funkcją nerek

eGFR pozostawał stabilny w obu grupach (tj. kontynuującej stosowanie pegcetakoplanu i grupie przestawionej z placebo na pegcetakoplan) w fazie przedłużonej. W grupie leczonej od początku pegcetakoplanem średnia zmiana eGFR względem wartości wyjściowych z 52 tygodniu terapii wynosiła -3,7 mg/min/1,73 m²; z kolei w grupie przestawionej z placebo na pegcetakoplan, po 26 tygodniach

terapii tym lekiem redakcja [REDAKTOR] Wartość eGFR była stabilna w całej populacji leczonej pegcetakoplanem (zmiana średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów [SE], ml/min/1,73 m² w tygodniu 26.: -1,5 [2,2]; w tygodniu 52.: -3,7 [2,7]) [6].



[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

W 26. tygodniu 20 (31,8%) pacjentów, u których zastosowano pegcetakoplan, osiągnęło całkowitą remisję białkomoczu ($\leq 0,5$ g/g); u 11 (17,5%) osiągnięto normalizację ($\leq 0,2$ g/g). Wyniki te utrzymały się w 52. tygodniu terapii. W 52. tygodniu 34 (54,0%) pacjentów osiągnęło $\geq 50\%$ redukcję białkomoczu. Podobny odsetek pacjentów, u których zastosowano placebo i pegcetakoplan, osiągnął remisję i normalizację, jak w grupie pegcetakoplanu; u 25 (41,0%) osiągnięto $\geq 50\%$ redukcję nasilenia białkomoczu [8].

Analiza w subpopulacji pediatrycznej

W fazie randomizowanej badania VALIANT odpowiednio 28 i 27 nastolatków (tj. pacjentów w wieku 12-17 lat) przydzielono do grupy leczonej pegcetakoplanem lub placebo; w otwartej fazie przedłużonej wzięło udział odpowiednio 27 i 25 nastolatków [7].

U nastolatków, którzy otrzymywali pegcetakoplan przez 52 tygodnie, zaobserwowano trwałe zmniejszenie nasilenia białkomoczu (średnia [95% CI] zmiana UPCR od wartości początkowej: tydzień 26.: -73,6% [-83,1, -58,6]; tydzień 52.: -71,8% [-82,9, -53,6]). Wyniki pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z pegcetakoplanem w fazie przedłużonej były zgodne ze zmniejszeniem

białkomoczu w fazie randomizowanej w grupie otrzymującej pegcetakoplan. U nastolatków osiągnięto stabilny eGFR w całym badaniu VALIANT (zmiana średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów [SE] od wartości początkowej w tygodniu 26. wynosiła: +0,7 [3,6] ml/min/1,73 m²; a w tygodniu 52.: +3,2 [4,1] ml/min/1,73 m²). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa [7].

5.1.3. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN – FAZA RANDOMIZOWANA

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) raportowano od pierwszej dawki leku badanego (dzień 1) do 56 dni po ostatniej dawce leku badanego (tydzień 52), do 60 tygodni. Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny: od pierwszej dawki leku badanego (dzień 1) do zakończenia badania, około 137 tygodni [18].

Tabela 14. Porównanie bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – ogólny profil bezpieczeństwa.

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Niespodziewane TEAE	[2]					-
Niespodziewane TEAE związane z zastosowanym leczeniem	[2]					-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]	>0,05	-
Ciężkie TEAE	[2], [18], [19]	6 (9,5%)	6 (9,8%)	0,97 [0,35; 2,71]	>0,05	-
Poważne TEAE	[2]					-
Nieciężkie TEAE	[18], [19]	53 (84,1%)	56 (91,8%)	0,92 [0,79; 1,05]	>0,05	-
Ciężkie infekcje	[1], [2], [4]	3 (4,8%)	1 (1,6%)	2,90 [0,43; 20,01]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	[2]					-

SOC – standardowa opieka; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia były podobne w obu grupach. Żadne z 4 ciężkich zakażeń (3 w grupie badanej; 1 w grupie kontrolnej) nie zostało przypisane bakteriom otoczkowym. W grupie leczonej pegcetakoplanem+SOC odnotowano 1 zgon z powodu

zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19 (niezwiązanego z zastosowanym leczeniem) [1], [2], [4], [16]. Nie odnotowano żadnego przypadku utraty lub odrzucenia przeszczepu nerki [2].

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- niespodziewanych TEAE;
- TEAE związanych z zastosowanym leczeniem;
- zgonu;
- ciężkich TEAE;
- poważnych TEAE;
- nieciężkich TEAE;
- ciężkich infekcji;
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia;

w okresie leczenia wynoszącym 26 tygodni.

Tabela 15. Porównanie bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia.

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Poszczególne ciężkie TEAE						
Wymioty	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,6%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,60]	>0,05	-
Gorączka	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]	>0,05	-
Zapalenie płuc wywołane COVID-19	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]	>0,05	-
Grypa	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]	>0,05	-
Infekcja wirusowa	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,6%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,60]	>0,05	-
Ekspozycja matki na lek w czasie ciąży	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,6%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,60]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,6%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,60]	>0,05	-
Spontaniczne poronienie	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,6%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,60]	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	[18], [19]	1 (1,6%)	2 (3,3%)	0,48 [0,06; 3,61]	>0,05	-
Zespół nefrotyczny	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]	>0,05	-
Białkomocz	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,6%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,60]	>0,05	-
Cewkowo- śródmiażdżowe zapalenie nerek	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,6%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,60]	>0,05	-
Niewydolność oddechowa	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]	>0,05	-
Nadciśnienie tętnicze	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]	>0,05	-
Nieciężkie TEAE, występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup						
Niedokrwistość	[18], [19]	0 (0%)	4 (6,6%)	Peto OR=0,12 [0,02; 0,91]	<0,05	16 [7; 175]
Ból brzucha	[18], [19]	4 (6,4%)	4 (6,6%)	0,97 [0,28; 3,40]	>0,05	-
Biegunka	[18], [19]	2 (3,2%)	7 (11,5%)	3,39 [0,84; 14,02]	>0,05	-
Nudności	[18], [19]	6 (9,5%)	4 (6,6%)	1,45 [0,46; 4,61]	>0,05	-
Wymioty	[18], [19]	5 (7,9%)	9 (14,8%)	0,54 [0,20; 1,44]	>0,05	-
Oslabienie	[18], [19]	0 (0%)	4 (6,6%)	Peto OR=0,12 [0,02; 0,91]	<0,05	16 [7; 175]
Zmęczenie	[18], [19]	4 (6,4%)	1 (1,6%)	3,87 [0,60; 25,43]	>0,05	-
Rumień w miejscu infuzji	[18], [19]	4 (6,4%)	1 (1,6%)	3,87 [0,60; 25,43]	>0,05	-
Ból w miejscu infuzji	[18], [19]	1 (1,6%)	4 (6,6%)	0,24 [0,04; 1,56]	>0,05	-
Ból w miejscu iniekcji	[18], [19]	2 (3,2%)	5 (8,2%)	0,39 [0,09; 1,66]	>0,05	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	[18], [19]	2 (3,2%)	7 (11,5%)	0,28 [0,07; 1,12]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=63	Grupa kontrolna, placebo+SOC, N=61	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Obrzęk	[18], [19]	3 (7,8%)	5 (8,2%)	0,58 [0,16; 2,11]	>0,05	-
Gorączka	[18], [19]	12 (19,1%)	7 (11,5%)	1,66 [0,72; 3,87]	>0,05	-
COVID-19	[18], [19]	2 (3,2%)	4 (6,6%)	0,48 [0,11; 2,18]	>0,05	-
Grypa	[18], [19]	6 (9,5%)	2 (4,9%)	2,90 [0,70; 12,30]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	[18], [19]	11 (17,5%)	7 (11,5%)	1,52 [0,65; 3,60]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	[18], [19]	4 (6,4%)	5 (8,2%)	0,77 [0,23; 2,55]	>0,05	-
Uraz	[18], [19]	4 (6,4%)	1 (1,6%)	3,87 [0,60; 25,43]	>0,05	-
Zawroty głowy	[18], [19]	0 (0%)	6 (9,8%)	Peto OR=0,12 [0,02; 0,62]	<0,05	11 [6; 27]
Ból głowy	[18], [19]	8 (12,7%)	11 (18,0%)	0,70 [0,31; 1,59]	>0,05	-
Białkomocz	[18], [19]	0 (0%)	4 (6,6%)	Peto OR=0,12 [0,02; 0,91]	<0,05	16 [7; 175]
Kaszel	[18], [19]	6 (9,5%)	1 (1,6%)	5,81 [0,96; 36,26]	>0,05	-
Trądzik	[18], [19]	0 (0%)	4 (6,6%)	Peto OR=0,12 [0,02; 0,91]	<0,05	16 [7; 175]
Nadciśnienie	[18], [19]	3 (4,8%)	5 (8,2%)	0,58 [0,16; 2,11]	>0,05	-

SOC – standardowa opieka; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Zastosowanie pegcetakoplanu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - następujących ciężkich TEAE: wymiotów, gorączki, zapalenia płuc wywołanego COVID-19, grypy, zapalenia płuc, infekcji wirusowej, ekspozycji matki na lek w czasie ciąży, wzrostu poziomu kreatyniny w surowicy, spontanicznego poronienia, ostrego uszkodzenia nerek, zespołu nefrotycznego, białkomoczu, cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek, niewydolności oddechowej, nadciśnienie tętnicze;
 - następujących nieciężkich TEAE: bólu brzucha, biegunki, nudności, wymiotów, zmęczenia, rumienia w miejscu infuzji, bólu w miejscu infuzji, bólu w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, obrzęku, gorączki, COVID-19, grypy, zapalenia jamy nosowej i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, urazów, bólu głowy, kaszlu, nadciśnienia;

- istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:
 - następujących nieciężkich TEAE: niedokrwistości (NNT=16), osłabienia (NNT=16), zawrotów głowy (NNT=11), białkomoczu (NNT=16) i trądziku (NNT=16);

w okresie leczenia wynoszącym 26 tygodni.

W subpopulacji 5 pacjentów po przeszczepie nerki z białkomoczem >1 g/g leczonych pegcetakoplanem, wszyscy doświadczyli TEAE (100%), w tym 1 (20%) TEAE związanych z zastosowanym leczeniem. Żaden chory z tej subpopulacji nie doświadczył ciężkich TEAE, odrzucenia przeszczepu jak również nie przerwał terapii z powodu TEAE [33], [34].

5.1.4. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN – FAZA PRZEDŁUŻONA

Tabela 16. Bezpieczeństwo pegcetakoplanu w populacji stosującej pegcetakoplan+SOC w fazie randomizowanej+przedłużonej oraz w subpopulacji stosującej placebo+SOC w fazie randomizowanej a następnie pegcetakoplan+SOC w fazie przedłużonej – ogólny profil bezpieczeństwa.

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Pegcetakoplan+SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=61	Placebo+SOC następnie pegcetakoplan+SOC, N=57

SOC – standardowa opieka; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

W czasie fazy przedłużonej, podczas której wszyscy pacjenci stosowali pegcetakoplan nie odnotowano żadnego zgonu jak również utraty przeszczepu, a częstość występowania zarówno ciężkich jak i nieciężkich TEAE, a także TEAE prowadzących do przerwania leczenia/wstrzymania dawkowania w grupie leczonej w fazie randomizowanej i przedłużonej pegcetakoplanem jak i w grupie leczonej w fazie randomizowanej placebo a następnie w fazie przedłużonej pegcetakoplanem była podobna.

Odsetek TEAE związanych z zastosowanym leczeniem był wyraźnie niższy po 26 tygodniu terapii w grupie leczonej cały czas pegcetakoplanem, w porównaniu z odsetkiem tego typu zdarzeń w pierwszych 26 tygodniach terapii.

Tabela 17. Bezpieczeństwo pegcetakoplanu w populacji stosującej pegcetakoplan+SOC w fazie randomizowanej+przedłużonej oraz w subpopulacji stosującej placebo+SOC w fazie randomizowanej a następnie pegcetakoplan+SOC w fazie przedłużonej – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia.

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Pegcetakoplan+SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=61	Placebo+SOC następnie pegcetakoplan+SOC, N=57
Poszczególne ciężkie TEAE			
Ból brzucha	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Biegunka	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Wymioty	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,8%)
Gorączka	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,8%)
Nieżyt żołądka i jelit	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,8%)
Półpaścowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,8%)
Zapalenie płuc wywołane pneumokokami	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Zapalenie przetoki (ang. <i>shunt infection</i>)	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,8%)
Infekcja wirusowa	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Krwiak po procedurze medycznej	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Uszkodzenie przetoki (ang. <i>shunt</i>)	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,8%)
Zakrzep przetoki (ang. <i>shunt</i>)	[18], [19]	0 (0%)	1 (1,8%)
Odwodnienie	[18], [19]	1 (1,6%)	1 (1,8%)
Ostre uszkodzenie nerek	[18], [19]	2 (3,3%)	1 (1,8%)
Schyłkowa niewydolność nerek	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Zespół nefrotyczny	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Niewydolność nerek	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Uszkodzenie nerek	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Nadciśnienie tętnicze wymagające pilnej interwencji (ang. <i>hypertensive urgency</i>)	[18], [19]	1 (1,6%)	0 (0%)
Nieciężkie TEAE, występujące, z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup			
Niedokrwistość	[18], [19]	5 (8,2%)	4 (7,0%)
Ból brzucha	[18], [19]	2 (3,3%)	3 (5,3%)
Biegunka	[18], [19]	4 (6,6%)	8 (14,0%)
Nudności	[18], [19]	6 (9,8%)	2 (3,5%)
Obrzęk w miejscu infuzji	[18], [19]	1 (1,6%)	3 (5,3%)
Obrzęk w miejscu iniekcji	[18], [19]	1 (1,6%)	4 (7,0%)
Gorączka	[18], [19]	5 (8,2%)	4 (7,0%)

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Pegcetakoplan+SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=61	Placebo+SOC następnie pegcetakoplan+SOC, N=57
Grypa	[18], [19]	4 (6,6%)	1 (1,8%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	[18], [19]	7 (11,5%)	3 (5,3%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	[18], [19]	4 (6,6%)	1 (1,8%)
Ból głowy	[18], [19]	4 (6,6%)	7 (12,3%)
Kaszel	[18], [19]	4 (6,6%)	1 (1,8%)
Świąd	[18], [19]	4 (6,6%)	3 (5,3%)
Nadciśnienie	[18], [19]	6 (9,8%)	2 (3,5%)
Niedociśnienie	[18], [19]	0 (0%)	3 (5,3%)

SOC – standardowa opieka; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

W czasie fazy przedłużonej, podczas której wszyscy pacjenci stosowali pegcetakoplan, częstość występowania poszczególnych ciężkich jak i nieciężkich TEAE w grupie leczonej w fazie randomizowanej i przedłużonej pegcetakoplanem jak i w grupie leczonej w fazie randomizowanej placebo a następnie w fazie przedłużonej pegcetakoplanem była podobna.



5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN, PO PRZESZCZEPIE NERKI

Celem otwartego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego II fazy o akronimie NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32], była ocena efektywności klinicznej pegcetakoplanu (stosowanego wraz ze standardową opieką wspomagającą; SOC) względem samej opieki wspomagającej, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotem C3G lub pierwotnego IC-MPGM po przeszczepie nerki.

Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:1 do grupy:

- badanej (N=13), otrzymującej pegcetakoplan w dawce 1 080 mg dwa razy w tygodniu w formie podskórnej i SOC;
- badanej (N=3), otrzymującej wyłącznie SOC;

przez 12 tygodni, po czym pacjenci uczestniczyli w 40-tygodniowym okresie przedłużonym, w którym wszyscy otrzymywali pegcetakoplan.

Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów ze zmniejszeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c (zdefiniowanego jako zmniejszenie rzędu wielkości [OOM] o ≥ 2 w stosunku do wartości wyjściowej) w biopsji nerki po 12 tygodniach leczenia pegcetakoplanem [22].

Tabela 18. Podsumowanie metodyki badania o akronimie NOBLE [22]-[32].

Opis metodyki badania	Badanie NOBLE
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy II, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z nawrotem C3G lub pierwotnego IC-MPGM po przeszczepie nerki, N=13
Grupa badana	Pegcetakoplan (podskórnie, 1080 mg, 2 x tydzień) + standardowa opieka (SOC), N=10. Dawkowanie zgodne z ChPL [47]
Grupa kontrolna	tylko standardowa opieka; SOC, N=3
Okres leczenia/obserwacji	12 tygodni w fazie randomizowanej, następnie 40 tygodni w otwartej fazie, w której wszyscy stosowali pegcetakoplan.
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy: odsetek pacjentów ze zmniejszeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c (zdefiniowanego, jako zmniejszenie OOM o ≥ 2 w stosunku do wartości wyjściowej) w biopsji nerki po 12 tygodniach leczenia pegcetakoplanem
	- odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą eGFR (jakiegokolwiek wzrost lub jakiegokolwiek spadek $\leq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) w czasie; - odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą stężenia kreatyniny w surowicy w czasie; - zmiany w barwieniu C3c w stosunku do wartości wyjściowej w biopsji nerek w czasie; - zmiany i procentowe zmiany w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i stężenia kreatyniny w surowicy w czasie; - zmiany białkomoczu w czasie oraz zmiany kluczowych cech biopsji w czasie (w tym wynik aktywności [zakres: 0–21] i wynik przewlekłości [zakres: 0–10] na podstawie indeksu histologicznego C3G); - w przypadku uczestników z wyjściowym białkomoczem powyżej górnej granicy normy (GGN), odsetek uczestników, którzy osiągnęli co najmniej 50% redukcję białkomoczu w czasie; - w przypadku uczestników z wyjściowym białkomoczem powyżej górnej granicy normy (GGN), odsetek uczestników, którzy osiągnęli całkowitą remisję kliniczną białkomoczu po 12 tygodniach leczenia, zdefiniowaną jako normalizacja białkomoczu; - zmiana w czasie dodatkowych kluczowych cech biopsji, w tym: nacieku komórek mieloidalnych kłębuszków nerkowych, nacieku makrofagów kłębuszkowych (mierzony barwieniem CD68), półksiężycy kłębuszków nerkowych (u uczestników z półksiężycami), ekspansja mezangialna i hiperkomórkowość, obecność złogów w mikroskopie elektronowym; - farmakokinetyka i farmakodynamika
	profil bezpieczeństwa - liczba, częstość występowania, nasilenie i ciężkość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), a także liczba i częstość występowania epizodów utraty i odrzucenia przeszczepu.
Zastosowane w referencji metody statystyczne	Ze względu na eksploracyjny charakter badania, nie przeprowadzono formalnego testowania hipotez statystycznych. W związku z tym wielkość próby nie była oparta na mocy statystycznej badania. Planowano włączyć do badania maksymalnie 12 pacjentów. Zmienne katégoryczne przedstawiono jako liczbę (procent) pacjentów, a do podsumowania zmiennych ciągłych, w tym liczby pacjentów, średniej i odchylenia standardowego (SD), a także mediany i IQR, zastosowano statystykę opisową. Analizę post-hoc dla głównego punktu końcowego, wykorzystując dane obserwowane na początku badania i w 12. tygodniu, przeprowadzono za pomocą testu Cochran-Mantela-Haenszela.
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	Analiza skuteczności: w populacji ITT, obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, analiza bezpieczeństwa – w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii

ITT – populacja pacjentów zgodna z intencją leczenia.

Spośród 10 pacjentów w grupie pegcetakoplanu, u 8 stwierdzono C3G, a u 2 pierwotne IC-MPGN na podstawie biopsji przesiewowej. Spośród 3 pacjentów w grupie kontrolnej, u 2 stwierdzono C3G, a u 1

pierwotne IC-MPGN na podstawie biopsji przesiewowej. Przed włączeniem do badania 9 pacjentów przeszło 1 przeszczep nerki, 3 – 2 przeszczepy, a 1 – 3 przeszczepy. Mediana (minimalny, maksymalny) czasu od ostatniego przeszczepu nerki do 1. dnia badania wyniosła 1,5 (0,65, 4,89) roku w grupie pegcetakoplanu i 5,7 (4,88, 5,82) roku w grupie kontrolnej. Mediana (minimalny, maksymalny) czasu nawrotu choroby (zdefiniowanego jako czas między pierwszą biopsją po przeszczepie, wykazującą nawrót choroby, a włączeniem do badania) wyniosła 0,8 (0,17, 3,10) roku w grupie pegcetakoplanu i 2,4 (0,58, 5,37) roku w grupie leczonej wyłącznie standardowo. Nawrót C3G lub IC-MPGN, z natężeniem barwienia wynoszącym co najmniej 2+ dla C3c, zostały potwierdzone u wszystkich pacjentów przesiewową biopsją przeszczepionej nerki w ciągu 8 tygodni od randomizacji. Wyniki zostały potwierdzone przez centralnego patologa. Wszyscy pacjenci w obu grupach ukończyli 12 tygodni fazy randomizowanej badania, a żaden z nich nie przerwał leczenia z jakiegokolwiek powodu. Mediana (IQR) stopnia przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia pegcetakoplanem wyniosła 100% (96%–100%) [22].

Wyniki badania NOBLE opisano przede wszystkim na podstawie dostępnej publikacji [22] i uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [23]-[29] oraz rejestru badań klinicznych [30]-[32].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN, PO PRZESZCZEPIE NERKI – FAZA RANDOMIZOWANA

Główny punkt końcowy

Intensywność barwienia C3c jest oceniana półilościowo w skali od 0 do 3, gdzie wynik ujemny, 1+, 2+ i 3+ odpowiada punktacji od 0 do 3, przy czym 0 oznacza brak, a 3 najwyższą intensywność widoczną w immunofluorescencji. Wyższe wyniki oznaczają gorszy wynik. Redukcję barwienia C3c zdefiniowano jako zmniejszenie intensywności o co najmniej 2 rzędy wielkości (OOM) w stosunku do wartości wyjściowej [30].

Tabela 19. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki - pacjenci ze zmniejszeniem intensywności barwienia immunofluorescencyjnego C3c w biopsji nerki po 12 tygodniach leczenia – główny punkt końcowy.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	RB [95% CI]*	Wartość p
Pacjenci ze zmniejszeniem intensywności barwienia immunofluorescencyjnego C3c o ≥ 2 OOM w stosunku do wartości wyjściowej, w biopsji nerki po 12 tygodniach leczenia, n (%) [95% CI]	[22], [23], [27], [30]	5 (50%) [18,7; 81,3]	1 (33%) [0,8; 90,6]	1,5 [0,42; 8,67]	0,0094^ (wartość obliczona testem Cochran-Mantel-Haenszel w

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	RB [95% CI]*	Wartość p
[główny punkt końcowy]					analizie <i>post-hoc</i> p>0,05*
Pacjenci ze zmniejszeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c o ≥ 1 w stosunku do wartości wyjściowej, w biopsji nerki po 12 tygodniach leczenia, n (%)	[22], [23], [24], [25], [27]	8 (80%)	1 (33%)	2,4 [0,85; 13,23]	>0,05*

SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji; *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z referencji.

W 12. tygodniu w grupie leczonej pegcetakoplanem intensywność barwienia C3c w biopsjach nerek zmniejszyła się istotnie od wartości wyjściowej ($p=0,0094$ zgodnie z testem Cochran-Mantel-Haenszela w analizie *post-hoc*). Pięciu z 10 pacjentów (50%), którzy otrzymali pegcetakoplan, wykazało redukcję barwienia C3c o ≥ 2 OOM, a 8 z 10 (80%) wykazało redukcję barwienia o ≥ 1 OOM. Jeden z 3 pacjentów (33%) w grupie leczonej wyłącznie metodą SOC wykazał redukcję o ≥ 2 OOM; pozostali 2 (67%) pacjenci leczeni wyłącznie metodą SOC wykazali takie samo lub zwiększone barwienie w 12. tygodniu. Czterech z 5 pacjentów leczonych pegcetakoplanem, u których nastąpiła redukcja barwienia o ≥ 2 OOM, osiągnęło 0 barwienia C3c i nie stwierdzono u nich złogów w mikroskopie elektronowym w 12. tygodniu badania [22].

Zmiany w indeksie histologicznym C3G

Tabela 20. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – zmiany w indeksie histologicznym C3G.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	Różnica pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p*
Indeks histologiczny C3G – wynik aktywności (ang. <i>activity score</i>)					
Indeks histologiczny C3G – wynik aktywności – wartość wyjściowa, mediana (IQR)	[22]	8,5 (2,0; 14,0)	0 (0,0; 10,0)	Różnica median: 8,5	-
Indeks histologiczny C3G – wynik aktywności – wartość po 12 tygodniach, mediana (IQR)	[22]	2,5 (0,0; 5,0)	0 (0,0; 3,0)	Różnica median: 2,5	-
Redukcja indeksu histologicznego C3G – wyniku aktywności, względem wartości wyjściowych, n (%)	[23], [25]	9 (90%)	bd	-	-
Redukcja indeksu histologicznego C3G – wyniku aktywności o $>54\%$ względem wartości wyjściowych, n (%)	[22]	8 (80%)	1 (33%)	RB=2,4 [0,85; 13,23]	>0,05
Pacjenci wynikiem aktywności w indeksie	[22]	3 (30%)	-	-	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	Różnica pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p*
histologicznym C3G – wynoszącym 0 po 12 tygodniach, n (%)					
Wzrost indeksu histologicznego C3G – wyniku aktywności względem wartości wyjściowych, n (%)	[22]	1 (10%)	-	-	-
Indeks histologiczny C3G – wynik przewlekłości (ang. <i>chronicity score</i>)					
Indeks histologiczny C3G – wynik przewlekłości – wartość wyjściowa, mediana (IQR)	[22]	0,0 (0,0; 0,0)	4,0 (4,0; 6,0)	Różnica median: - 4,0	-
Indeks histologiczny C3G – wynik przewlekłości – wartość po 12 tygodniach, mediana (IQR)	[22]	1,5 (0,0; 6,0)	3,0 (3,0; 8,0)	Różnica median: - 1,5	-

SOC – standardowa opieka; *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z referencji.

Na początku badania mediana (IQR) wskaźnika aktywności histologicznej C3G (indeksu histologicznego C3G – wskaźnika aktywności) wynosiła 8,5 (2,0–14,0) u pacjentów leczonych pegcetakoplanem+SOC i 0 (0,0–10,0; co wskazuje na rozkład silnie asymetryczny, wynikający z niewielkiej liczebności grupy) u pacjentów leczonych wyłącznie SOC. W 12. tygodniu wskaźnik aktywności spadł do 2,5 (0,0–5,0) u pacjentów leczonych pegcetakoplanem, co wskazuje na zmniejszoną aktywność choroby, i pozostał na poziomie 0 (0,0–3,0) u pacjentów leczonych wyłącznie SOC. Spośród 10 pacjentów leczonych pegcetakoplanem, wynik aktywności zmniejszył się o ponad 54% u 8 (80,0%) pacjentów, przy czym 3 (30%) osiągnęło wynik 0 w 12. tygodniu badania. U jednego pacjenta leczonego pegcetakoplanem (10%) odnotowano wzrost wyniku aktywności z 0 do 1, a u 1 (10%) spadek z 10 do 9. U jednego pacjenta leczonego wyłącznie pegcetakoplanem (33,3%) uzyskano obniżony wynik aktywności (u tego samego pacjenta zaobserwowano zmniejszenie barwienia C3c w grupie leczonej wyłącznie pegcetakoplanem). U pozostałych 2 (67%) pacjentów w grupie leczonej wyłącznie pegcetakoplanem wynik aktywności wynosił 0 na początku badania. Spośród 5 pacjentów leczonych pegcetakoplanem, u których zaobserwowano zmniejszenie intensywności barwienia o ≥ 2 OOM, u 3 uzyskano 100% spadek wyniku aktywności, a u 1 zmniejszenie o 71%. U tych samych 4 pacjentów w 12. tygodniu nie stwierdzono obecności złogów w mikroskopie elektronowym. U pozostałego pacjenta, u którego intensywność barwienia zmniejszyła się o ≥ 2 punkty OOM, odnotowano wzrost wyniku aktywności z 0 do 1 [22].

Na początku badania mediana (IQR) wskaźnika przewlekłości (C3G) histologicznego indeksu C3G (indeksu histologicznego C3G – wskaźnika przewlekłości) wynosiła 0,0 (0,0–0,0) u pacjentów leczonych pegcetakoplanem+SOC i 4,0 (4,0–6,0) u pacjentów leczonych wyłącznie SOC. W 12. tygodniu wskaźnik

przewlekłości wzrósł do 1,5 (0,0–6,0) u pacjentów leczonych pegcetakoplanem i spadł do 3,0 (3,0–8,0) u pacjentów leczonych wyłącznie standardową terapią [22].

Punkty końcowe związane z białkomoczem

Tabela 21. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – punkty końcowe związane z białkomoczem.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	MD lub RB [95% CI]*	Wartość p
Zmiana UPCR po 12 tygodniach, względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [mg/g]	[23]	-458,0 (956,06), N=9	98,1 (286,08)	MD=-556,1 [-1682,90; 570,70]	>0,05*
Redukcja UPCR po 12 tygodniach, względem wartości wyjściowych, mediana (IQR) [% redukcja]§	[22]	54,0% [-56,33; 17,19]	-1,3% [-4,34; 84,04]	MD=55,3%	-
Redukcja UPCR po 12 tygodniach, względem wartości wyjściowych wśród pacjentów z wyjściowym UPCR ≥1000 mg/g, mediana (IQR) [% redukcja]§	[22]	-54,4% [-56,33; -53,95] N=5	-2,8% [-4,34; -1,26] N=2	MD=51,6%	-
Redukcja UPCR po 12 tygodniach, względem wartości wyjściowych wśród pacjentów z wyjściowym UPCR ≥1000 mg/g, średnia [% redukcja]	[25]	-39,2%	bd	-	-
Zmiana UPCR po 12 tygodniach, względem wartości wyjściowych, wśród pacjentów z wyjściowym UPCR ≥1000 mg/g, średnia (SD) [mg/g]	[23]	-766,4 (1182,82)	-67,0 (10,37)	MD=-699,4 [-2079,80; 681,00]	>0,05*
Odsetek pacjentów z redukcją UPCR wynoszącą ≥50% względem wartości wyjściowych, n (%)	[22]	5 (50%)	1 (33%)	RB=1,5 [0,42; 8,67]	>0,05*

SOC – standardowa opieka; UPCR – stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu; ^wartość podana w referencji; *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z referencji; § mierzony na podstawie 3 próbek pierwszego porannego moczu.

W 12. tygodniu terapii pegcetakoplanem odnotowano redukcję mediany (IQR) UPCR (mierzonej w trzech próbkach moczu z pierwszego poranka) o 54,0% (-56,33 do 17,19) w porównaniu ze zmianą mediany (IQR) wynoszącą -1,3% (-4,34 do 84,04) w przypadku stosowania wyłącznie SOC. Spośród pacjentów leczonych pegcetakoplanem, 5 (50,0%) osiągnęło co najmniej 50% obniżenie wartości UPCR. Spośród pacjentów leczonych w grupie kontrolnej wyłącznie SOC, 1 pacjent (33%) odnotował 84% wzrost UPCR, a pozostali 2 (67%) odnotowali niewielkie spadki (1% i 4%). W podgrupie pacjentów z

białkomoczem UPCr ≥ 1000 mg/g na początku badania, osoby leczone pegcetakoplanem ($n = 5$) osiągnęły medianę (IQR) 54,4% (-56,33 do -53,95) redukcji UPCr w porównaniu z redukcją o 2,8% (-4,34 do -1,26) w przypadku stosowania wyłącznie SOC ($n = 2$) [22].

Punkty końcowe związane ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej

Tabela 22. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – punkty końcowe związane z filtracją kłębuszkową i funkcją nerek.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	WMD [95% CI]*	Wartość p
eGFR – wartość wyjściowa, mediana (IQR) [ml/min/1,73 m ²]	[22]	47,0 (41,0; 65,0)	50,0 (44,0; 66,0)	-	-
eGFR – wartość po 12 tygodniach, mediana (IQR) [ml/min/1,73 m ²]	[22]	42,0 (35,0; 72,0)	41,0 (40,0; 61,0)	-	-
Zmiana eGFR względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	[23]	1,9 (21,74), N=9	-6,0 (2,65)	7,9 [-17,51; 33,31]	>0,05*
Stężenie kreatyniny w s surowicy – wartość wyjściowa, mediana (IQR) [mg/dl]	[22]	1,7 (1,4; 1,7)	1,5 (1,3; 1,6)	-	-
Stężenie kreatyniny w s surowicy – wartość po 12 tygodniach, mediana (IQR) [mg/dl]	[22]	1,6 (1,3; 1,8)	1,6 (1,3; 1,9)	-	-
Pacjenci ze stabilizacją eGFR, n (%)	[24]	9 (90%)	bd	-	-

SOC – standardowa opieka; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; ^wartość podana w referencji; *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z referencji.

Funkcja nerek, mierzona wskaźnikiem eGFR, pozostawała stabilna przez 12 tygodni w obu grupach. W grupie leczonej pegcetakoplanem+SOC mediana (IQR) wartości eGFR wynosiła 47,0 (41,0–65,0) ml/min na 1,73 m² na początku badania i 42,0 (35,0–72,0) ml/min na 1,73 m² w 12. tygodniu. W grupie leczonej wyłącznie SOC wartości wynosiły 50,0 (44,0–66,0) ml/min na 1,73 m² na początku badania i 41,0 (40,0–61,0) ml/min na 1,73 m² w 12. tygodniu badania. Stężenia kreatyniny w surowicy były również stabilne przez 12 tygodni w obu grupach. W grupie leczonej pegcetakoplanem wartości mediany (IQR) wynosiły 1,7 (1,4–1,7) mg/dl na początku badania i 1,6 (1,3–1,8) mg/dl w 12. tygodniu. W grupie leczonej wyłącznie SOC wartości wynosiły 1,5 (1,3–1,6) mg/dl na początku badania i 1,6 (1,3–1,9) mg/dl w 12. tygodniu [22].

Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, związane z układem dopęlniacza

Wśród pacjentów leczonych pegcetakoplanem stężenia pegcetakoplanu osiągnęły stan stacjonarny między 4. a 12. tygodniem, przy czym maksymalne średnie (SD) stężenie minimalne wynoszące 752,44 (121,997) mg/ml zaobserwowano w 8. tygodniu badania [22].

Tabela 23. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, związane z układem dopełniacza.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	WMD [95% CI]*	Wartość p
Stężenie C3 w surowicy - wyjściowo, mediana (IQR) [mg/dl]	[22]	70,0 (42,0; 76,0)	103,0 (55,0; 151,0)	-	-
Stężenie C3 w surowicy w 12 tygodniu, mediana (IQR) [mg/dl]	[22]	291,0 (214,0; 337,0) [wzrost o 378,6% względem wartości wyjściowych]	89,5 (52,0; 127,0) [obniżenie o 10,7% względem wartości wyjściowych]	-	-
Zmiana stężenia C3 w surowicy, względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [mg/dl]	[23]	235,0 (83,71), N=9	-13,5 (14,85)	248,5 [150,47; 346,53]	<0,05*
Pacjenci ze wzrostem stężenia C3 w surowicy, n (%)	[24]	10 (100%)	bd	-	-
Stężenie cC5b-9 w surowicy - wyjściowo, mediana (IQR) [ng/dl]	[22]	241,0 (226,0; 645,0)	122,0 (121,0; 193,0)	-	-
Stężenie cC5b-9 w surowicy w 12 tygodniu, mediana (IQR) [ng/dl]	[22]	91,5 (78,0; 126,0) [obniżenie o 67,6% względem wartości wyjściowych]	145,0 (125,0; 416,0) [wzrost o 18,9% względem wartości wyjściowych]	-	-
Zmiana stężenia cC5b-9 w surowicy, względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [ng/ml]	[23]	-528,0 (955,19)	83,3 (121,33)	-611,3 [- 1728,04; 505,44]	>0,05*
Pacjenci z obniżeniem stężenia cC5b-9 w surowicy, n (%)	[24]	9 (90%)	bd	-	-

SOC – standardowa opieka.

W grupie leczonej pegcetakoplanem+SOC stężenie C3 w surowicy wzrosło u wszystkich 9 pacjentów, u których raportowano wartości wyjściowe i w 12. tygodniu badania (istotny statystycznie wzrost względem grupy kontrolnej). W grupie leczonej wyłącznie SOC stężenie C3 w surowicy spadło u 2 pacjentów, u których raportowano wartości wyjściowe i w 12. tygodniu. W 12. tygodniu mediana (IQR) wartości C3 w surowicy wynosiła 291,0 (214,0–337,0) mg/dl (zakres prawidłowy 94–166 mg/dl) w grupie pegcetakoplanu, co stanowi wzrost o 378,6% w stosunku do wartości wyjściowych (70,0 [42,0–76,0] mg/dl) i 89,5 (52,0–127,0) mg/dl w grupie leczonej wyłącznie SOC, co stanowi spadek o 10,7% w stosunku do wartości wyjściowych (103,0 [55,0–151,0] mg/dl) [22].

Stężenie sC5b-9 w osoczu zmniejszyło się u 9 z 10 pacjentów leczonych pegcetakoplanem+SOC. Jeden pacjent nie miał obniżonego stężenia sC5b-9 na początku leczenia (87 ng/ml) i w 12. tygodniu (185 ng/ml). Stężenie sC5b-9 w osoczu wzrosło u wszystkich 3 pacjentów leczonych wyłącznie pegcetakoplanem+SOC. Leczenie pegcetakoplanem zmniejszyło medianę (IQR) wyjściowego stężenia sC5b-9 w osoczu do zakresu prawidłowego (59–207 ng/ml). W 12. tygodniu wartości stężenia sC5b-9 w osoczu wynosiły 91,5 (78,0–126,0) ng/ml w grupie otrzymującej pegcetakoplan+SOC, co stanowi spadek o 67,6% w stosunku do wartości wyjściowych (241,0 [226,0–645,0] ng/ml) i 145,0 (125,0–416,0) ng/ml w grupie otrzymującej wyłącznie SOC, co stanowi wzrost o 18,9% w stosunku do wartości wyjściowych (122,0 [121,0–193,0] ng/ml) [22].

Dodatkowe analizy:

W referencji [26] przedstawiono wyniki z fazy przedłużonej dla 9 pacjentów leczonych w fazie RCT pegcetakoplanem.

W 52. tygodniu u 5/9 (55,6%) pacjentów stwierdzono zmniejszenie barwienia C3c ($p=0,0423$ w porównaniu z wartością wyjściową). U 7/9 (77,8%) stwierdzono zmniejszenie wskaźnika aktywności w porównaniu z wartością wyjściową, a u 2/8 (25%) nie stwierdzono obecności złogów w mikroskopie elektronowym w biopsji wykonanej w 52. tygodniu. U pacjentów z białkomoczem >1 g/g na początku badania mediana białkomoczu spadła o 56,4%. U 7/9 (77,8%) pacjentów zaobserwowano stabilny/poprawiony szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej, a u 8/9 (88,9%) zaobserwowano zarówno wzrost stężenia C3 w surowicy, jak i spadek stężenia sC5b-9 [26].

W referencjach [33] i [34] przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności w subpopulacji 6 pacjentów z wyjściowym białkomoczem ≥ 1 g/g, leczonych pegcetakoplanem przez 6 miesięcy. Ogółem u tych chorych po 52 tygodniach (6 miesiącach) odnotowano:

- redukcję UPCR o 75,7% względem wartości wyjściowych;
- poprawę eGFR o 19,7% względem wartości wyjściowych;
- redukcję barwienia C3 o ≥ 2 OOM względem wartości wyjściowych u 3 (60%) pacjentów;
- brak barwienia C3 u 2 (40,0%) pacjentów.

5.2.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN, PO PRZESZCZEPIE NERKI – FAZA PRZEDŁUŻONA

Główny punkt końcowy

Tabela 24. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki - pacjenci ze zmniejszeniem intensywności barwienia immunofluorescencyjnego C3c w biopsji nerki po 52 tygodniach badania – faza przedłużona.

Punkt końcowy	Ref.	Pegcetakoplan+SOC, N=10	SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=3
Pacjenci ze zmniejszeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c o ≥ 2 OOM w stosunku do wartości wyjściowej, w biopsji nerki po 52 tygodniach leczenia, n (%) [95% CI] [główny punkt końcowy]	[30]	5 (50%) [18,7; 81,3]	2 (66,7%) [9,4; 99,2]
Pacjenci ze zmniejszeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c z wyjściowo 3 do 0, w biopsji nerki po 52 tygodniach leczenia, n (%)	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Pacjenci ze zmniejszeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c z wyjściowo 2 do 0, w biopsji nerki po 52 tygodniach leczenia, n (%)	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
Pacjenci ze zmniejszeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c z wyjściowo 3 do 1, w biopsji nerki po 52 tygodniach leczenia, n (%)	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Pacjenci ze zwiększeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c z wyjściowo 2 do 3, w biopsji nerki po 52 tygodniach leczenia, n (%)	[30]	1 (10%)	0 (0%)

SOC – standardowa opieka; ^wartość podana w referencji; *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z referencji.

W fazie przedłużonej u pacjentów leczonych od początku pegcetakoplanem+SOC wykazano stabilizację redukcji barwienia C3c względem wartości po 12 tygodniach fazy przedłużonej, natomiast u 66,7% chorych przestawionych z SOC na pegcetakoplan + SOC odnotowano redukcję barwienia immunofluorescencyjnego C3c o ≥ 2 OOM w stosunku do wartości wyjściowej.

Punkty końcowe związane ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej

Za stabilizację lub poprawę wskaźnika eGFR uznano spadek nie większy niż o 25% w stosunku do wartości wyjściowej. Za stabilizację lub poprawę stężenia kreatyniny w surowicy uznano brak wzrostu lub wzrost nie większy niż 25% w stosunku do wartości wyjściowej [30].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – punkty końcowe związane z filtracją kłębuszkową i funkcją nerek po 52 tygodniach – faza przedłużona.

Punkt końcowy	Ref.	Pegcetakoplan+SOC, N=10	SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=3
Pacjenci ze stabilizacją lub poprawą eGFR względem wartości wyjściowych, n (%)	[30]	7 (70%)	2 (66,7%)
Pacjenci ze stabilizacją lub poprawą kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowych, n (%)	[30]	7 (70%)	2 (66,7%)

Punkt końcowy	Ref.	Pegcetakoplan+SOC, N=10	SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=3
Zmiana eGFR względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	[30]	10,1 (32,67), N=9	-10,3 (14,57)
Procentowa zmiana eGFR względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	[30]	29,65% (78,707), N=9	-16,67 (21,481)
Zmiana poziomu kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [mg/dl]	[30]	-0,044 (0,8368), N=9	0,267 (0,4619)
Procentowa zmiana poziomu kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	[30]	3,198% (59,5916), N=9	17,778 (30,7920)

SOC – standardowa opieka; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

U 70% pacjentów leczonych od początku pegcetakoplanem odnotowano w fazie przedłużonej stabilizację lub poprawę funkcji nerek (mierzoną za pomocą eGFR czy stężenia kreatyniny w surowicy). Podobnie, w u 66,7% chorych grupie chorych przestawionych z SOC na pegcetakoplan + SOC odnotowano w fazie przedłużonej stabilizację lub poprawę funkcji nerek.

5.2.3. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN, PO PRZESZCZEPIE NERKI – FAZA RANDOMIZOWANA

Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), w czasie 12-tygodniowej fazy randomizowanej miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Żadne z nich nie doprowadziło do przerwania badania, odstawienia leczenia ani zgonu. U trzech (30,0%) pacjentów w grupie pegcetakoplanu wystąpiły działania niepożądane, które prawdopodobnie były związane z leczeniem w ocenie badacza. W sumie 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 5 z 10 pacjentów (50,0%) w grupie stosującej pegcetakoplan+SOC; w grupie otrzymującej wyłącznie SOC nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane. Sponsor uznał, że wszystkie 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych nie było związanych z pegcetakoplanem ze względu na obecność czynników zakłócających, takich jak choroby współistniejące i/lub stosowanie leczenia immunosupresyjnego, które stanowiło alternatywną etiologię. Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane skutkowały hospitalizacją lub przedłużeniem istniejącej hospitalizacji. Jednak żadne ciężkie zdarzenie niepożądane nie doprowadziły do zgonu, stanu zagrażającego życiu, trwałej lub znacznej niepełnosprawności ani trwałego uszkodzenia [22].

Tabela 26. Porównanie bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – ogólny profil bezpieczeństwa.

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	[22], [30]	7 (70%)	3 (100%)	0,70 [0,44; 2,08]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Przerwanie udziału w badaniu/przerwanie leczenia z powodu TEAE	[22], [24], [25]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Przerwanie dawkowania z powodu TEAE	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
TEAE prowadzące do zgonu	[22], [24], [25] [30]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
TEAE prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	[22]	3 (30%)	0 (0%)	Peto OR=4,76 [0,25; 90,21]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[22], [30]	5 (50%)	0 (0%)	Peto OR=7,03 [0,55; 89,93]	>0,05	-
Maksymalne nasilenie TEAE, n (%)						
Łagodne	[22]	2 (20%)	1 (33,3%)	0,60 [0,11; 4,12]	>0,05	-
Umiarkowane	[22]	2 (20%)	2 (66,7%)	0,30 [0,08; 1,37]	>0,05	-
Poważne	[22]	3 (30%)	0 (0%)	Peto OR=4,76 [0,25; 90,21]	>0,05	-

SOC – standardowa opieka; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych z referencji.

Działania niepożądane związane z leczeniem były zasadniczo zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa pegcetakoplanu lub były związane z chorobą podstawową. W ciągu pierwszych 12 tygodni badania nie odnotowano zakażeń bakteriami otoczkowymi ani zdarzeń odrzucenia i/lub utraty przeszczepu. U dwóch pacjentów w każdej grupie leczonej wystąpiły zakażenia: wszystkie uznano za łagodne lub umiarkowane, żadne nie było związane z leczeniem i wszystkie ustąpiły. Nie zaobserwowano istotnych trendów dotyczących bezpieczeństwa w wynikach badań laboratoryjnych, pomiarach parametrów życiowych, zapisach EKG ani badaniach przedmiotowych [22].

Zastosowanie pegcetakoplanu (+SOC) w porównaniu z samym SOC w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN, po przeszczepie nerki, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- TEAE prowadzących do zgonu;
- jakichkolwiek TEAE;
- TEAE prowadzących do przerwania udziału w badaniu/dawkowania badanej interwencji;
- TEAE prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem;

- ciężkich TEAE;
- łagodnych, umiarkowanych czy poważnych TEAE;

w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni.

Tabela 27. Porównanie bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w zależności od lokalizacji zmian.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Infekcje						
Ogółem	[22]	2 (20%)	2 (66,7%)	0,30 [0,08; 1,37]	>0,05	-
COVID-19	[22]	1 (10%)	1 (33,3%)	0,30 [0,04; 2,60]	>0,05	-
Grypa	[22]	1 (10%)	1 (33,3%)	0,30 [0,04; 2,60]	>0,05	-
Opryszczka narządów płciowych	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Opryszczka	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Łupież pstry	[22]	0 (0%)	1 (33,3%)	Peto OR=0,01 [0,00001; 1,38]	>0,05	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Ogółem	[22]	4 (40%)	0 (0%)	Peto OR=5,66 [0,39; 83,02]	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Utrata czucia w pęcherzu	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Toksyczna nefropatia	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zaburzenia nerek	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego						
Ogółem	[22]	2 (20%)	1 (33,3%)	0,60 [0,11; 4,12]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Niedokrwistość	[22]	1 (10%)	1 (33,3%)	0,30 [0,04; 2,60]	>0,05	-
Neutropenia	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
Ogółem	[22]	2 (20%)	1 (33,3%)	0,60 [0,11; 4,12]	>0,05	-
Biegunka	[22]	1 (10%)	1 (33,3%)	0,30 [0,04; 2,60]	>0,05	-
Nudności	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Nieprawidłowości w wynikach badań						
Ogółem	[22]	2 (20%)	0 (0%)	Peto OR=4,13 [0,13; 128,23]	>0,05	-
Pozytywny wynik testu na cytomegalowirusa	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Pozytywny wynik testu na SARS-CoV-2	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe						
Ogółem	[22]	1 (10%)	1 (33,3%)	0,30 [0,04; 2,60]	>0,05	-
Nadciśnienie tętnicze	[22]	1 (10%)	1 (33,3%)	0,30 [0,04; 2,60]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Ogółem	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Wysepka w miejscu infuzji	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Obrzęk w miejscu infuzji	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Urazy, zatrucia i komplikacje związane z zabiegami						
Ogółem	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Nadciśnienie związane z procedurą	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
				[0,04; 384,48]		
Ból związany z procedurą	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Ogółem	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Niedobór żelaza	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ogółem	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zwężenie kanału kręgowego	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego						
Ogółem	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Niedoczulica	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Rwa kulszowa	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Ogółem	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Kaszel	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
CIEŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE						
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Ogółem	[22]	2 (20%)	0 (0%)	Peto OR=4,13 [0,13; 128,23]	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Toksyczna nefropatia	[22]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana – pegcetakoplan+SOC, N=10	Grupa kontrolna, SOC, N=3	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
				[0,04; 384,48]		
Ciężkie zaburzenia krwi i układu limfatycznego						
Ogółem	[22], [30]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Neutropenia	[22], [30]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Ciężkie zaburzenia układu immunologicznego						
Ogółem	[22], [30]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Odrzucenie przeszczepu	[22], [30]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Ciężkie infekcje						
Ogółem	[22], [30]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Opryszczka narządów płciowych	[22], [30]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ogółem	[22], [30]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-
Zwężenie kanału kręgowego	[22], [30]	1 (10%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,04; 384,48]	>0,05	-

SOC – standardowa opieka; *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z referencji.

Zastosowanie pegcetakoplanu (+SOC) w porównaniu z samym SOC w populacji pacjentów z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN, po przeszczepie nerki, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:

- następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - zaburzeń nerek i dróg moczowych ogółem, w tym ostrego uszkodzenia nerek czy toksycznej nefropatii;
 - zaburzeń krwi i układu limfatycznego ogółem, w tym: neutropenii;
 - zaburzeń układu immunologicznego ogółem, w tym: odrzucenia przeszczepu;
 - infekcji i zapasożyceń ogółem, w tym: opryszczki narządów płciowych;
 - zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, w tym zwężenie kanału

kręgowego;

- następujących zdarzeń niepożądanych:

- zaburzeń nerek i dróg moczowych ogółem, w tym ostrego uszkodzenia nerek, utraty czucia w pęcherzu, czy toksycznej nefropatii, zaburzeń nerek;
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego ogółem, w tym: niedokrwistości, neutropenii;
- zaburzeń układu immunologicznego ogółem, w tym: odrzucenia przeszczepu;
- infekcji i zapasożyceń ogółem, w tym: COVID-19, grypy, opryszczki narządów płciowych, opryszczki, łupieżu pstrego;
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, w tym zwężenie kanału kręgowego;
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, w tym: biegunki, nudności;
- nieprawidłowości w wynikach badań ogółem, w tym: pozytywnego wyniku testu na cytomegalowirusa, pozytywnego wyniku testu na SARC-CoV-2;
- zaburzeń naczyniowych ogółem, w tym: nadciśnienia tętniczego;
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem, w tym: wysypki w miejscu infuzji, obrzęku w miejscu infuzji;
- urazów, zatruc i komplikacji związanych z zabiegami ogółem, w tym: nadciśnienia związanego z procedurą, bólu związanego z procedurą;
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania ogółem, w tym: niedoboru żelaza;
- zaburzeń układu nerwowego ogółem, w tym: niedoczulicy, rwy kulszowej;
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, w tym: kaszlu;

w czasie 12-tygodniowej fazy RCT badania.

5.2.4. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU W LECZENIU PACJENTÓW Z C3G LUB PIERWOTNYM IC-MPGN, PO PRZESZCZEPIE NERKI – FAZA PRZEDŁUŻONA

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – ogólny profil bezpieczeństwa w fazie przedłużonej (do 52 tygodnia badania).

Punkt końcowy, n (%)	Ref.	Pegcetakoplan+SOC, N=10	SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=3
Pacjenci z ≥ 1 TEAE	[30]	8 (80%)	3 (100%)
TEAE prowadzące do zgonu	[30]	0 (0%)	0 (0%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[30]	5 (50%)	0 (0%)

SOC – standardowa opieka; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu w fazie przedłużonej było podobny do odnotowanego w fazie randomizowanej.

Tabela 29. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w zależności od klasy organów i preferowanego terminu, w fazie przedłużonej (do 52 tygodnia badania).

Punkt końcowy	Ref.	Pegcetakoplan+SOC, N=10	SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=3
Infekcje			
COVID-19	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Reaktywacja cytomegalowirusa	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Opryszczka narządów płciowych	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Opryszczka	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Bakteryjne zapalenie pochwy	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zapalenie jelit wywołane Clostridium difficile	[30]	1 (10%)	0 (0%)
<i>Herpes zoster</i>	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
Zapalenie płuc	[30]	1 (10%)	0 (0%)
<i>Polyomavirus viraemia</i>	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zakażenie wirusem RS	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Infekcja dróg moczowych	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Bakteryjna infekcja dróg moczowych	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zaburzenia nerek	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Ostre uszkodzenie nerek	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Toksyczna nefropatia	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Proteinuria	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			
Niedokrwistość	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			
Biegunka	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
Nudności	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
Hemoroidy	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Krwawienie z odbytu	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
Wymioty	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Nieprawidłowości w wynikach badań			
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	[30]	2 (20%)	0 (0%)
Nadciśnienie tętnicze	[30]	2 (20%)	0 (0%)
Niedociśnienie	[30]	2 (20%)	0 (0%)
Zakrzepica tętnicza	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Progresja choroby	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Urazy, zatrucia i komplikacje związane z zabiegami			
Ból związany z procedurą	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Skręcenie więzadła	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Rana	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			

Punkt końcowy	Ref.	Pegcetakoplan+SOC, N=10	SOC a następnie pegcetakoplan+SOC, N=3
Hipokalcemia	[30]	2 (20%)	0 (0%)
Cukrzyca	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Hipomagnezemia	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Hiponatremia	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Hipowolemia	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Nowo wykryta cukrzyca po przeszczepie	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból mięśni	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Ból gardła i jamy ustnej	[30]	1 (10%)	1 (33,3%)
Nieżyt nosa	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Cholestaza	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zaburzenia układu immunologicznego			
Odrzucenie przeszczepu nerki	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Odrzucenie przeszczepu	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Brodawki odbytowo-płciowe	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Brodawczak skóry	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zaburzenia psychiatryczne			
Lęk	[30]	2 (20%)	0 (0%)
Depresja	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wyprysk potnicowy	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Wybroczyny	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
Egzema	[30]	0 (0%)	1 (33,3%)
CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE			
Ciężkie zaburzenia kardiologiczne			
Niewydolność serca	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Ostre uszkodzenie nerek	[30]	2 (20%)	0 (0%)
Toksyczna nefropatia	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zwężenie dróg moczowych	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Ciężkie infekcje			
Bakteryjne zapalenie stawów	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Opryszczka narządów płciowych	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Infekcja <i>Pneumocystis jirovecii</i>	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Zapalenie płuc	[30]	1 (10%)	0 (0%)
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe			
Biegunka	[30]	1 (10%)	0 (0%)

SOC – standardowa opieka; *wartości obliczone przez autorów Analizy na podstawie dostępnych danych z referencji.

Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu w zakresie poszczególnych TEAE, w tym ciężkich TEAE w fazie przedłużonej był podobny do odnotowanego w fazie randomizowanej.

Dodatkowe analizy

W referencjach [33] i [34] przedstawiono profil bezpieczeństwa w subpopulacji 6 pacjentów z wyjściowym białkomoczem ≥ 1 g/g, leczonych pegcetakoplanem przez 6 miesięcy.

Ogółem:

- 5 (83,3%) chorych doświadczyło co najmniej 1 TEAE;
- 2 (33,3%) chorych doświadczyło TEAE ocenionego, jako związane z zastosowanym leczeniem;
- 1 (16,7%) chory doświadczył ciężkiego TEAE, w tym 1 (1,67%) ciężkiego TEAE ocenionego, jako związane z zastosowanym leczeniem;
- 1 (16,7%) chory doświadczył TEAE prowadzącego do przerwania leczenia;
- żaden z pacjentów nie doświadczył odrzucenia lub utraty przeszczepu.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 badanie jednoramienne, II fazy o akronimie DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [35]-[39], dotyczące zastosowania pegcetakoplanu w populacji pacjentów z glomerulopatiami zależnymi od dopełniacza (N=21), w tym w kohorcie 8 pacjentów z C3G; pegcetakoplan podawano w postaci wlewu podskórnego w dawce 360 mg dziennie przez co najmniej 24 tygodnie, po czym pacjenci mogli przejść na schemat dawkowania 1 080 mg dwa razy w tygodniu (zgodny z rekomendowanym); badanie składało się z fazy podstawowej, trwającej 48 tygodni oraz fazy przedłużonej – do 168 tygodni;
- 1 badanie jednoramienne, retrospektywne w populacji 5 pacjentów z C3G, niekwalifikujących się do trwającego badania z zastosowaniem pegcetakoplanu - Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]; pegcetakoplan stosowano w dawkowaniu zależnym od masy ciała (zgodnym z rekomendowanym w pierwszym tygodniu terapii, następnie częściowo zgodnym), przez 12 tygodni;
- 1 opis przypadku pacjentki z C3G, niekwalifikującej się do trwającego badania z zastosowaniem pegcetakoplanu - Noor i wsp. 2023 [42], w którym pegcetakoplan stosowano przez 6 miesięcy;
- 1 opis przypadku pacjenta z C3G - Mohamed i wsp. 2025 [43], w którym pegcetakoplan stosowano przez 6 tygodni;
- 2 badanie jednoramienne, obserwacyjne Akutek i wsp. 2025 [44] oraz Khankin i wsp. 2025 [45], dotyczące aspektów związanych z prawidłowym, samodzielnym podawaniem pegcetakoplanu po przeszkoleniu.

W poniższej tabeli zestawiono kluczowe wyniki ww. badań o niższej wiarygodności dla pegcetakoplanu.

Tabela 30. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i/lub IC-MPGN w badaniach o niższej wiarygodności.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Wynik
UPCR/białkomocz			
DISCOVERY (APL2-201, tygodni NCT03453619) [35]-[39]	48 tygodni	Indywidualna zmiana w 24-godzinny UPCR względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [mg/mg] – populacja ITT	-2,0 (2,0)
	48 tygodni	Indywidualna % zmiana w 24-godzinny UPCR względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%] – populacja ITT	-50,9% (39,1)
	48 tygodni	Pacjenci z kliniczną odpowiedzią (UPCR <0,5 mg/mg), n (%)	2 (25,0%)
	48 tygodni	Redukcja UPCR ≥30% względem wartości wyjściowych, n (%)	6 (75,0%)
	pomiędzy 48 a 168 tygodniem terapii	24-godzinny UPCR, średnia [95% CI]	0,9718 [-4,79; 6,74]
	pomiędzy 48 a 168 tygodniem terapii	Pacjenci z całkowitą remisją (normalizacja proteinurii <200 mg/g UPCR), n (%)	1 (25,0%)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Wynik
Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]	12 tygodni	Białkomocz	istotna statystycznie redukcja względem wartości wyjściowych do mniej niż 30% (p = 0,043)
Noor i wsp. 2023 [42]	6 miesięcy	Stabilizacja białkomoczu	1 (100%)
Mohamed i wsp. 2025 [43]	6 tygodni	Zmiana UPCR względem wartości wyjściowych	Redukcja z 2,2 g/g do 0,3 g/g
Krwiomocz			
Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]	12 tygodni	Krwiomocz	istotna statystycznie redukcja względem wartości wyjściowych (p=0,043)
Mohamed i wsp. 2025 [43]	6 miesięcy	Krwiomocz na podstawie mikroskopowej analizy osadu moczu	Wyraźne zmniejszenie nasilenia
eGFR			
DISCOVERY (APL2-201, tygodni NCT03453619) [35]-[39]	48 tygodni	Stabilizacja lub poprawa eGFR, $\leq 25\%$ zmiana (%)	75%
	między 48 a 168 tygodniem terapii	Stabilizacja eGFR (zmiana nie większa niż 25% względem wartości wyjściowych), n (%)	3 (100%)
Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]	12 tygodni	Poprawa lub stabilizacja eGFR, n (%)	5 (100%)
Noor i wsp. 2023 [42]	6 miesięcy	Stabilizacja eGFR	1 (100%)
Albuminy			
DISCOVERY (APL2-201, tygodni NCT03453619) [35]-[39]	48 tygodni	Albumina w surowicy – procentowa zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	23,5 (36,7),
	między 48 a 168 tygodniem terapii	Zmiana poziomu albumin w surowicy względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [g/dl]	-0,53 [-3,60; 2,53]
Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]	12 tygodni	Zmiana poziomu albumin	Wzrost lub stabilizacja
C3 w surowicy			
DISCOVERY (APL2-201, tygodni NCT03453619) [35]-[39]	48 tygodni	C3 w surowicy, średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	666,4 (477,6)
	między 48 a 168 tygodniem terapii	Zmiana stężenia C3a w surowicy względem wartości wyjściowych, średnia [95% CI] [$\mu\text{g/dl}$]	-100,65 [-361,20; 159,90]
Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]	12 tygodni	Zmiana stężenia C3a w surowicy względem wartości wyjściowych	istotny statystycznie wzrost o ponad 600% w stosunku do wartości wyjściowych (p = 0,043)
Mohamed i wsp. 2025 [43]	6 miesięcy	Zmiana stężenia C3 w surowicy	Z <11 mg/dl do 148 mg/dl
Rozpuszczalny C5b-9 w surowicy			
DISCOVERY (APL2-201, tygodni NCT03453619) [35]-[39]	48 tygodni	Rozpuszczalny C5b-9 w surowicy, średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	-57,3 (19,3)
Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]	12 tygodni	Zmiana stężenia rozpuszczalnego C5b-9 w surowicy w surowicy względem wartości wyjściowych	istotny statystycznie spadek w stosunku do wartości wyjściowych (p = 0,043)

Wyniki badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i/lub IC-MPGN są spójne i zgodne z wynikami badań randomizowanych, wskazując, że rozpatrywana interwencja:

- prowadzi do redukcji lub co najmniej stabilizacji nasilenia białkomoczu (ocenianego na podstawie UPCR), względem wartości wyjściowych, zarówno w badaniach krótko- [40]-[41], [42], [43] jak i długoterminowych [35]-[39];
- prowadzi do poprawy lub stabilizacji eGFR zarówno w badaniach krótko- [40]-[41], [42] jak i długoterminowych [35]-[39];
- prowadzi do poprawy lub stabilizacji poziomu albumin w surowicy zarówno w badaniach krótko- [40]-[41] jak i długoterminowych [35]-[39];
- prowadzi do redukcji nasilenia krwimoczu [42], [43];
- prowadzi do wzrostu poziomu C3a w surowicy i jednocześnie obniżenia poziomu rozpuszczalnego C5b-9 w badaniach krótko- [40]-[41], [42], [43] jak i długoterminowych [35]-[39].

W dwóch badaniach jednoramiennych [44], [45] wykazano, że pacjenci (w tym w wieku 12-17 lat) mogą bezpiecznie samodzielnie podawać sobie wlewy podskórne pegcetakoplanu po minimalnym przeszkoleniu. Jedna sesja szkoleniowa w większości przypadków była wystarczająca, aby pacjenci nabyli umiejętności samodzielnego podawania leku.

Tabela 31. Bezpieczeństwo stosowania pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i/lub IC-MPGN w badaniach o niższej wiarygodności.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Wynik, n (%)
DISCOVERY (APL2-201, tygodni NCT03453619) [35]-[39]	48 tygodni	Jakiegokolwiek TEAE	8 (100%)
		Zgon	0 (0%)
		Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	0 (0%)
		TEAE prowadzące do przerwania stosowania pegcetakoplanu	0 (0%)
		Łagodne	4 (50%)
		Umiarkowane	4 (50%)
		Poważne	0 (0%)
		Najczęściej notowane TEAE	Zapalenie zatok: 37,5% Nudności: 37,5% Wymioty: 37,5% Ból głowy: 37,5%
		nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani działań niepożądanych związanych z posocznicią lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych	
	168 tygodni	Zgon	0 (0%)
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	1 (14,3%)
		Nieciężkie zdarzenia niepożądane	7 (100%)
		Najczęściej notowane TEAE	Gorączka: 42,9% Infekcja górnych dróg oddechowych: 28,6% Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy: 28,6% Obrzęk obwodowy: 28,6%

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Wynik, n (%)
			Nudności: 28,6%
Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]	12 tygodni	TEAE	Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia
Noor i wsp. 2023 [42]	6 miesięcy	Działania niepożądane	Lek był dobrze tolerowany bez ciężkich działań niepożądanych
Mohamed i wsp. 2025 [43]	6 miesięcy	Działania niepożądane	Pacjent tolerował pegcetakoplan bez działań niepożądanych.
Akutek i wsp. 2025 [44]	2-24 miesięcy	Działania niepożądane związane z podaniem leku	Brak

Wyniki badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i/lub IC-MPGN wskazują na dobrą tolerancję i profil bezpieczeństwa leku, przejawiające się:

- ogólnie niskim ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie krótkoterminowej terapii pegcetakoplanem (0%) [40]-[41], [42] jak również w trakcie długoterminowej terapii (14,3% do 168 tygodni) [35]-[39]; nieprowadzących do przerwania stosowania ocenianej interwencji;
- ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [35]-[39].

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane to: zdarzenia związane z infekcjami (gorączka, infekcje dróg oddechowych, zapalenie zatok), układem pokarmowym (nudności, wymioty) czy wzrost poziomu kreatyniny [35]-[39].

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że zastosowanie pegcetakoplanu u pacjentów z C3G lub IC-MPGN wiąże się z redukcją białkomoczu i krwimoczu, a także stabilizacją eGFR, co wskazuje na poprawę lub co najmniej stabilizację funkcji nerek. Oceniana interwencja jest ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, z niskim ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu (Aspaveli®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA);
- *Health Canada* (HC);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 4 referencje:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego Aspaveli® [47];
- streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dla Aspaveli® [46];
- ulotkę dla pacjentów zatwierdzonej przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Empaveli® [48] (pegcetakoplan);
- opic przypadku pacjenta pediatrycznego Guzman i wsp. 2025 [49], niespełniający kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy.

Na stronach internetowych *Health Canada* (HC), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB) nie zidentyfikowano danych odnoszących się do produktu leczniczego Aspaveli®.

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa pegcetakoplanu zaprezentowano w rozdziale 14.6. natomiast podsumowanie zamieszczono poniżej.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU

W publikacjach uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [46], [47], [48] odnoszono się do zastosowania pegcetakoplanu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach tj. C3G, IC-MPGN oraz nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH), natomiast opis przypadku [49] dotyczył chorego z C3G.

Pegcetakoplan, inhibitor dopełniacza C3 stosowany w leczeniu PNH oraz glomerulopatii C3 (C3G) i pierwotnego błoniasto-proliferacyjnego kłębuszkowego zapalenia nerek (IC-MPGN), charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa, który pozostaje spójny z jego mechanizmem działania oraz dotychczasowymi obserwacjami dotyczącymi terapii ukierunkowanych na dopełniacz. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN leczonych pegcetakoplanem były reakcje w miejscu infuzji i infekcje górnych dróg oddechowych. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były natomiast ostre uszkodzenie nerek (co może mieć związek z rozpatrywaną jednostką chorobową) i zapalenie płuc [47].

Mechanizm działania pegcetakoplanu polegający na hamowaniu składników układu dopełniacza, w tym C3, może zmniejszać odporność wrodzoną na bakterie otoczkowane, takie jak *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B oraz *Haemophilus influenzae*. Potencjalnie zwiększa to ryzyko poważnych zakażeń tymi bakteriami u pacjentów leczonych pegcetakoplanem. Z uwagi na to leczenia pegcetakoplanem nie wolno rozpoczynać u pacjentów z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez te bakterie oraz u osób aktualnie niezaszczepionych przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, dopóki nie otrzymują zapobiegawczego leczenia odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu. Szczepienie może być niewystarczające, aby zapobiec ciężkiemu zakażeniu, dlatego każdego pacjenta należy monitorować w kierunku wczesnych objawów zakażeń. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej [47], [46].

W populacji C3G/IC-MPGN zgłoszono cztery takie ciężkie zakażenia, obejmujące między innymi zapalenie nagłośni i pneumokokowe zapalenie płuc. Mimo tych zagrożeń dostępne dane kliniczne pokazują, że większość zakażeń miała przebieg łagodny lub umiarkowany, a ciężkie zdarzenia były stosunkowo rzadkie i zazwyczaj ustępowały po leczeniu. Zarówno EMA, jak i FDA uznały, że ryzyko to jest możliwe do kontrolowania przy zastosowaniu odpowiednich środków ostrożności, a ogólny bilans korzyści i ryzyka pozostaje korzystny [47], [48].

Warto podkreślić, że u pacjentów po przeszczepie nerki, u których występowała nawrotowa C3G lub IC-MPGN, częstość zdarzeń niepożądanych – w tym ciężkich – była większa niż w całej populacji. Zgodne

jest to jednak z ogólną podatnością tej grupy na komplikacje infekcyjne i nefrologiczne wynikające z immunosupresji stosowanej po transplantacji. Mimo to profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu pozostawał jakościowo zbliżony do obserwowanego u pozostałych pacjentów, a działania niepożądane nie wykazywały nowych lub niespodziewanych wzorców. Zgodność profilu bezpieczeństwa odnotowano także w grupie młodzieży w wieku 12–17 lat, gdzie najczęstszymi zdarzeniami były reakcje w miejscu infuzji, a nie stwierdzono nowych sygnałów bezpieczeństwa [47].

Podsumowując, u pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN pegcetakoplan wykazuje korzystny i przewidywalny profil bezpieczeństwa, a obserwowane działania niepożądane są zgodne z mechanizmem działania i zazwyczaj możliwe do opanowania. Najistotniejszymi zagrożeniami pozostają ostre uszkodzenie nerek i ciężkie zakażenia, jednak ich częstość jest umiarkowana, a większość przypadków ma pomyślny przebieg po leczeniu. Dane z badań klinicznych i dokumentów regulatorów potwierdzają, że przy odpowiednio wdrożonej profilaktyce, monitorowaniu i edukacji pacjenta leczenie pegcetakoplanem może być stosowane bez istotnych ograniczeń bezpieczeństwa w tej populacji.

8. OPRACOWANIA WTÓRNE

Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz) dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w rozpatrywanych wskazaniach.

9. DYSKUSJA

C3G i IC-MPGN to niezwykle rzadkie i postępujące choroby nerek zależne od dopełniacza, które nieleczone mogą prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia nerek, wymagającego dializ lub przeszczepu nerki. Główną barierą zarówno w Polsce jak i na świecie jest brak skutecznych i ukierunkowanych na przyczynę choroby metod leczenia [73]. Niekorzystne wyniki leczenia nerek związane z podwyższonym białkomoczem w momencie rozpoznania i jego utrzymywaniem się wskazują na potrzebę wcześniejszej diagnozy i pilniejszego leczenia pacjentów w celu kontroli tych chorób. Celem leczenia powinno być osiągnięcie docelowego poziomu białkomoczu (np. 1 g/g), biorąc pod uwagę związek z utrzymującym się wysokim poziomem białkomoczu i zwiększoną szybkością progresji choroby nerek [72]. **Zatem u pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN istnieje duże, niezaspokojone zapotrzebowanie na terapię, która mogłaby modyfikować patofizjologiczne czynniki wywołujące chorobę, chronić nerki, natywne lub przeszczepione, przed ciągłym uszkodzeniem spowodowanym nadaktywnością dopełniacza poprzez zmniejszenie białkomoczu i stabilizację eGFR [73]. Inhibitory dopełniacza dają nadzieję na pojawienie się terapii modyfikujących przebieg choroby, stąd wysoka potrzeba na refundację tej grupy leków [74].**

Inhibitory dopełniacza stanowią opcje terapeutyczną ukierunkowaną na przyczynę choroby, stąd wysoka potrzeba na refundację tej grupy leków w Polsce [73].

Celem niniejszej analizy klinicznej była zatem ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Aspaveli® w leczeniu pacjentów dorosłych i nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplemowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN), w skojarzeniu z inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS), chyba że leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, „LECZENIE GLOMERULOPATII C3 (C3G) LUB PIERWOTNEGO KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA BŁONIASTO-ROZPLEMOWEGO NEREK WYWOŁANEGO KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)” [71].

W przeciwieństwie do dotychczas stosowanej opieki wspomagającej, pegcetakoplan to lek o unikalnym mechanizmie działania, celującym w patofizjologiczne mechanizmy prowadzące do wystąpienia rozpatrywanych jednostek chorobowych. Mechanizm działania pegcetakoplanu polega na wiązaniu się części białkowej cząsteczki ze składową C3 dopełniacza i wywieraniu silnego działania hamujące na kaskadę dopełniacza. Fragment polietylenu glikolowego (ang.

polyethylene glycol, PEG) o masie cząsteczkowej 40 kDa zwiększa rozpuszczalność i wydłuża czas obecności produktu leczniczego w organizmie po jego podaniu. Pegcetakoplan wiąże się z dużym powinowactwem z białkiem dopełniacza C3 i jego fragmentem aktywacyjnym C3b, regulując w ten sposób rozkład C3 i tworzenie efektorów na dalszym etapie kaskady aktywacji dopełniacza. Pegcetakoplan działa na trzech poziomach kaskady, hamując aktywację inicjowaną przez wszystkie (klasyczne, lektynowe i alternatywne) szlaki (drogi) dopełniacza, które napędzają reakcję zapalną i uszkodzenie nerek. Jest to aktualnie jedyny inhibitor dopełniacza, który wykazał zdolność usuwania złogów C3, głównego czynnika patofizjologicznego w C3G i pierwotnym IC-MPGN. Usunięcie złogów C3 jest pierwszym sygnałem potwierdzającym zatrzymanie mechanizmu patologicznego i to, że terapia nie ogranicza się jedynie do leczenia objawów [47], [22].

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce za komparator dla produktu leczniczego Aspaveli® (stosowanego wraz z najlepszą opieką wspomagającą (BSC)/standardową opieką (SOC), obejmującą w szczególności stosowanie inhibitorów RAS i/lub refundowanych leków immunosupresyjnych) wybrano BSC/SOC, rozumianą jako brak zastosowania pagcetakoplanu.

Podstawą niniejszej analizy klinicznej było randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie III fazy o akronimie VALIANT [1]-[21], [33]-[34], które stanowiło podstawę rejestracji pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym badaniu oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* jako niskie. Zidentyfikowano ponadto badanie randomizowane II fazy o akronimie NOBLE [22]-[32], [33]-[34], w przypadku którego ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako wysokie, przede wszystkim z uwagi na otwarty charakter badania oraz niewielką liczbę pacjentów poddanych randomizacji. Dodatkowo, w analizie omówiono również wyniki jednoramiennego prospektywnego badania II fazy DISCOVERY [35]-[39], którego jakość metodologiczna została oceniona na 7 punktów w skali NICE, jednoramiennego badania retrospektywnego badania Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41], oraz badań Akutek i wsp. 2025 [44] i Khankin i wsp. 2025 [45] ocenionego na 3 punkty w skali NICE, oraz opisy przypadku Noor i wsp. 2023 [42] oraz Mohamed i wsp. 2025 [43], których wiarygodność jest z definicji niska. Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych czy meta-analiz dedykowanych zastosowaniu pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu, co zapewne wynika z faktu relatywnie niedawnej publikacji kluczowych badań dla tego leku.

W proponowanym przez Podmiot odpowiedzialny programie lekowym „LECZENIE GLOMERULOPATII C3 (C3G) LUB PIERWOTNEGO KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA BŁONIASTO-ROZPLEMOWEGO NEREK WYWOŁANEGO KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)” [71] populację docelową stanowią pacjenci w wieku co najmniej 12 lat, z rozpoznaniem C3G lub pierwotnego

IC-MPGN, potwierdzonym biopsją nerki własnej lub przeszczepionej, z $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ z białkomoczem wynoszącym co najmniej 1 g/dobę u pacjentów dorosłych lub 15mg/kg u pacjentów pediatrycznych w 24-godzinnej zbiórce moczu lub stosunkiem białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynoszącym co najmniej 1000 mg/g w co najmniej 2 porannych próbkach moczu, gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek, z białkomoczem pomimo stosowania stabilnego schematu leczenia C3G/IC-MPGN inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS) przez co najmniej 3 ostatnie miesiące, jeżeli leczenie to jest tolerowane lub nie jest przeciwwskazane i/lub stosowania innych leków, które mogą mieć wpływ na białkomocz (np. steroidów, mykofenolanu mofetylu i/lub innych dozwolonych leków immunosupresyjnych stosowanych w ramach leczenia C3G lub IC-MPGN); w przypadku szybkiego postępu choroby definiowanej jako spadek szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) o co najmniej 5 ml/min/1,73 m²/rok lub bezwzględny całkowity spadek eGFR o 25% lub więcej w czasie ostatnich 12 miesięcy.

Zgodnie z kryteriami włączenia, w badaniu VALIANT [1]-[21], [33]-[34], stanowiącym podstawę analizy klinicznej, rekrutowano pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, z rozpoznaniem pierwotnego C3G lub pierwotnego IC-MPGN (z lub bez wcześniejszego przeszczepu nerki), z aktywną chorobą nerek, z białkomoczem wynoszącym 1 g dziennie w 24-godzinnej zbiórce moczu podczas badania przesiewowego oraz wynikiem UPCR wynoszącym co najmniej 1000 mg/g, z $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pomimo stosowania stabilnego leczenia inhibitorem RAS i/lub SGLT2 czy innymi lekami wpływającymi na białkomocz (np. niskie dawki ogólnoustrojowych sterydów, mykofenolan mofetylu i/lub inne dozwolone leki immunosupresyjne, które uczestnik przyjmował w leczeniu C3G lub IC-MPGN). Jednocześnie z pegcetakoplanem 91% chorych stosowało inhibitory RAS, 72% leki immunosupresyjne i blisko 40% kortykosteroidy, zatem populacja ta w bardzo wysokim stopniu była zgodna z populacją wnioskowaną.

Podobnie, do badania II fazy NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32] kwalifikowano pacjentów dorosłych, z klinicznie i patologicznie potwierdzonym C3G lub pierwotnym IC-MPGN w przeszczepionej nerce, stosujących stabilny schemat leczenia nawracającego C3G/IC-MPGN, przez co najmniej 4 tygodnie przed przesiewową biopsją alloprzeszczepu nerki i od momentu przesiewowej biopsji alloprzeszczepu nerki do randomizacji. Ogółem w momencie włączenia do badania blisko 85% pacjentów stosowało wcześniej inhibitory RAS, po 100% mykofenolan mofetylu, inhibitory kalcyneuryny. Jednocześnie z pegcetakoplanem po 2% pacjentów stosowało inhibitory RAS czy inhibitory kalcyneuryny, i 15% mykofenolan mofetylu. Średni wyjściowy UPCR wynosił 1,7 g/g a średni eGFR 51,5 ml/min/1,73 m². Zatem populacja ta w bardzo wysokim stopniu była zgodna z populacją wnioskowaną.

W przypadku dodatkowych badań:

- w badaniu DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [35]-[39] – uczestniczyła subpopulacja pacjentów z potwierdzonym biopsją C3G w wieku co najmniej 16 lat, ze średnim UPCR 3,3 g/g i

eGFR 102,4 ml/min/1,73 m², leczona wcześniej inhibitorami RAS oraz lekami immunosupresyjnymi i pogarszającą się chorobą nerek, co w wysokim stopniu odpowiadało założeniom wnioskowanej populacji;

- w badaniach Noor i wsp. 2023 [42], Mohamed i wsp. 2025 [43], Akutek i wsp. 2025 [44] uczestniczyli pacjenci dorośli z C3G i/lub IC-MPGN, z pogarszającą się funkcją nerek (eGFR) [42] i białkomoczem > 1 g/g [42], [43] pomimo stosowania kortykosteroidów [42], [43] kwasu mykofenolowego/mykofenolanu mofetylu [42], [43], inhibitorów RAS [43] i/lub inhibitora kalcyneuryny [42]; przy czym w badaniu [42] pacjentka miała eGFR niższy niż wymagany w programie lekowym; w badaniu Akutek i wsp. 2025 [44] nie podano informacji o wcześniejszych terapiach jak również białkomoczu czy eGFR pacjentów;
- w badaniu Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41] – uczestniczyli pacjenci, z których część nie kwalifikowała się do trwającego badania z zastosowaniem pegcetakoplanu (NCT05067127) z uwagi na np. wiek, parametry kliniczne czy zgłoszenie po zamknięciu etapu rekrutacji, a więc częściowo spełniający kryteria dla wnioskowanej populacji;
- w badaniu Khankin i wsp. 2025 [45] uczestniczyli nastolatki (12-17 lat) z chorobami przewlekłymi, reprezentującymi grupę C3G/IC-MPGN sformułowanie kryteriów włączenia budzi niepewność, czy pacjenci faktycznie mieli wnioskowane wskazanie; nie podano ponadto informacji o wcześniejszych terapiach jak również białkomoczu czy eGFR pacjentów;

w związku z czym reprezentatywność populacji z ww. badań można uznać za umiarkowaną (z ograniczeniami).

Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uczestnicząca w badaniach RCT w bardzo wysokim stopniu odpowiada populacji wskazanej we wniosku, natomiast populacja z badań uzupełniających (o niższej wiarygodności) w umiarkowanym stopniu odpowiada populacji wnioskowanej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Aspaveli® [47] oraz proponowanym programem lekowym, pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej w dawce 1 080 mg u dorosłych i osób o masie ciała >50 kg. W przypadku młodzieży schemat dawkowania opiera się na masie ciała pacjenta.

W zidentyfikowanych i uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badaniach RCT VALIANT [1]-[21], NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32], [33]-[34] oraz badania Akutek i wsp. 2025 [44] dawkowanie pegcetakoplanu było zgodne z zalecanym w ChPL Aspaveli® i proponowanym programem lekowym, a pacjenci wraz z wnioskowaną interwencją stosowali SOC.

W przypadku badań Noor i wsp. 2023 [42], Mohamed i wsp. 2025 [43] oraz Khankin i wsp. 2025 [45] nie podano informacji o dawkowaniu pegcetakoplanu, natomiast w badaniach DISCOVERY (APL2-201,

NCT03453619) [35]-[39] oraz Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41], przez część okresu leczenia dawkowanie nie było w pełni zgodne z rekomendowanym.

Zatem reprezentatywność ocenianej interwencji pod względem dawkowania oceniono jako bardzo wysoką w badaniach RCT, ze względu na wykorzystanie schematu dawkowania, który był zgodny z zalecanym w ChPL Aspaveli® i w proponowanym programem lekowym; reprezentatywność średnią/niejasną w badaniach o niższej wiarygodności.

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest bardzo duże, ze względu na bardzo wysoką reprezentatywność populacji i wysoką reprezentatywność interwencji w kluczowych badaniach RCT, stanowiących podstawę niniejszej analizy klinicznej.

W badaniu VALIANT [1]-[21] wykazano, że w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z aktywnym C3G lub pierwotnym IC-MPGN zastosowanie pegcetakoplanu dodanego do standardowej opieki w porównaniu z placebo stosowanego wraz ze standardową opieką wiąże się z istotną statystycznie i klinicznie redukcją proteinurii o 68,1%, całkowitą redukcją barwienia C3 u 71,4% pacjentów a także stabilizacją eGFR w czasie 26 tygodni terapii. Co istotne redukcja białkomoczu obserwowana była we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych w badaniu, w tym ze względu na wiek (nastolatki vs dorośli), stosowanie leków immunosupresyjnych (tak vs nie) czy też typ choroby (C3G vs IC-MPGN), wyjściowe nasilenia UPCr (< 3 g/g vs ≥ 3 g/g) czy status transplantacji nerek (bez transplantacji v po transplantacji). Ta triada wyników jest zgodna z zaleceniami konsensusu dotyczącymi oceny skuteczności leczenia C3G [75]. Znacznie większy odsetek uczestników w grupie leczonej wnioskowana interwencją, którzy osiągnęli kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek pokazuje, że zmniejszenie białkomoczu było spowodowane poprawą stanu nerek, a nie pogorszeniem ich funkcji. Redukcja białkomoczu ma znaczenie specyficzne dla rokowania i leczenia choroby. W szczególności 50% redukcja korelowała ze zmniejszeniem wskaźników niewydolności nerek (eGFR < 15), a ryzyko niewydolności nerek było o 85% niższe u pacjentów z białkomoczem $< 0,88$ g/g 12 miesięcy od diagnozy. Co ważne, znaczna część pacjentów w tym badaniu osiągnęła porównywalne wyniki dotyczące białkomoczu. Wczesny i szybki spadek eGFR wiąże się z większym prawdopodobieństwem niewydolności nerek, co sugeruje, że stabilizacja eGFR za pomocą pegcetakoplanu może prowadzić do lepszego rokowania [2], [76], [77].

Korzyści kliniczne wynikające z redukcji białkomoczu i stabilizacji eGFR są poparte dowodami mechanistycznymi, takimi jak obserwowane zmniejszenie intensywności barwienia kłębuszkowego C3c, charakterystyczne dla patofizjologii rozpatrywanych schorzeń. Zmniejszenie odkładania się C3c w

kłębuszkach nerkowych dowodzi, że pegcetakoplan działa modyfikująco na przebieg choroby, zapobiegając nadmiernej produkcji składników dopełniacza, które kumulują się w nerkach i prowadzą do stanu zapalnego oraz późniejszego pogorszenia czynności nerek. Przerywając ten proces patologiczny, zapobiega się postępowi choroby, jednocześnie umożliwiając usunięcie istniejących kłębuszkowych złogów C3c i przywrócenie funkcji nerek. Podsumowując, wszystkie powyższe dane dostarczają mocnych dowodów na skuteczność pegcetakoplanu w leczeniu C3G i pierwotnego IC-MPGN. Spójne wyniki wykazano również u uczestników, którzy początkowo zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, a następnie przeszli na niezamaskowane leczenie pegcetakoplanem po 26. tygodniu. Wyniki te wskazują, że uczestnicy przestawieni na terapię wnioskowaną interwencją doświadczyli takich samych korzyści klinicznych w zakresie zmniejszenia białkomoczu i stabilizacji eGFR, jak uczestnicy którzy początkowo zostali losowo przydzieleni i otrzymywali leczenie pegcetakoplanem od początku badania do 26. tygodnia. Powtórzenie tego efektu, choć w warunkach otwartego badania, dostarcza silnych dodatkowych dowodów na poparcie korzyści pegcetakoplanu w leczeniu C3G i pierwotnego IC-MPGN. Na uwagę załuguje również fakt, że pegcetakoplan nie wpływa negatywnie na jakość życia związaną ze zdrowiem, w zakresie zmęczenia ocenianego w skali FACIT-T jak również obciążenia chorobą nerek w skali KDQOL, w czasie 26 tygodni terapii. Odnotowano natomiast trend na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z placebo [2].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu randomizowanym II fazy o akronimie NOBLE [22]-[32], w którym u pacjentów z C3G lub IC-MPGN, z aktywną chorobą po przeszczepie nerki, 12-tygodniowe leczenie pegcetakoplanem spowodowało statystycznie istotną redukcję barwienia C3c w biopsji nerki; to zmniejszenie barwienia w immunofluorescencji zostało potwierdzone przez rozpuszczenie złogów w mikroskopie elektronowym. Zmiany te wystąpiły wraz ze zmniejszeniem aktywności histologicznej C3G, zmniejszeniem stężenia sC5b-9 w osoczu i zwiększeniem stężenia C3 w surowicy. Ponadto, u pacjentów z UPCr ≥ 1 g/g na początku leczenia, leczenie pegcetakoplanem spowodowało medianę 54,4% redukcji białkomoczu. Również w jednoramiennym badaniu DISCOVERY [35]-[39] wykazano, że w wyniku zastosowania pegcetakoplanu w kohorcie C3G średnia redukcja białkomoczu od wartości początkowej do 48. tygodnia wyniosła 50,9% w populacji ITT i 65,4% w populacji zgodnej z protokołem badania. Średnie stężenie albumin w surowicy uległo normalizacji, a średni eGFR był stabilny przez 48 tygodni. Średnie stężenie C3 w surowicy wzrosło 6-krotnie, a średnie stężenie rozpuszczalnego C5b-9 zmniejszyło się o 57,3% w 48. tygodniu terapii. Podobnie w badaniu obserwacyjnym Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41] i opisie przypadku Noor i wsp. 2023 [42], w których uczestniczyli pacjenci, którzy nie mogli się zakwalifikować do głównych badań klinicznych dla pegcetakoplanu, i którzy poddawani długotrwałym, wielokrotnym schematom leczenia immunosupresyjnego, obejmującym sterydy i mykofenolan mofetylu, bez istotnych rezultatów, wykazano znaczne korzyści z zastosowania wnioskowanej interwencji, przejawiające się redukcją białkomoczu, krwimoczem oraz stabilizacją lub poprawą eGFR.

Terapia pegcetakoplanem może potencjalnie prowadzić do możliwości redukcji intensywności lub nawet odstawienia części leków stosowanych jednocześnie w ramach standardowej opieki [49], co zmniejsza obciążenie pacjentów terapią i jednocześnie może obniżać koszty leczenia.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pegcetakoplanu w porównaniu z placebo z badania VALIANT [1]-[21], wraz z uzupełniającymi i długoterminowymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z całego programu rozwoju klinicznego w nefrologii [22]-[32], [35]-[39] oraz małych badań obserwacyjnych [40]-[41], [42], [43] potwierdzają stosowanie dobrą tolerancję wnioskowanej interwencji w leczeniu dorosłych i młodzieży z nawracającym C3G lub pierwotnym IC-MPGN, zarówno przed jak i po przebytym przeszczepie nerki. W badaniach randomizowanych [1]-[21], [22]-[32] wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla grup stosujących jak i niestosujących pegcetakoplanu były porównywalne, ponieważ odsetki uczestników z TEAE lub ciężkimi TEAE były podobne w obu grupach. Większość działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu jest aktualnie dobrze poznany, ponieważ lek ten jest również zarejestrowany i refundowany w Polsce w leczeniu innych schorzeń zależnych od dopełniacza, w tym nocnej napadowej hemoglobinurii.

Jak w przypadku innych terapii podawanych podskórnie, podczas terapii pegcetakoplanem obserwowano reakcje w miejscu podania; były one łagodne i nie były powodem przerwania terapii niemniej jednak należy zaznaczyć, że podskórna forma podania leku umożliwia pacjentom jego samodzielne podawanie w warunkach domowych, co wiąże się z poprawą komfortu życia [2]. W zidentyfikowanych dwóch badaniach obserwacyjnych pacjenci (w tym w wieku 12-17 lat) mogą bezpiecznie samodzielnie podawać sobie pegcetakoplan po minimalnym, zazwyczaj jednokrotnym przeszkoleniu [44], [45].

Potencjalnym, znanym problemem związanym z hamowaniem dopełniacza jest możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń bakteriami otoczkowymi [47]. We włączonych do analizy klinicznej badaniach ciężkie infekcje bakteriami otoczkowymi raportowano rzadko [2], [22] – w fazach RCT nie notowano ciężkich zakażeń spowodowanych bakteriami otoczkowymi, [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Zgodnie z zaleceniami odnoszącymi się do terapii wszystkimi inhibitorami dopełniacza, w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentom, przed przystąpieniem do terapii pegcetakoplanem wymagane jest wykonanie odpowiednich szczepień. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Aspaveli® [47] konieczne jest wykonanie szczepień

przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*; podobny wymóg uwzględniono w proponowanym programie lekowym [71].

Podsumowując, pegcetakoplan jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej i o korzystnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN. Zastosowanie analizowanej interwencji prowadzi do zahamowania szlaków dopełniacza i redukcji odkładania się złogów w nerkach, co przekłada się na redukcję nasilenia białkomoczu, krwimoczu oraz stabilizację lub poprawę eGFR, opóźniające progresję choroby do schyłkowej niewydolności nerek. Dzięki dogodnej, podskórnej formie podania pegcetakoplan może być stosowany w domu.

Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu jest korzystny - charakter i częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych są zgodne ze spodziewanymi podczas leczenia pacjentów cierpiących z powodu C3G i IC-MPGN.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, pegcetakoplan może stanowić istotny przełom terapeutyczny w leczeniu pacjentów z rozpatrywanej populacji.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

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

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

- niewielka liczba zrekrutowanych uczestników do włączonych badań, co wynika z bardzo rzadkiego charakteru rozpatrywanych wskazań;
- nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego (przeglądu systematycznego).

Ograniczenia badania VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21], [33]-[34]:

- wyniki z 26-tygodniowej fazy przedłużonej badania zostały opublikowane w formie prezentacji konferencyjnej.

Ograniczenia badania NOBLE [22]-[32]:

- brak zamaskowania w badaniu;
- w badaniu uwzględniono jedynie populację pacjentów po przeszczepie nerki;
- relatywnie krótki czas trwania fazy randomizowanej, wynoszący 12 tygodni, jednakże po tym czasie wszyscy pacjenci mieli możliwość stosowania pegcetakoplanu przez 40 tygodni;
- pomiędzy grupą badaną a kontrolną występowały wyjściowe dysproporcje w zakresie stosowanych jednocześnie terapii (w grupie kontrolnej żaden z pacjentów nie stosował ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów, leków antybakteryjnych, mykofenolanu mofetylu, inhibitorów kalcyneuryny czy leków blokujących układ renina-angiotensyna);
- głównym punktem końcowym w badaniu był surogat (odsetek pacjentów ze zmniejszeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c (zdefiniowanego, jako zmniejszenie OOM o ≥ 2 w stosunku do wartości wyjściowej) w biopsji nerki po 12 tygodniach leczenia pegcetakoplanem) niemniej jednak dodatkowo oceniano też punkty końcowe o dobrze udokumentowanym związku z progresją choroby nerek tj. nasilenie białkomoczu, krwimoczu czy eGFR.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

- badanie DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [35]-[39]:
 - badanie jednoramienne, II fazy;

- do badania rekrutowano szeroką populację pacjentów z glomerulopatiami zależnymi od dopełniacza, niemniej jednak przedstawiono osobne wyniki w subpopulacji z C3G;
- dawkowanie pegcetakoplanu częściowo zgodne z zarejestrowanym tj. przez pierwsze 24 tygodnie 360 mg 1x dziennie, po czym pacjenci mogli przejść na schemat dawkowania 1080 mg 2x w tygodniu (zgodny z rekomendowanym);
- Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]:
 - badanie jednoramienne, retrospektywne, w którym uczestniczyło tylko 5 pacjentów;
 - pacjenci nie mogli uczestniczyć w badaniu VALIANT z różnych przyczyn, w tym 2 ze względu na zbyt niski wiek (<12 lat) lub zbyt niski eGFR (<30 ml/min/1,73 m²);
 - dawkowanie zgodne z zarejestrowanym tylko w pierwszym miesiącu terapii, następnie pegcetakoplan stosowano tylko 1x w tygodniu;
- Noor i wsp. 2023 [42]:
 - opis pojedynczego przypadku;
 - badanie opisane na podstawie abstraktu;
 - nie podano dawkowania pegcetakoplanu, ale z uwagi na fakt, że pacjentka uczestniczyła w programie charytatywnego dostępu, można wyciągnąć wniosek, że dawkowanie było zgodne z wnioskowanym;
 - pacjentka w momencie rozpoczęcia terapii pegcetakoplanem miała wyjściowo bardzo niski eGFR (22 ml/min/1,73 m²);
- Mohamed i wsp. 2025 [43]:
 - opis pojedynczego przypadku;
 - badanie opisane na podstawie abstraktu;
 - nie podano dawkowania pegcetakoplanu, ale z uwagi na fakt, że pacjentka uczestniczyła w programie wczesnego dostępu (EAP), można wyciągnąć wniosek, że dawkowanie było zgodne z wnioskowanym;
 - krótki okres leczenia/obserwacji – 6 tygodni;
- Akutek i wsp. 2025 [44]:
 - badanie jednoramienne, opisane na podstawie abstraktu;
 - w badaniu skupiono się głównie na aspektach związanych z samodzielnym podawaniem leku przez pacjentów po przeszkoleniu;
- Khankin i wsp. 2025 [45]:
 - badanie jednoramienne, opisane na podstawie abstraktu;
 - w badaniu skupiono się głównie na aspektach związanych z podawaniem leku przez pacjentów - nastolatków w wieku 12-17 lat, z chorobami przewlekłymi, reprezentującymi C3G lub IC-MPGN (sformułowanie kryteriów włączenia budzi niepewność czy pacjenci faktycznie mieli wnioskowane wskazanie) - po przeszkoleniu;
 - brak charakterystyki wyjściowej pacjentów;

- nie podano dawkowania pegcetakoplanu, ale z uwagi na fakt, że pacjenci uczestniczyli w szkoleniu z podawania leku, można wyciągnąć wniosek, że dawkowanie było zapewne zgodne z wnioskowanym;
- Guzman i wsp. 2025 [49] – opis pojedynczego przypadku 9-letniego chłopca leczonego pegcetakoplanem – uwzględniony jedynie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, z uwagi na zbyt niski wiek pacjenta.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

I. Pegcetakoplan to lek o unikalnym mechanizmie działania, celującym w patofizjologiczne mechanizmy prowadzące do wystąpienia rozpatrywanych jednostek chorobowych – jest inhibitorem składowej C3 w układzie dopełniacza, co zapewnia skuteczną kontrolę nadmiernej aktywacji C3 – kluczowego czynnika patogennego w C3G oraz pierwotnym IC-MPGN. Działa na trzech poziomach kaskady dopełniacza, hamując aktywację inicjowaną przez wszystkie (klasyczne, lektynowe i alternatywne) szlaki (drogi) dopełniacza, które napędzają reakcję zapalną i uszkodzenie nerek.

II. Pegcetakoplan:

- jest pierwszym lekiem zarejestrowanym przez EMA specyficznie w terapii pierwotnego IC-MPGN;
- jest jedynym inhibitorem dopełniacza, który wykazał zdolność do usuwania złogów C3;
- jest podawany podskórnie dwa razy w tygodniu, łatwy do samodzielnego podania w domu za pomocą pompy infuzyjnej z systemem strzykawkowym, co może poprawić jakość życia pacjentów i zmniejszyć obciążenie związane z wizytami w placówkach służby zdrowia.

III. Wyniki zidentyfikowanych badań II i III fazy a także badań obserwacyjnych wskazują, że leczenie pegcetakoplanem wiąże się z istotnymi statystycznie i klinicznie korzyściami u dorosłych i młodzieży z C3G lub pierwotnym IC-MPGN, z aktywną chorobą w nerkach natywnych bądź z nawrotem choroby w nerce przeszczepionej. Korzyści te, w połączeniu z dowodami wskazującymi na zmniejszone odkładanie się C3c w kłębuszkach nerkowych dowodzą, że pegcetakoplan wywiera działanie modyfikujące przebieg choroby, zapobiegając jej progresji (poprzez trwałe zmniejszenie nasilenia białkomoczu, krwimoczu i co najmniej stabilizację eGFR), pozwalając pacjentom na dłuższe zachowanie czynności nerek. Spójne i silne efekty leczenia pegcetakoplanem utrzymywały się długoterminowo i były niezależne od wieku pacjentów, jednostki chorobowej (C3G czy IC-MPGN), stosowania leków immunosupresyjnych a także niezależnie od statusu transplantacyjnego nerki, tj. również u pacjentów po przeszczepie nerki, zapewniając opcję kliniczną dla pacjentów z wysokim obciążeniem nawrotami choroby. Opóźniając progresję choroby i minimalizując potrzebę kosztownych interwencji (takich jak dializa i powtarzające się przeszczepy nerek), pegcetakoplan może przyczyniać się do redukcji długoterminowych kosztów opieki zdrowotnej.

IV. Ocena bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu u pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN, jak również z innymi schorzeniami zależnymi od dopełniacza, wskazuje na dobrze poznany, akceptowany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Ogólny charakter i częstość poszczególnych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były typowe dla podania podskórnego leku, profilu bezpieczeństwa po leczeniu inhibitorami dopełniacza jak również wynikająca z rozpatrywanego wskazania. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków

ostrożności zaleconych w ChPL Aspaveli®, w tym wykonanie szczepień przeciwko bakteriom otoczkowym, oraz informowanie i monitorowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu. Co istotne, stosowanie pegcetakoplanu cechuje się z niskim wskaźnikiem przerwania terapii (<2%) a tolerancja leku w populacji młodzieży (12–17 lat) jest porównywalna do profilu obserwowanego u dorosłych.

Podsumowując, pegcetakoplan, będący inhibitorem składowej C3 dopełniacza, jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 12 lat z C3G lub pierwotnym IC-MPGN. W przeciwieństwie do dotychczas stosowanej opieki wspomagającej, wnioskowana interwencja posiada unikalny mechanizm działania, celujący w patofizjologiczne mechanizmy prowadzące do wystąpienia rozpatrywanych jednostek chorobowych. Mianowicie, pegcetakoplan wpływając na kaskadę aktywacji dopełniacza powoduje zahamowanie odkładania się złogów C3c w nerkach, trwale redukując nasilenie białkomoczu, krwimoczu a także stabilizuje lub poprawia eGFR, co wskazuje na możliwość zachowania czynności nerek i zahamowania progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej obciążających dializ lub przeszczepu.

Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu jest ogólnie korzystny, a charakter i częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych zgodny z przewidywanymi po leczeniu inhibitorami dopełniacza oraz produktami leczniczymi podawanymi podskórnym. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, refundacja pegcetakoplanu pozwoli na dostęp w Polsce do jedynej terapii ukierunkowanej na mechanizm patofizjologiczny choroby.

12. BIBLIOGRAFIA

Badania pierwotne włączone

Badanie RCT III fazy VALIANT (APL2-C3G-310)

- [1] Nester C, Bomback A, Iraola MAGA i wsp. VALIANT: Randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial of pegcetacoplan for patients with native or posttransplant recurrent C3G or primary IC-MPGN. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2025 54:2 (44-45).
- [2] Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G i wsp. Phase 3 trial of pegcetacoplan in C3G and IC-MPGN in adults and adolescents. *New England Journal of Medicine*, in press [dane otrzymane od Zamawiającego – draft publikacji przyjętej do druku]
- [3] Apellis. PEGCETACOPLAN (APL-2) APL2-C3G-310 A PHASE 3, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLINDED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PEGCETACOPLAN IN PATIENTS WITH C3 GLOMERULOPATHY OR IMMUNE-COMPLEX MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS. Trial Protocol Amendment 4, 25 April 2024. [dane poufne, otrzymane od Zamawiającego]
- [4] Nester C, Bomback A, Iraola MAGA i wsp. VALIANT: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo (PBO)-Controlled, Phase 3 Trial of Pegcetacoplan for Patients with Native or Post-transplant Recurrent Glomerulopathy (C3G) or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN). *Journal of the American Society of Nephrology* 35(10S):10.1681/ASN.2024qdwvz5bg, October 2024.
https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2024/10001/valiant__a_randomized,_multicenter,_double_blind,.313.aspx
<https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2024/program-abstract.aspx?controlId=4176360>
- [5] Vivarelli M, Ariceta G, Borovitz Y i wsp. Pegcetacoplan for adolescents with complement 3 glomerulopathy or primary immune complex-membranoproliferative glomerulonephritis: VALIANT phase 3 double-blind placebo-controlled trial subgroup analysis. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2025 54:2 (54-55).
- [6] Nester CM, Bomback AS, Ariceta Iraola MG i wsp. Pegcetacoplan for 52 Weeks Maintains Proteinuria Reduction Regardless of Immunosuppressant Use or Nephrotic-Range Proteinuria at Baseline: VALIANT Subgroup Analysis. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2025/program-abstract.aspx?controlId=4349110>
- [7] Greenbaum LA, Nester CM, Ariceta Iraola MG i wsp. Pegcetacoplan for 52 Weeks Maintains Proteinuria Reduction and eGFR Stabilization in Pediatric Patients: Phase 3 VALIANT Subgroup Analysis. www.asn-online.org/education/kidneyweek/2025/program-abstract.aspx?controlId=4347442
- [8] Nester C, Fakhouri C, Gale DP i wsp. Pegcetacoplan for 52 Weeks Results in Sustained Proteinuria Reduction to Remission (≤ 0.5 g/g) and Normalization (≤ 0.2 g/g): Phase 3 VALIANT Trial. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2025/program-abstract.aspx?controlId=4349721>
- [9] Vivarelli M, Dixon BP, Fakhouri F i wsp. PHASE 3, RANDOMIZED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PEGCETACOPLAN IN TREATMENT OF C3G OR IC-MPGN. *Pediatric Nephrology* 2022 37:11 (2946-2947) .
- [10] Remuzzi G, Dixon B, Fakhouri F i wsp. POS-048 PHASE 3, RANDOMIZED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PEGCETACOPLAN IN TREATMENT OF C3G OR IC-MPGN. *Kidney International Reports* 2022 7:6 Supplement (S459-)
- [11] Fakhouri F, Dixon B, Pickering M i wsp. Phase 3, randomized, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in treatment of C3G or IC-MPGN. *Swiss Medical Weekly* 2021 151:SUPPL 256 (33S-)
- [12] Dixon B, Pickering M, Fakhouri F I wsp. Phase 3, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Treatment of C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune Complete Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN). 2023 <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2023/program-abstract.aspx?controlId=3965006>
- [13] Pickering M, Dixon B, Fakhouri F I wsp. Phase 3, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Treatment of C3G or IC-MPGN. 2021 <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2021/program-abstract.aspx?controlId=3625510>
- [14] Li L, Pickering M, Dixon B I wsp. A Phase 3, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of

Pegcetacoplan in Treatment of Complement 3 Glomerulopathy or Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. 2022 <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2022/program-abstract.aspx?controlId=3790609>

- [15] Vivarelli M, Ariceta G, Borovitz Y i wsp. Targeted treatment with pegcetacoplan for adolescents with C3G or primary (idiopathic) IC-MPGN in the VALIANT phase 3 trial. *Immunobiology*, **2025**, 230(4).
- [16] Nester CM, Bomback AS, Ariceta G i wsp. VALIANT: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of pegcetacoplan for patients with native or post-transplant recurrent C3G or primary (idiopathic) IC-MPGN. *Immunobiology*, **2025**, 230(4).
- [17] Fakhouri F, Ariceta G, Bomback AS i wsp. Pegcetacoplan for C3G and primary (idiopathic) IC-MPGN: 52-week results from the phase 3 VALIANT trial show sustained efficacy. 62nd ERA Congress. Wiedeń, czerwiec 2025. (data on file)
- [18] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05067127>
- [19] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003767-25/DE>
- [20] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003767-25-BE>
- [21] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55956>

Badanie RCT II fazy o akronimie NOBLE, posttransplant

- [22] Bomback AS, Daina E, Remuzzi G i wsp. Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Kidney Transplant Recipients With Recurrent Complement 3 Glomerulopathy or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. 2024;10(1):87-98.
- [23] Bomback A, Daina E, Kanellis J i wsp. Efficacy of 12-week pegcetacoplan in kidney transplant recipients with recurrent C3 glomerulopathy (C3G) or immune complex membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN). *Transplantation* 2024 108:9 Supplement (412-). <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2023/program-abstract.aspx?controlId=3941503>
- [24] Fakhouri F, Bomback A, Kavanagh D i wsp. Pegcetacoplan for post-transplant recurrent C3 glomerulopathy or immune complex membranoproliferative glomerulonephritis in NOBLE: 12-week evolution. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2024 39 Supplement 1 (i727-i728)
- [25] Quintana-Gallardo L, Bomback A, Daina E i wsp. WCN24-683 EFFICACY OF 12-WEEK PEGCETACOPLAN IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH RECURRENT C3 GLOMERULOPATHY (C3G) OR IMMUNE COMPLEX MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS (IC-MPGN). *Kidney International Reports* 2024 9:4 Supplement (S138-S139).
- [26] Java A, Bomback AS, Kavanagh D i wsp. Pegcetacoplan for Post-transplant Recurrent C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN) in NOBLE: 52-Week Patient Evolution. *Journal of the American Society of Nephrology* 2024 35 (1080-) <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2024/program-abstract.aspx?controlId=4125014>
- [27] Bomback AS, Daina E, Kanellis J i wsp. Efficacy of 12-Week Pegcetacoplan in Kidney Transplant Recipients with Recurrent C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN). *Journal of the American Society of Nephrology* 2023 34 (987-).
- [28] Palakow N, Pickering M, Dixon B i wsp. POS-047 PHASE 2 STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF PEGCETACOPLAN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTTRANSPLANT RECURRENCE OF C3G OR IC MPGN. *Kidney International Reports* 2022 7:6 Supplement (S458-S459)
- [29] Fakhouri F, Walker P, Dixon B i wsp. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in the treatment of patients with posttransplant recurrence of C3G or IC-MPGN. *Swiss Medical Weekly* 2021; 151:SUPPL 256 (28S) <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2021/program-abstract.aspx?controlId=3616530>
- [30] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04572854>
- [31] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002637-15-G>
- [32] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52109>

Wyniki z badania NOBLE I VAIANT dla pacjentów po transplantacji

- [33] Bomback A, Kavanagh D, Zecher D i wsp. Pegcetacoplan for Posttransplant Patients with Complement 3 Glomerulopathy or Primary (Idiopathic) Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. American Journal of Transplantation 2025 25:8 Supplement 1 (S54-) .
- [34] Bomback A.S., Kavanagh D., Zecher D i wsp. PEGCETACOPLAN for POSTTRANSPLANT PATIENTS with COMPLEMENT 3 GLOMERULOPATHY or PRIMARY (IDIOPATHIC) IMMUNE-COMPLEX MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS. Pediatric Transplantation 2025 29 Supplement 1

Badanie jednoramienne, II fazy DISCOVERY (APL2-201), jest subpopulacją z C3G

- [35] Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L i wsp. Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. Kidney Int Rep. 2023 Aug 25;8(11):2284-2293.
- [36] Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L i wsp. C3 inhibition with pegcetacoplan targets the underlying disease process of C3 glomerulopathy (C3G) and improves proteinuria. Journal of the American Society of Nephrology 2020 31 (577-)
- [37] Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L i wsp. C3 inhibition with APL-2 targets the underlying disease process of c3g complement hyperactivity and improves proteinuria. Journal of the American Society of Nephrology 2019 30 (676-)
- [38] Dixon B, Greenbaum L, Huang L i wsp. C3 Inhibition with Pegcetacoplan Targets the Underlying Disease Process of C3 Glomerulopathy (C3G) and Improves Proteinuria. 2020 <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-abstract.aspx?controlId=3439464>
- [39] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03453619>

Badanie retrospektywne, pacjenci pediatryczni, N=5, the median age at treatment initiation were 12.5 years

- [40] Mancuso MC, Cugno M, Griffini S i wsp. Efficacy of complement inhibition with pegcetacoplan in children with C3 glomerulopathy. Pediatr Nephrol. 2025;40(6):1959-1963.
- [41] Mancuso MC, Mastrangelo A, Dato L i wsp. Efficacy of Pegcetacoplan in Children with C3 Glomerulopathy. Journal of the American Society of Nephrology 2024 35 (1080-1081). <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2024/program-abstract.aspx?controlId=4130823>

Pozostałe badania

- [42] Noor S, Mathew RO, Pour AA i wsp. Compassionate Use of Pegcetacoplan in a Patient with C3 Glomerulopathy: A Case Report. Journal of the American Society of Nephrology 2023 34 (291-292). <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2023/program-abstract.aspx?controlId=3946534>
- [43] Mohamed M, Velez JC. A Case of Complete Remission Rapidly Achieved with Pegcetacoplan in Mycophenolate-Prednisone-Resistant C3 Glomerulonephritis. 2025 <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2025/program-abstract.aspx?controlId=4347456>
- [44] Akutek M, Coppock G, Bleicher M i wsp. Pegcetacoplan Subcutaneous Infusion: Early Access and Patient Training. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2025/program-abstract.aspx?controlId=4353185>
- [45] Khankin E, Mehta C, Clemons C. Human Factors Validation of a Pegcetacoplan On-Body Injector Demonstrates Ease of Use by Adolescents with C3 Glomerulopathy/Primary Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2025/program-abstract.aspx?controlId=4353372>

Przeglądy systematyczne włączone -

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

- [46] EPAR streszczenie https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/aspaveli-epar-medicine-overview_pl.pdf
- [47] ChPL https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_pl.pdf
- [48] FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215014s011bl.pdf

- [49] Guzman GL, Perry KW. Pegcetacoplan for the Treatment of Paediatric C3 Glomerulonephritis: A Case Report. Nephrology (Carlton). 2025 Feb;30(2):e70001.

Badania w toku

Badanie LTE VALE (APL2-C3G-314)

- [50] Nester CM, Iraola MGA, Mukherjee A i wsp. Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Patients with C3 Glomerulopathy or Primary Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis: The Long-Term VALE Extension Study. Journal of the American Society of Nephrology 2024 35 (1080-) <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2024/program-abstract.aspx?controlId=4128302>
- [51] Khankin E, Nester C, Ariceta Iraola I wsp. Pegcetacoplan for Adolescents and Adults with C3 Glomerulopathy or Primary Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis: Enrollment Status of the VALE Extension. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2025/program-abstract.aspx?controlId=4384054>
- [52] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05809531>
- [53] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002833-33-CZ>
- [54] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-002833-33/ES>
- [55] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504625-39-00>

EAP (APL2-C3G-801)

- [56] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04729062>

Referencje wykluczone

Opracowanie wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym

- [57] Yu S, Sun J. A review of progress on complement and primary membranous nephropathy. Medicine (Baltimore). 2024 Jul 19;103(29):e38990.
- [58] Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Sevillano AM i wsp. Targeting complement in IgA nephropathy. Clin Kidney J. 2023;16(Suppl 2):ii28-ii39.
- [59] Gentile M, Manenti L. Targeted Complement Treatments in Glomerulopathies: A Comprehensive Review. Journal of Clinical Medicine 2025 14:3 Article Number 702
- [60] Emma F, John P. Anticomplement Therapies for C3 Glomerulopathy and Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis Recurrence - A Dawn of New Hope. Kidney International Reports 2025 10:1 (7-9)

Badanie w toku, brak danych czy uczestniczyli w nim pacjenci z rozpatrywanej populacji

- [61] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07020832>
- Nieodpowiedni komparator, ocena wyłącznie trzyczłonowych pnnatów końcowych
- [62] Kruger K, Carmen A, Shao D i wsp. Complement biomarker responses to factor B and C3 inhibition in C3 glomerulopathy. Immunobiology 2025 230:4 Article Number 153012
- Nieodpowiedni wiek (11 lat), brak oceny bezpieczeństwa terapii
- [63] Alrasheed RS. Double Renal Pathology with Favorable Response to Pegcetacoplan in a Pediatric Patient: A Case Report. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2025/program-abstract.aspx?controlId=4347525>

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [64] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (listopad 2025).
- [65] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (listopad 2025).
- [66] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [67] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka

- spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (listopad 2025)
- [68] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [69] Analiza Problemu Decyzyjnego dla pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [70] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [71] Proponowany program lekowy „LECZENIE GLOMERULOPATII C3 (C3G) LUB PIERWOTNEGO KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA BŁONIASTO-ROZPLEMOWEGO NEREK WYWOŁANEGO KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)”.
- [72] Caravaca-Fontán F, Toledo-Rojas R, Huerta A i wsp. Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. Kidney International Reports 2025, 10(4), 1223-1236. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12034854/>
- [73] Bomback AS, Charu V, Fakhouri F. Challenges in the Diagnosis and Management of Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and Complement 3 Glomerulopathy. Kidney International Reports 2025, 10 (1): 17-28. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11725974/>
- [74] Java A, Fuller L. Establishing the Future Direction of Clinical Outcomes in C3 Glomerulopathy: Perspectives From a Patient and a Physician. Kidney Medicine 2025, 7, 100928.
- [75] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work, G., KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int, 2021. 100(4S): S1-S276. [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00562-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext)
- [76] Sherry Masoud, Katie Wong, David Pitcher i wsp. Quantifying association of early proteinuria and eGFR changes with long-term kidney failure hazard in C3G and IC-MPGN. <https://doi.org/10.1101/2024.02.03.24301605>
- [77] Caravaca-Fontan F, Diaz-Encarnacion M, Cabello V I i wsp. Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant 2022, 37L 1270-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779754/>
- [78] Bomback AS, Charu V, Fakhouri F. Challenges in the Diagnosis and Management of Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and Complement 3 Glomerulopathy. Kidney International Reports 2025, 10 (1): 17-28.
- [79] Kovala M, Seppälä M, Räisänen-Sokolowski A i wsp. Diagnostic and Prognostic Comparison of Immune-Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. Cells 2023, 12, 712.
- [80] Stompór T, Hruby Z, Dziemianko I i wsp. Błoniastorozplelowo uszkodzenie kłębuszków nerkowych (mezangialno-włośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek) <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.3.1.5>.
- [81] Ayehu G, Atari M; Hassanein M; Jhaveri KD. C3 Glomerulopathy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609090/>
- [82] Francesco E, Priyadarshini J. Anticomplement Therapies for C3 Glomerulopathy and Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis Recurrence - A Dawn of New Hope. Kidney Int Rep (2025) 10, 7–9.
- [83] Błoniastorozplelowo kłębuszkowe zapalenie nerek. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.181.49.6>.
- [84] Caravaca-Fontán F, Toledo-Rojas R, Huerta A i wsp. Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. Kidney International Reports 2025, 10(4), 1223-1236.
- [85] Orphanet <https://www.orpha.net/en/disease/detail/329918>
- [86] Orphanet <https://www.orpha.net/en/disease/detail/329903>
- [87] Laurens W, Deleersnijder D, Dendooven A i wsp. Epidemiology of native kidney disease in Flanders: results from the FCGG kidney biopsy registry. Clin Kidney J, 2022. 15(7): 1361-1372.

- [88] O'Keeffe H, Storrar J, Chethana Ramakrishna C i wsp. Membranoproliferative Glomerulonephritis over 20 Years at a Tertiary Referral Center in the UK. *Glomerular Dis*, 2024. 4(1): p. 159-166.
- [89] Caravaca-Fontan F, Caverio T, Diaz-Encarnacion M i wsp. Clinical Profiles and Patterns of Kidney Disease Progression in C3 Glomerulopathy. *Kidney360*, 2023. 4(5): 659-672.
- [90] Pana N, Stefan G, Stancu S i wsp. Clinicopathological Characteristics and Disease Chronicity in Glomerular Diseases: A Decade-Long Study at Romania's Largest Kidney Biopsy Reference Center. *Biomedicines*, 2024. 12(6).
- [91] Perkowska-Ptasinska A, Deborska-Materkowska D, Bartczak A i wsp. Clinicopathologic correlations of renal pathology in adult population of Poland. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32: ii209–ii218.
- [92] Uchwała NR 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich https://monitorpolski.gov.pl/M2021000088301.pdf#xd_co_f=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdjLWE4ZTgtZDNkODhjOWFiOTZi~ (listopad 2025)
- [93] Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141> (listopad 2025)
- [94] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze. Ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Farmakoterapia* 22; 312(251).
- [95] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142015dgl,6370.html>

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Uzasadnienie wyboru odpowiedniego komparatora dla pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu [69].	33
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN.	37
Tabela 3. Podsumowanie metodyki badania o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21].	40
Tabela 4. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiana UPCR po 26 tygodniach terapii – główny punkt końcowy.	43
Tabela 5. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiana UPCR po 26 tygodniach terapii – główny punkt końcowy w subpopulacjach pacjentów [2].	43
Tabela 6. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – pacjenci, którzy osiągnęli poszczególne założenia odnośnie stanu nerek.	44
Tabela 7. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany w indeksie histologicznym C3G.	45
Tabela 8. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany w intensywności barwienia C3c.	46
Tabela 9. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany w funkcji nerek.	46
Tabela 10. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany parametrów związanych z układem dopełniacza.	47
Tabela 11. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – zmiany w jakości życia związanej ze zdrowiem.	48
Tabela 12. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN w subpopulacji nastolatków – zmiana UPCR po 26 tygodniach terapii – główny punkt końcowy.	49
Tabela 13. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, w otwartej fazie przedłużonej.	51
Tabela 14. Porównanie bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – ogólny profil bezpieczeństwa.	53
Tabela 15. Porównanie bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC względem placebo+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.	54
Tabela 16. Bezpieczeństwo pegcetakoplanu w populacji stosującej pegcetakoplan+SOC w fazie randomizowanej+przedłużonej oraz w subpopulacji stosującej placebo+SOC w fazie randomizowanej a następnie pegcetakoplan+SOC w fazie przedłużonej – ogólny profil bezpieczeństwa.	57
Tabela 17. Bezpieczeństwo pegcetakoplanu w populacji stosującej pegcetakoplan+SOC w fazie randomizowanej+przedłużonej oraz w subpopulacji stosującej placebo+SOC w fazie randomizowanej a następnie pegcetakoplan+SOC w fazie przedłużonej – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.	58
Tabela 18. Podsumowanie metodyki badania o akronimie NOBLE [22]-[32].	60
Tabela 19. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki - pacjenci ze zmniejszeniem intensywności barwienia immunofluorescencyjnego C3c w biopsji nerki po 12 tygodniach leczenia – główny punkt końcowy.	61
Tabela 20. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – zmiany w indeksie histologicznym C3G.	62

Tabela 21. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – punkty końcowe związane z białkomocem.	64
Tabela 22. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – punkty końcowe związane z filtracją kłębuszkową i funkcją nerek.....	65
Tabela 23. Porównanie skuteczności klinicznej pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, związane z układem dopełniacza.	66
Tabela 24. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – pacjenci ze zmniejszeniem intensywności barwienia immunofluorescencyjnego C3c w biopsji nerki po 52 tygodniach badania – faza przedłużona.	68
Tabela 25. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – punkty końcowe związane z filtracją kłębuszkową i funkcją nerek po 52 tygodniach – faza przedłużona.....	68
Tabela 26. Porównanie bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – ogólny profil bezpieczeństwa.....	69
Tabela 27. Porównanie bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC względem samej SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w zależności od lokalizacji zmian.	71
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – ogólny profil bezpieczeństwa w fazie przedłużonej (do 52 tygodnia badania).....	75
Tabela 29. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu+SOC, w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN, po przeszczepie nerki – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w zależności od klasy organów i preferowanego terminu, w fazie przedłużonej (do 52 tygodnia badania).....	76
Tabela 30. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i/lub IC-MPGN w badaniach o niższej wiarygodności.	79
Tabela 31. Bezpieczeństwo stosowania pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i/lub IC-MPGN w badaniach o niższej wiarygodności.	81
Tabela 32. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z C3G i/lub IC-MPGN.	110
Tabela 33. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN (data ostatniego wyszukiwania: 18.11.2025 roku).	111
Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych.....	112
Tabela 35. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	116
Tabela 36. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN.	118
Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[22], na podstawie danych z referencji [2] i [19].....	129
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [23]-[33].....	130
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji z C3G włączonej do badania o akronimie DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [36]-[40].	132
Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Mancuso i wsp. 2025 [41]-[42].	133
Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentki z badania Noor i wsp. 2023 [43].	134
Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z badania Mohamed i wsp. 2025 [44].....	134
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Akutek i wsp. 2025 [45].	135

Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z badania Guzman i wsp. 2025 [51] (przed rozpoczęciem terapii pegcetakoplanem).....	135
Tabela 45. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN.....	136
Tabela 46. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G, po 48 tygodniach terapii - białkomocz [36], [37], [39], [40].....	136
Tabela 47. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G, po 48 tygodniach terapii – pacjenci z odpowiedzią w zakresie redukcji białkomoczu [36].....	137
Tabela 48. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G, po 48 tygodniach terapii – dodatkowe punktu końcowe z zakresu skuteczności i farmakodynamiczne punktu końcowe [36].....	138
Tabela 49. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G, pomiędzy 48 a 168 tygodniem terapii [40]...	139
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i w populacji ogólnej, w czasie 48 tygodniach terapii [36].....	140
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i w populacji ogólnej, w czasie 168 tygodni terapii [40].....	142
Tabela 52. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu u pacjentów z badania Mancuso i wsp. 2025 [42].....	145
Tabela 53. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania pegcetakoplanu na podstawie badań klinicznych ¹ i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu [48].....	148
Tabela 55. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pegcetakoplanu u pacjentów z C3G lub IC-MPGN.	160
Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[22]	166
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [23]-[33].	166
Tabela 58. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.....	168
Tabela 59. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	169
Tabela 60. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	169
Tabela 61. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [68].	170
Tabela 62. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[72].	170
Tabela 63. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	173
Tabela 64. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE	174
Tabela 65. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	174

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) stosowanego w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN.....	114
--	-----

Spis figur

Figura 1. Zmiana UPCR względem wartości wyjściowych w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN uczestniczących w fazie randomizowanej i otwartej, przedłużonej badania VALIANT [17].	51
Figura 2. Zmiana eGFR względem wartości wyjściowych w populacji pacjentów z C3G oraz IC-MPGN uczestniczących w fazie randomizowanej i otwartej, przedłużonej badania VALIANT [17].	52

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan, 1080 mg, roztwór do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplelowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [64] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 w sprawie minimalnych wymagań [67]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [REDACTED] ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi. Stopień zgodności między analitykami wynosił 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.11.2025 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) stosowanego w leczeniu C3G lub IC-MPGN.

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

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do stosowanych wcześniej terapii – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 32. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z C3G i/lub IC-MPGN.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>C3 glomerulopathy OR C3G OR C3 glomerulonephritis OR C3GN OR DDD OR Dense deposit disease OR glomerulopathy OR glomerulonephritis OR Complement 3 Glomerulopathy OR C3G-1 Complement 3 Glomerulopathy 1 OR MPGN II with Complement Factor H Deficiency OR C3G1 C3 glomerulopathy 1 OR CFH Deficiency OR Complement 3 Glomerulonephritis OR Immune Complex-mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis OR IC Membranoproliferative Glomerulonephritis OR IC-MPGN OR Membranoproliferative Glomerulonephritis OR Complement-Mediated Glomerular Diseases OR Complement-Mediated Glomerular Disease</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – pegcetakoplan (produkt leczniczy Aspaveli®)	<i>Aspaveli OR Empaveli OR pegcetacoplan OR APL2 OR APL 2 OR APL-2</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator)	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do komparatora – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka - opracowania [badania] wtórne i pierwotne	<i>Baza PubMed: nie stosowano dodatkowych filtrów z uwagi na niewielką liczbę wyników wyszukiwania Baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim Baza Cochrane: nie stosowano dodatkowych filtrów z uwagi na niewielką liczbę wyników wyszukiwania</i>
AND	

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniastorozplwowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 33. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN (data ostatniego wyszukiwania: 18.11.2025 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny				
#1	<i>C3 glomerulopathy OR C3G OR C3 glomerulonephritis OR C3GN OR DDD OR Dense deposit disease OR glomerulopathy OR glomerulonephritis OR Complement 3 Glomerulopathy OR C3G-1 Complement 3 Glomerulopathy 1 OR MPGN II with Complement Factor H Deficiency OR C3G1 C3 glomerulopathy 1 OR CFH Deficiency OR Complement 3 Glomerulonephritis</i> ^{1, 3} <i>c3 AND glomerulopathy OR c3g OR (c3 AND glomerulonephritis) OR c3gn OR ddd OR (dense AND deposit AND disease) OR glomerulopathy OR glomerulonephritis OR (complement AND 3 AND glomerulopathy) OR ('c3g 1' AND complement AND 3 AND glomerulopathy AND 1) OR (mpgn AND ii AND with AND complement AND factor AND h AND deficiency) OR (c3g1 AND c3 AND glomerulopathy AND 1) OR (cfh AND deficiency) OR (complement AND 3 AND glomerulonephritis)</i> ² [all fields]	79 023	108 715	3 035
#2	<i>Immune Complex-mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis OR IC Membranoproliferative Glomerulonephritis OR IC-MPGN OR Membranoproliferative Glomerulonephritis OR Complement-Mediated Glomerular Diseases OR Complement-Mediated Glomerular Disease</i> ^{1, 3} <i>immune AND 'complex mediated' AND membranoproliferative AND glomerulonephritis OR (ic AND membranoproliferative AND glomerulonephritis) OR 'ic mpgn' OR (membranoproliferative AND glomerulonephritis) OR ('complement mediated' AND glomerular AND diseases) OR ('complement mediated' AND glomerular AND disease)</i> ² [all fields]	4 928	8 244	121
#3	#1 OR #2	79 018	108 855	3040
Interwencja wnioskowana				
#4	<i>Aspaveli OR Empaveli OR pegcetacoplan</i> ^{1, 3} <i>'aspaveli'/exp OR aspaveli OR 'empaveli'/exp OR empaveli OR 'pegcetacoplan'/exp OR pegcetacoplan</i> ² [broad search]	265	847	202
#5	<i>APL2 OR (APL AND 2) OR APL-2</i> ^{1, 3} <i>apl2 OR (apl AND 2) OR 'apl 2'</i> ² [all fields]	338	18 646	626
#6	#4 OR #5	339	19 371	804
Problem zdrowotny + interwencja				
#7	#3 AND #6	18	152	26
#8	#7*	18	74	26
#9	#8^	18	73	-

*Zastosowane filtry w bazie: Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim,
^język: English, Polish.

Podsumowanie: Zidentyfikowano kilka badań pierwotnych, w tym między innymi randomizowane badanie rejestracyjne III fazy o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21] uwzględniające porównanie pegcetakoplanu (stosowanego wraz z najlepszą opieką) względem placebo (stosowanego wraz z najlepszą opieką), w populacji pacjentów w wieku od 12 lat, z C3G lub pierwotnym IC-MPGN.

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

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) stosowanego w leczeniu pacjentów z pierwotną C3G lub IC-MPGN. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: *European Renal Association* (ERA) oraz *American Society of Nephrology* (ASN), a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w dodatkowych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN (data ostatniego wyszukiwania: 18.11.2025 roku).

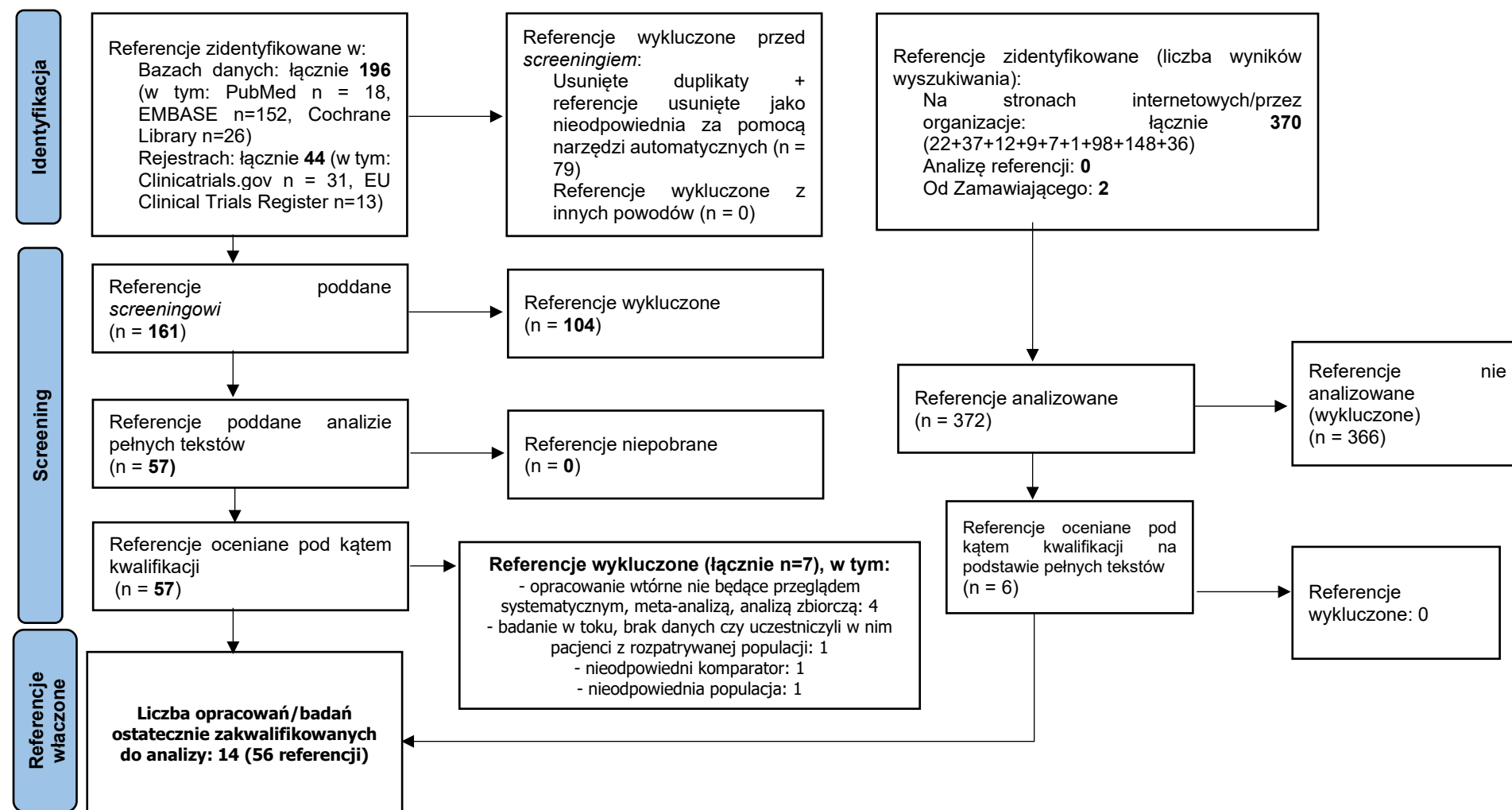
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>pegcetacoplan</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>pegcetacoplan</i>	22
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>pegcetacoplan</i>	37
Health Canada (HC)	#1	<i>pegcetacoplan</i>	12
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>pegcetacoplan</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>pegcetacoplan</i>	9
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>pegcetacoplan</i>	7
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>pegcetacoplan</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>pegcetacoplan</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>pegcetacoplan</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>pegcetacoplan</i>	98
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>Aspaveli</i>	0
	#2	<i>Empaveli</i>	0
	#3	<i>Pegcetacoplan</i>	0

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>pegcetacoplan OR Aspaveli OR Empaveli</i>	148
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>pegcetacoplan</i>	31
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>pegcetacoplan</i>	13
European Renal Association, https://www.era-online.org/	#1	<i>pegcetacoplan</i>	0
American Society of Nephrology, https://www.asn-online.org/	#1	<i>pegcetacoplan</i>	36

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowanie (badanie) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej pegcetakoplanu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z najnowszymi zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pegcetakoplanu (produkt leczniczy Aspaveli®) stosowanego w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN.

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

- 2 randomizowane badania kliniczne (RCT) o akronimach: VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21], [33]-[34] oraz NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32], [33]-[34];
- 6 badań o niższej wiarygodności: DISCOVERY [35]-[39], Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41], Noor i wsp. 2023 [42], Mohamed i wsp. 2025 [43], Akutek i wsp. 2025 [44] oraz Khankin i wsp. 2025 [45];
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli® [47], streszczenie EPAR dla Aspaveli® [46], ulotkę FDA dla pacjentów [48] oraz badanie niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy - Guzman i wsp. 2025 [49];
- 2 badania w toku: VALE - NCT05809531 [50]-[55] oraz Program wczesnego dostępu (ang. *Early Access Program*, EAP) - NCT04729062 [56].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

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

Tabela 35. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą	[57], [58], [59], [60]
Badanie w toku, brak danych czy uczestniczyli w nim pacjenci z rozpatrywanej populacji	[61]
Nieodpowiedni komparator, ocena wyłącznie trzeciorzędowych punktów końcowych	[62]
Nieodpowiedni wiek (11 lat), brak oceny bezpieczeństwa terapii	[63]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan, roztwór do infuzji) oraz komparatorów zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [69].

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

Tabela 36. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21]	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe (122 ośrodki w 19 krajach, w tym USA, Argentynie, Australii, Austrii, Belgii, Brazylii, Kanadzie, Czechach, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Japonii, Korei, Holandii, Polsce, Hiszpanii, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii), (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>), typu IIA[^]. <u>Badanie opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, danych z rejestru badań klinicznych i abstraktów.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Od listopada 2021 roku do stycznia 2025 roku. Od maja 2022 roku do czerwca 2024 roku –	Pacjenci w wieku od 12 lat, z C3G lub IC-MPGN, N=124. <u>Grupa badana:</u> Pegcetakoplan podawany podskórnym w zależności od masy ciała: wlew podskórny 20 ml (1080 mg) dwa razy w tygodniu (dla dorosłych i młodzieży o masie ciała ≥ 50 kg) oraz trzy inne dawki zależne od masy ciała: 10 ml (540 mg dla uczestników o masie ciała 30-34 kg przez pierwsze dwie dawki, a następnie 648 mg kolejne dawki), 12 ml (648 mg dla uczestników o masie ciała 35-49 kg w ramach pierwszej dawki, a następnie 810 mg) + SOC, N=63 <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo+SOC, N=61. Leczenie ratunkowe, w tym wysokie dawki glikokortykosteroidów i/lub inhibitora C5 były dozwolone, jeśli poziom kreatyniny w surowicy wzrósł ≥ 2-krotnie względem wartości	Grupa badana: 2/63 (3,2%) pacjentów nie ukończyło badania z powodu zdarzenia niepożądanego: 1 zmarł a 1 decyzją badacza/monitora medycznego. Grupa kontrolna: 4/61 (6,6%) pacjentów nie ukończyło badania, w tym: 2 wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 został utracony z okresu obserwacji, 1 z powodu ciąży.	- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej stransformowanego logarytmicznie stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w 26. tygodniu [główny punkt końcowy]; - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy dotyczący nerek w 26. tygodniu (złożony punkt końcowy dotyczący nerek zdefiniowano jako: (1) stabilny lub poprawiony eGFR w porównaniu z wartością wyjściową ($\leq 15\%$ redukcja eGFR) oraz (2) $\geq 50\%$ redukcja UPCR w porównaniu z wartością wyjściową); - odsetek pacjentów z redukcją UPCR u w moczu o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej w 26. tygodniu; - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku aktywności	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 12 lat (tj. nastolatki w wieku 12-17 lat i dorośli w wieku ≥ 18 lat) i masa ciała wynosząca co najmniej 30 kg; - rozpoznanie pierwotnego C3G lub pierwotnego IC-MPGN (z lub bez wcześniejszego przeszczepu nerki), z aktywną chorobą nerek, opartą na jednym lub kilku z poniższych: a) U dorosłych lub młodzieży z wyjściową biopsją nerki (pobraną podczas badania przesiewowego lub biopsją historyczną pobraną w ciągu 28 tygodni poprzedzających randomizację) co najmniej 2+ (w skali 0-3) barwienia immunofluorescencyjnego C3c w wyjściowej biopsji nerki; b) U nastolatków, u których nie wykonano biopsji nerki na początku badania, co najmniej jedno z poniższych: stężenie sC5b-9 w osoczu powyżej górnej granicy normy podczas badania przesiewowego (>207 ng/ml) lub stężenie C3 w surowicy poniżej dolnej granicy normy (<90 mg/dl) podczas badania przesiewowego lub obecność aktywnego osadu moczu podczas badania przesiewowego, potwierdzonego krwimoczem, z co najmniej 5 czerwonymi krwinkami (RBC) w polu widzenia pod dużym powiększeniem (HPF) i/lub rzutami czerwonych krwinek w miejscowej lub centralnej analizie mikroskopowej moczu lub obecność czynnika nefrytycznego C3 w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego, na podstawie wyników

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	faza przesiewowa i randomizacja. Sponsor: Apellis Pharmaceuticals, Inc. <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie.	wyjściowych. Uczestnicy, którzy otrzymali leczenia ratunkowe mogli nadal stosować badany lek, chyba, że rozpoczęli stosowanie niedozwolonej w protokole terapii (rytuksymabu, belimumabu lub innego inhibitora dopełniacza). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 26 tygodni w fazie RCT Po zakończeniu fazy randomizowanej, wszyscy pacjenci mieli możliwość terapii pegcetakoplanem przez kolejnych 26 tygodni. Po tym czasie, pacjenci mieli możliwość dalszej kontynuacji terapii w badaniu VALE, a osoby, które nie kontynuowały terapii poddane było dodatkowemu 8-tygodniowemu okresowi obserwacji i wypłukiwania (wash-out).		histologicznej indeksu C3G (ang. Histologic Index Activity Score) w 26. tygodniu; - odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie barwienia C3c w biopsji nerki w porównaniu z wartością wyjściową w 26. tygodniu; - zmiana eGFR względem wartości wyjściowych w 2 tygodniu terapii; - odsetek pacjentów, u których w 24. tygodniu stwierdzono białkomocz <1 gram (g)/dzień; - odsetek pacjentów z normalizacją poziomu albumin w surowicy w 26. tygodniu; - odsetek pacjentów z poziomem C3 w surowicy powyżej dolnej granicy normy w 26. tygodniu; - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w punktacji oceny funkcjonalnej terapii przewlekłej choroby – zmęczenia (FACIT-Fatigue; ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) w 26. tygodniu; - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w	centralnych badań laboratoryjnych lub wywiadu lekarskiego; - nie więcej niż 50% globalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych lub zwłóknienia śródmiąższowego w biopsji wyjściowej u dorosłych uczestników lub młodzieży, którzy wykonali biopsję wyjściową; - białkomocz wynoszący 1 g dziennie w 24-godzinnej zbiorce moczu w ramach badania przesiewowego oraz wynik uPCR wynoszący co najmniej 1000 mg/g w co najmniej 2 pierwszych porannych próbkach moczu pobranych podczas badania przesiewowego; - eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² obliczony za pomocą równania kreatyniny opracowanego przez Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration dla dorosłych lub równania Bedside Schwartz dla młodzieży. - stabilny schemat leczenia C3G/IC-MPGN, jak opisano poniżej: a) terapia inhibitorem konwertazy angiotensyny, blokerem receptora angiotensynowego i/lub inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego-2, stabilna i zoptymalizowana, zdaniem badacza, przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją; b) stabilne dawki innych leków, które mogą wpływać na białkomocz (np. niskie dawki ogólnoustrojowych sterydów, mykofenolan mofetylu i/lub inne dozwolone leki immunosupresyjne, które uczestnik przyjmował w leczeniu C3G lub IC-MPGN) przez co najmniej 8–12 tygodni przed wyjściową biopsją nerki i randomizacją; c) jeśli uczestnik przyjmuje prednizon (lub inny kortykosteroid ogólnoustrojowy) w leczeniu C3G lub IC-MPGN, dawkowanie stabilne i nie przekraczające 20 mg/dobę (lub równoważnej

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				wyniku oceny jakości życia z chorobą nerek (KDQOL; ang. Kidney Disease Quality of Life) w 26. tygodniu; - profil bezpieczeństwa. Brakujące dane imputowano z zastosowaniem różnych podejść, brakujące zdarzenie współbieżne (ang. intercurrent event) w zależności od kategorii tego typu zdarzeń imputowano w oparciu o różne punkty odniesienia lub uwzględniając najgorszą zmianę wszystkich uczestników podczas wizyt plus błąd losowy [3] (dane od Zamawiającego; protokół badania)	dawki kortykosteroidu innego niż prednizon) przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją; - otrzymanie szczepionki przeciwko <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i> (typy A, C, W, Y i B) i <i>H. influenzae</i> (typ B) w ciągu 5 lat przed randomizacją lub wyrażenie zgody na otrzymanie szczepionki podczas badań przesiewowych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsza ekspozycja na pegcetakoplan; - C3G/IC-MPGN wtórne do innego schorzenia (np. zakażenia, nowotworu złośliwego, gammapatii monoklonalnej, układowej choroby autoimmunologicznej, takiej jak toczeń rumieniowaty układowy, przewlekłego odrzucenia zależnego od przeciwciał lub leku), w opinii badacza; - aktualne lub wcześniejsze rozpoznanie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) lub wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV) lub dodatni wynik badania serologicznego podczas badania przesiewowego wskazujący na zakażenie którymkolwiek z tych wirusów; - masa ciała powyżej 100 kg podczas badania przesiewowego; - nadwrażliwość na pegcetakoplan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - choroba meningokokowa w wywiadzie; - nowotwór złośliwy, z wyjątkiem: wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, choroba in situ leczona z zamiarem wyleczenia, brak nawrotu i brak leczenia przez ≥5 lat;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					- ciężka infekcja (np. wymagająca dożylniej antybiotykoterapii) w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki pegcetakoplanu; - bezwzględna liczba neutrofili <1000 komórek/mm^3 podczas badania przesiewowego; - stosowanie rytuksymabu, belimumabu lub jakiegokolwiek zatwierdzonej lub badanej terapii antykomplementarnej innej niż pegcetakoplan w ciągu 5 okresów półtrwania tego produktu przed okresem badań przesiewowych; - uczestniczki w ciąży lub karmiące piersią, które nie chcą go przerwać na czas trwania badania i przez co najmniej 90 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego; - obecność lub podejrzenie ciężkiej infekcji w okresie badań przesiewowych (w tym między innymi infekcji nawracających lub przewlekłych), która zdaniem badacza może narazić uczestnika na niedopuszczalne ryzyko związane z udziałem w badaniu; - znana lub podejrzaną dziedziczną nietolerancją fruktozy.
NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32]	Badanie eksperymentalne, fazy II, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe (ośrodki w Hiszpanii, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii), podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>. Badanie opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów oraz danych	Dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z nawrotem C3G lub pierwotnego IC-MPGN po przeszczepie nerki, N=13. Grupa badana: Pegcetakoplan (podskórnie, 1080 mg, 2 x tydzień) + standardowa opieka (SOC), N=10. Grupa kontrolna: tylko standardowa opieka; SOC), N=3.	Wszyscy pacjenci ukończyli 12-tygodniową fazę randomizowaną badania.	- odsetek pacjentów ze zmniejszeniem barwienia immunofluorescencyjnego C3c (zdefiniowanego jako zmniejszenie OOM o ≥ 2 w stosunku do wartości wyjściowej) w biopsji nerki po 12 tygodniach leczenia pegcetakoplanem [główny punkt końcowy]; - odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą eGFR (jakiegokolwiek wzrost lub jakiegokolwiek spadek $\leq 25\%$ w stosunku do	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku co najmniej 18 lat; - kliniczne i patologiczne dowody C3G lub pierwotnego IC-MPGN, potwierdzone wszystkimi poniższymi kryteriami: a. Rozpoznanie C3G lub IC-MPGN, z co najmniej 2+ barwieniem dla C3c w przeszczepie nerki, potwierdzone przez centralnego patologa na podstawie przesiewowej biopsji przeszczepu nerki; b. C3G lub IC-MPGN muszą być pierwotne, a nie wtórne do innego schorzenia (np. infekcji, nowotworu złośliwego, gammopatii monoklonalnej, autoimmunizacji, przewlekłego odrzucenia zależnego od przeciwciał, przewlekłej mikroangiopatii zakrzepowej lub leku);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	z rejestru badań klinicznych. <u>Czas trwania badania:</u> Od 2021 roku. <u>Sponsor:</u> Apellis Pharmaceuticals, Inc., oraz Sobi (Swedish Orphan Biovitrum, AB). <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie.	Okres leczenia i obserwacji: w fazie randomizowanej – 12 tygodni, po fazie randomizowanej wszyscy pacjenci mieli możliwość stosowania pegcetakoplanu przez 40 tygodni.		wartości wyjściowej) w czasie; - odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą stężenia kreatyniny w surowicy w czasie; - zmiany w barwieniu C3c w stosunku do wartości wyjściowej w biopsji nerek w czasie; - zmiany i procentowe zmiany w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i stężenia kreatyniny w surowicy w czasie; - zmiany białkomoczu w czasie oraz zmiany kluczowych cech biopsji w czasie (w tym wynik aktywności [zakres: 0–21] i wynik przewlekłości [zakres: 0–10] na podstawie indeksu histologicznego C3G); - w przypadku uczestników z wyjściowym białkomoczem powyżej górnej granicy normy (GGN), odsetek uczestników, którzy osiągnęli co najmniej 50% redukcję białkomoczu w czasie; - w przypadku uczestników z wyjściowym białkomoczem powyżej	- stabilna (bez poprawy) lub pogarszająca się choroba, zdaniem badacza, w ciągu 2 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę pegcetakoplanu; - eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m², obliczony za pomocą równania kreatyniny opracowanego przez Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration dla dorosłych; - nie więcej niż 50% stwardnienia kłębuszków nerkowych lub zwłóknienia śródmiąższowego w przesiewowej biopsji nerki; - stabilny schemat leczenia nawracającego C3G/IC-MPGN przez co najmniej 4 tygodnie przed przesiewową biopsją alloprzeszczepu nerki i od momentu przesiewowej biopsji alloprzeszczepu nerki do randomizacji; - otrzymanie wymaganego szczepienia przeciwko Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae (typ B) lub zgoda na szczepienia, jeśli odpowiednie dane dotyczące szczepień nie są dostępne. Szczepienie było obowiązkowe, chyba że istniały udokumentowane dowody na to, że uczestnicy badania nie reagowali na szczepienie; - kobiety w wieku rozrodczym, zdefiniowane jako kobiety, u których wystąpiła miesiączka i które nie były trwale bezpłodne ani po menopauzie, musiały uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z krwi podczas badania przesiewowego (oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas wizyty 4) oraz zgodzić się na stosowanie zdefiniowanych w protokole metod antykoncepcji od badania przesiewowego do 12 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki pegcetakoplanu; - mężczyźni musieli wyrazić zgodę na stosowanie zdefiniowanych w protokole metod antykoncepcji i powstrzymać się od oddawania

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				górną granicy normy (GGN), odsetek uczestników, którzy osiągnęli całkowitą remisję kliniczną białkomoczu po 12 tygodniach leczenia, zdefiniowaną, jako normalizacja białkomoczu; - zmiana w czasie dodatkowych kluczowych cech biopsji, w tym: nacieku komórek mieloidalnych kłębuszków nerkowych, nacieku makrofagów kłębuszkowych (mierzony barwieniem CD68), półksiężycy kłębuszków nerkowych (u uczestników z półksiężycami), ekspansja mezangialna i hiperkomórkowość, obecność złogów w mikroskopie elektronowym; - farmakokinetyka i farmakodynamika; - profil bezpieczeństwa. Analiza skuteczności: w populacji ITT, obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, analiza bezpieczeństwa – w	nasienia od badania przesiewowego do 12 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki pegcetakoplanu; - chęć i zdolność do wyrażenia pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu; - zdolność do zrozumienia i przestrzegania wszystkich zaplanowanych procedur i innych wymagań badania, w opinii badacza; - chęć i zdolność do samodzielnego podania pegcetakoplanu lub wyznaczenia opiekuna, który może to zrobić. <i>Kryteria wykluczenia:</i> - bezwzględna liczba neutrofilii <1000 komórek/mm³ podczas badania przesiewowego (z wyłączeniem dnia 1.); - wcześniejsze leczenie pegcetakoplanem; - dowody odrzucenia przeszczepu w biopsji przesiewowej alloprzeszczepu nerki wymagające leczenia; - rozpoznanie lub historia zakażenia wirusem niedoboru odporności ludzkiej (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu B lub C albo dodatni wynik badania serologicznego podczas badania przesiewowego wskazujący na zakażenie którymkolwiek z tych wirusów; - masa ciała pacjenta podczas badania przesiewowego powyżej 100 kg; - nadwrażliwość na pegcetakoplan lub którykolwiek z substancji pomocniczych; - choroba meningokokowa w wywiadzie; - nowotwór złośliwy, z wyjątkiem następujących: a. Wyleczony rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry b. Choroba in situ leczona z zamiarem wyleczenia; c. Brak nowotworu złośliwego i brak leczenia przez ≥5 lat

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii, analizę farmakokinetyki – w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii i przeszli co najmniej jedną ocenę w trakcie badania.	- istotna choroba nerek w przeszczepionej nerce, wtórna do innego schorzenia (np. zakażenia, nowotworu złośliwego, gammopatii monoklonalnej, odrzucenia przeszczepu lub leku), która zdaniem badacza mogłaby zakłócić interpretację wyników badania; - udział w jakimkolwiek innym badaniu leku badanego lub ekspozycja na inny badany środek, urządzenie lub procedurę w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania od ostatniej dawki badanego środka (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed okresem badań przesiewowych; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - brak współpracy lub jakiegokolwiek stan, który zdaniem badacza mógłby zwiększyć ryzyko uczestnika w związku z udziałem w badaniu lub zakłócić jego wynik; - dowody na nadużywanie lub uzależnienie od narkotyków lub alkoholu, zdaniem badacza; - znana lub podejrzewana dziedziczna nietolerancja fruktozy
DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [35]-[39]	Badanie eksperymentalne, prospektywne, fazy II, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, typu IID[^]. Badanie opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów oraz danych z rejestru badań klinicznych. <u>Czas trwania badania:</u>	Pacjenci (≥16 lat) z glomerulopatiami zależnymi od dopełniacza, N=21, w tym z 8 z C3G). Schemat leczenia: Pegcetakoplan podawano w postaci wlewu podskórnego w dawce 360 mg dziennie przez co najmniej 24 tygodnie, po czym pacjenci mogli przejść na schemat dawkowania 1080 mg dwa razy w tygodniu (zgodny z zaleceniami).	Wszyscy pacjenci z kohorty C3G ukończyli badanie.	- zmiana nasilenia białkomoczu (24-godzinny UPCR) po 48 tygodniach względem wartości wyjściowej [główny punkt końcowy]; - odsetek pacjentów całkowitą kliniczną remisją, zdefiniowany, jako normalizacja białkomoczu (24-godzinny UPCR <200 mg/g); - stabilizacja lub poprawa eGFR względem wartości wyjściowych (zmiana	<u>Kryteria włączenia dla subpopulacji z C3G:</u> - wiek ≥16 lat w momencie badania przesiewowego; - rozpoznanie C3G potwierdzone niskim poziomem C3 lub historyczną biopsją nerki; - obecność białkomoczu, zdefiniowanego, jako 24-godzinny UPCR >750 mg/g; eGFR ≥30 ml/min na 1,73 m²; oraz stabilna lub pogarszająca się choroba nerek podczas stabilnego i zoptymalizowanego leczenia przez 2 miesiące przed pierwszą dawką pegcetakoplanu; - wymagane otrzymanie szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> typu B, co najmniej 2 tygodnie przed pierwszą dawką pegcetakoplanu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Od lutego 2018 roku do sierpnia 2023 roku. Sponsor: Apellis Pharmaceuticals, Inc., oraz Sobi (Swedish Orphan Biovitrum, AB). Ocena w skali NICE: 7 punktów.	Okres leczenia i obserwacji: 48 tygodni. Po zakończeniu 48-tygodniowego okresu leczenia, pacjenci, którzy w opinii badacza odnieśli korzyści kliniczne ze stosowania pegcetakoplanu, zostali zaproszeni do udziału w długoterminowej fazie przedłużonej, aby kontynuować leczenie pegcetakoplanem do czasu wprowadzenia leku na rynek w leczeniu leczonej choroby. Osoby, które nie uczestniczyły w długoterminowej fazie przedłużonej, miały ukończyć 24-tygodniowy okres obserwacji i oceny bezpieczeństwa.		eGFR w 48 tygodniu nie mniejsza niż 25% względem wartości wyjściowych); - zmiana w biomarkerach w surowicy: albuminy, C3, C4, C5a, rozpuszczalnego C5b-9 (sC5b-9), aktywność hemolityczna drogi klasycznej [CH50] i alternatywnej dopełniacza [AH50]); - profil bezpieczeństwa. Analiza głównego punktu końcowego skuteczności została oparta na pacjentach z populacji ITT, którzy mieli dane zarówno wyjściowe, jak i z 48. tygodnia (n = 7). Populacja zgodna z protokołem badania (PP) obejmowała wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy nie naruszyli żadnych kryteriów włączenia ani wykluczenia i nie odstąpili od protokołu w sposób, który mógłby wpłynąć na ich ocenę skuteczności. Populacja PP obejmowała 4 z 8 pacjentów z kohorty C3G. Czterech pacjentów zostało wykluczonych z analizy PP w kohorcie	Kryteria wykluczenia dla subpopulacji z C3G i pozostałych kohort: - bezwzględna liczba neutrofili <1000 komórek/mm³; - aminotransferaza alaninowa lub asparaginianowa >3,0-krotności górnej granicy normy; - wcześniejsza ekspozycja na pegcetakoplan; - rozpoznanie nowotworu złośliwego (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, in situ leczonej z zamiarem wyleczenia lub 5 lub więcej lat bez nowotworu i bez dalszego leczenia); - rozpoznanie zakażenia HIV, aktywnego zakażenia HBV lub HCV lub dodatni wynik badania serologicznego; - przeszczep narządu miękkiego w wywiadzie; - choroba nerek wtórna do innego schorzenia (np. zakażenia, nowotworu złośliwego, gammapatii monoklonalnej lub leku); - udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym leku badanego lub ekspozycja na inny lek badany, urządzenie lub procedurę w ciągu 30 dni przed okresem badań przesiewowych; - ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				C3G z powodu istotnych odstępstw od protokołu (przestrzeganie zaleceń dotyczących leku badanego przez mniej niż 75%). Bezpieczeństwo i tolerancję pegcetakoplanu oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę pegcetakoplanu.	
Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, typu IVA[^]. Badanie opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej oraz abstraktu. <u>Czas trwania badania:</u> Od stycznia 2023 roku do stycznia 2024 roku. <u>Sponsor:</u> brak danych. <u>Ocena w skali NICE:</u> 3 punkty.	Pacjenci z C3G, N=5. <u>Schemat leczenia:</u> Pegcetakoplan podawano w postaci wlewu podskórnego w zależności od masy ciała: - pacjenci o masie ciała > 50 kg (mc.): 1080 mg (objętość infuzji 20 ml) dwa razy w tygodniu przez pierwszy miesiąc, a następnie 1080 mg co tydzień; - pacjenci o masie ciała 35–50 kg (mc.): 810 mg (15 ml) dwa razy w tygodniu przez pierwszy miesiąc, a następnie 810 mg co tydzień; - pacjenci o masie ciała 25–35 kg (mc.): 540 mg (10 ml) dwa razy w tygodniu przez pierwszy miesiąc, a następnie 540 mg co tydzień. Wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie inhibitory RAS.	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	- zmiana stosunku białkomoczu do kreatyniny oceniana jako średnia z trzech próbek pobranych w kolejnych dniach przed każdą wizytą na początku badania, w 4. i 12. tygodniu [główny punkt końcowy]; - zmiana eGFR (obliczonego według wzoru Schwartz z 2009 roku); - zmiana poziomu albumin w surowicy; - zmiana poziomu C3 w surowicy; - nasilenie krwimoczu krwimocz (liczba erytrocytów/μl); - stężenie rozpuszczonego kompleksu końcowego	Kryteria włączenia: - pacjenci skierowani do Oddziału Nefrologii Pediatricznej, Dializ i Transplantacji, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Mediolan, Włochy od stycznia 2023 r. do stycznia 2024 r., z potwierdzonym biopsją C3G. Pacjenci ci nie kwalifikowali się do trwającego badania z zastosowaniem pegcetakoplanu (NCT05067127); w szczególności jeden pacjent miał eGFR < 30 ml/min/1,73 m² na początku badania, jeden pacjent miał prawidłowy poziom C3 w surowicy, dwóch pacjentów było młodszych niż 12 lat, a jeden pacjent był starszy niż 18 lat (kohorta dorosłych rekrutowana do badania została już zamknięta). Dlatego pacjentom tym zaoferowano możliwość rozpoczęcia leczenia inhibitorem C3 poza wskazaniami; - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta lub opiekunów. Kryteria wykluczenia: - brak.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni.		dopełniacza C5b-9 (sC5b-9) w osoczu; - ocena pod kątem nieprawidłowości genetycznych dopełniacza i autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi H; - profil bezpieczeństwa.	
Noor i wsp. 2023 [42]	Opis przypadku typu IVD^ <u>Badanie opisane na podstawie abstraktu.</u> <u>Czas trwania badania:</u> do marca 2023 roku <u>Sponsor:</u> brak danych, najprawdopodobniej Apellis Pharmaceuticals. <u>Ocena wiarygodności:</u> nie dotyczy	Opis przypadku pacjentki z C3G <u>Schemat leczenia:</u> - pegcetakoplan (brak danych na temat dawkowania) przez 6 miesięcy. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> od września 2022 do marca 2023	Nie dotyczy.	- ocena funkcji nerek (eGFR, proteinuria); - hospitalizacje z powodu ostrego uszkodzenia nerek; - profil bezpieczeństwa.	Nie dotyczy.
Mohamed i wsp. 2025 [43]	Opis przypadku typu IVD^ <u>Badanie opisane na podstawie abstraktu.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> brak danych, najprawdopodobniej Apellis Pharmaceuticals. <u>Ocena wiarygodności:</u> nie dotyczy	Opis przypadku pacjenta z C3G, leczonego w ramach EAP (programu wczesnego dostępu do pegcetakoplanu) <u>Schemat leczenia:</u> - pegcetakoplan (brak danych na temat dawkowania) przez 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> brak danych.	Nie dotyczy.	- ocena funkcji nerek (białkomocz); - ocena osadu moczu; - ocena stężenia C3 w surowicy; - profil bezpieczeństwa.	Nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Akutek i wsp. 2025 [44]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, typu IVA[^]. Badanie opisane na podstawie abstraktu. <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> brak danych. <u>Ocena w skali NICE:</u> 3 punkty.	Pacjenci z C3G lub IC-MPGN, N=8. <u>Schemat leczenia:</u> Pegcetakoplan podawano w postaci wlewu podskórnego w dawce 1080 mg dwa razy w tygodniu za pomocą strzykawkowego systemu infuzyjnego Freedom Edge, a czas infuzji wynosił 30–60 minut. Pacjenci lub opiekunowie zostali przeszkoleni w zakresie podawania leku przez pielęgniarkę osobiście lub zdalnie. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> od 2 do 24 miesięcy.	Jeden pacjent przerwał terapię z powodu nieskuteczności po 2 miesiącach.	- ocena konieczności ponownego przeszkolenia w zakresie samodzielnego podania leku; - profil bezpieczeństwa związany z podawaniem leku podskórnym.	Kryteria włączenia: - pacjenci leczeni pegcetakoplanem, po wcześniejszym przeszkoleniu w zakresie podawania leku. Kryteria wykluczenia: - brak.
Khankin i wsp. 2025 [45]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, typu IVA[^]. Badanie opisane na podstawie abstraktu. <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> brak danych. <u>Ocena w skali NICE:</u> 3 punkty.	Pacjenci pediatryczni z C3G lub IC-MPGN, N=15. <u>Schemat leczenia:</u> Pegcetakoplan podawano w postaci wlewu podskórnego po przeszkoleniu (w dawce zależnej od masy ciała) <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> nie dotyczy.	-	- ocena prawidłowości przygotowania i podania pegcetakoplanu.	Kryteria włączenia: - nastolatki (12-17 lat) z chorobami przewlekłymi, reprezentującymi C3G lub IC-MPGN, poddani treningowi odnośnie stosowania pegcetakoplanu. Kryteria wykluczenia: - brak.
Badanie uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa					
Guzman i wsp. 2025 [49]	Opis przypadku typu IVD[^]	Opis przypadku pacjenta z C3GN <u>Schemat leczenia:</u>	Nie dotyczy.	- ocena funkcji nerek (eGFR, proteinuria, albuminuria);	Nie dotyczy.

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Badanie opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> brak. <u>Ocena wiarygodności:</u> nie dotyczy	- pegcetakoplan 540 mg dwa razy w tygodniu przez 1 tydzień, a następnie 648 mg dwa razy w tygodniu. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii pegcetakoplanem.		- ocena nasilenia białkomoczu; - ocena wyników biopsji nerki; - profil bezpieczeństwa.	

eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; FACIT-F - Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia

Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21], na podstawie danych z referencji [2] i [18].

Cecha/kategoria		Grupa badana, pegcetakoplan + standardowa opieka, N=63	Grupa kontrolna, placebo+standardowa opieka, N=61	Wszyscy pacjenci, N=124
Wiek, średnia (SD) [lata]	Ogółem	28,2 (17,08)	23,6 (14,26)	26,0 (15,86)
	Nastolatki (12-17 lat)	14,6 (1,7)	14,8 (1,8)	14,7 (1,7)
	Dorośli (≥18 lat)	39,1 (15,9)	30,6 (15,9)	35,0 (16,4)
Wiek, n (%)	Nastolatki (12-17 lat)	28 (44,4%)	27 (44,3%)	55 *44,4%)
	Dorośli (≥18 lat)	35 (55,6%)	34 (55,7%)	69 (55,6%)
Płeć, n (%)	Żeńska	37 (58,7%)	33 (54,1%)	70 (56,5%)
	Męska	26 (41,3%)	28 (45,9%)	54 (43,5%)
Rasa, n (%)	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (0,8%)
	Azjatycka	9 (14,3%)	9 (14,8%)	18 (14,5%)
	Czarna lub afroamerykańska	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (0,8%)
	Biała	45 (71,4%)	46 (75,4%)	91 (73,4%)
	Inna	7 (11,1%)	6 (9,8%)	13 (10,5%)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie	15 (23,8%)	10 (16,4%)	25 (20,2%)
	Inne niż hiszpańskie lub latynoskie	41 (65,1%)	47 (77,0%)	88 (71,0%)
	Nie raportowano	6 (9,5%)	2 (3,3%)	8 (6,5%)

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/kategoria		Grupa badana, pegcetakoplan + standardowa opieka, N=63	Grupa kontrolna, placebo+standardowa opieka, N=61	Wszyscy pacjenci, N=124
Typ choroby, n (%)	Nieznane	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,4%)
	C3G	51 (81,0%)	45 (73,8%)	96 (77,4%)
	Pierwotne IC-MPGN	12 (19,0%)	16 (26,2%)	28 (22,6%)
Transplantacja nerki w przeszłości, n (%)	Nie	58 (92,1%)	57 (93,4%)	-
	Tak	5 (7,9%)	4 (6,6%)	9 (7,3%)
UPCR z trzech porannych próbek moczu, średnia (SD) [g/g]		3,1 (2,4)	2,5 (2,0)	-
UPCR z trzech porannych próbek moczu, mediana (zakres) [mg/g]		2389,2 (713,6-11 418,0)	1815,6 (783,4-10 439,0)	2031,3 (713,6-11 418,0)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		78,5 (34,1)	87,2 (37,2)	-
eGFR, mediana (zakres) [ml/min/1,73 m ²]		78,0 (25-161)	91,0 (24-156)	85,5 (24-161)
Stosowane jednocześnie terapie				
Blokery układu renina-angiotensyna, n (%)		57 (90,5%)	56 (91,8%)	113 (91,1%)
Leki immunosupresyjne, n (%)		47 (74,6%)	42 (68,9%)	89 (71,8%)
Ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy, n (%)		25 (39,7%)	24 (39,3%)	49 (39,5%)
Inhibitory kotransportera sodowo-glokozowego-2, n (%)		7 (11,1%)	6 (9,8%)	13 (10,5%)

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32].

Cecha/kategoria		Grupa badana, pegcetakoplan + standardowa opieka, N=10	Grupa kontrolna, tylko standardowa opieka, N=3	Wszyscy pacjenci, N=13
Wiek w momencie wizyt przesiewowych [lata]	Średnia (SD)	39,8 (12,59)	44,3 (24,03)	40,8 (14,80)
	Mediana [zakres]	35,0 (20; 64)	43,0 (21; 69)	36,0 (20; 69)
Płeć, n (%)	Żeńska	5 (50,0%)	1 (33,3%)	6 (46,2%)
	Męska	5 (50,0%)	2 (66,7%)	7 (53,8%)
Rasa, (%)	Biała	9 (90,0%)	3 (100%)	12 (92,3%)
	Nie zgłoszono	1 (10,0%)	0	1 (7,7%)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	1 (10,0%)	1 (33,3%)	2 (15,4%)
	Inne niż hiszpańskie lub latynoskie	9 (90,0%)	2 (66,7%)	11 (84,6%)
Zdiagnozowana choroba nerek, n (%)	C3G	8 (80,0%)	2 (66,7%)	10 (76,9%)
	- C3GN	5 (50,0%)	2 (66,7%)	7 (53,8%)
	- DDD	2 (20,0%)	0	2 (15,4%)
	- nieokreślona	1 (10,0%)	0	1 (7,7%)
	- pierwotne IC-MPGN	2 (20,0%)	1 (33,3%)	3 (23,1%)
Całkowita liczba przeszczepów nerki, n (%)	1	7 (70,0%)	2 (66,7%)	9 (69,2%)
	2	2 (20,0%)	1 (33,3%)	3 (23,1%)

Cecha/kategoria		Grupa badana, pegcetakoplan + standardowa opieka, N=10	Grupa kontrolna, tylko standardowa opieka, N=3	Wszyscy pacjenci, N=13
	3	1 (10,0%)	0	1 (7,7%)
Czas od ostatniego przeszczepu nerki [lata]	Średnia (SD)	1,9 (1,32)	5,5 (0,52)	2,7 (1,96)
	Mediana [zakres]	1,5 (0,65; 4,89)	5,7 (4,88; 5,82)	2,40 (0,65; 5,82)
Czas od ostatniego potransplantacyjnego nawrotu choroby [lata]	Średnia (SD)	1,0 (0,89)	2,8 (2,42)	1,4 (1,48)
	Mediana [zakres]	0,8 (0,17; 3,10)	2,4 (0,58; 5,37)	0,9 (0,17; 5,37)
Trzykrotny pomiar UPCR z moczu [mg/g]	Średnia (SD)	1523,4 (1035,83)	2314,8 (2170,68)	1706,1 (1307,84)
	Mediana [IQR]	1688,8 (506,67– 2185,00)	1711,3 (509,67–4723,33)	1703,7 (509,67– 2185,00)
Trzykrotny pomiar UPCR z moczu, z białkomoczem ≥ 1000 mg/g [mg/g]	n	6	2	8
	Średnia (SD)	2236,8 (599,48)	3217,3 (2129,81)	2481,9 (1053,92)
	Mediana [IQR]	2047,7 (1703,67–2963,67)	3217,3 (1711,33–4723,33)	2047,7 (1707,50–2973,83)
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Średnia (SD)	50,9 (12,73)	53,3 (11,37)	51,5 (12,01)
	Mediana [IQR]	47,0 (41,0–65,0)	50,0 (44,0–66,0)	50,0 (42,0–65,0)
Kreatynina w surowicy krwi [mg/dl]	Średnia (SD)	1,6 (0,32)	1,5 (0,15)	1,5 (0,29)
	Mediana [zakres]	1,7 (1,4–1,7)	1,5 (1,3–1,6)	1,6 (1,4–1,7)
Albumina w surowicy krwi [g/dl]	Średnia (SD)	4,1 (0,54)	3,6 (0,45)	4,0 (0,53)
	Mediana [IQR]	4,0 (3,70–4,50)	3,6 (3,20–4,10)	3,9 (3,60–4,50)
C3 w surowicy [mg/dl]	Średnia (SD)	56,1 (33,83)	103,0 (67,88)	64,6 (41,67)
	Mediana [IQR]	70,0 (42,0–76,0)	103,0 (55,0–151,0)	70,0 (42,0–84,0)
Rozpuszczalny C5b9 w osoczu [ng/ml]	Średnia (SD)	651,4 (1024,68)	145,3 (41,28)	534,6 (914,89)
	Mediana [IQR]	241,0 (226,0–645,0)	122,0 (121,0–193,0)	232,0 (165,0–318,0)
Barwienie C3c, rzędy wielkości, n (%)	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	1 (10,0)	1 (33,3)	2 (15,4)
	4	9 (90,0)	2 (66,7)	11 (84,6)
Całkowity wynik aktywności, średnia (SD)		8,4 (6,72)	3,3 (5,77)	7,2 (6,66)
Całkowity wynik przewlekłości, średnia (SD)		1,0 (2,31)	4,7 (1,15)	1,8 (2,61)
Szczepienia przed randomizacją, n (%)	<i>Haemophilus influenzae</i>	10 (100,0%)	3 (100,0%)	13 (100,0%)
	<i>Streptococcus pneumoniae (PCV13)</i>	8 (80,0%)	2 (66,7%)	10 (76,9%)
	<i>Streptococcus pneumoniae (PPSV23)</i>	7 (70,0%)	3 (100,0%)	10 (76,9%)
	<i>Neisseria meningitidis (A, C, W, i Y)</i>	9 (90,0%)	3 (100,0%)	12 (92,3%)
	<i>Neisseria meningitidis (B)</i>	9 (90,0%)	3 (100,0%)	12 (92,3%)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Leki blokujące układ renina-angiotensyna	8 (80,0%)	3 (100,0%)	11 (84,6%)
	Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe	9 (90,0%)	2 (66,7%)	11 (84,6%)

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/kategoria		Grupa badana, pegcetakoplan + standardowa opieka, N=10	Grupa kontrolna, tylko standardowa opieka, N=3	Wszyscy pacjenci, N=13
Stosowane jednocześnie terapie, n (%)	Mykofenolan mofetylu/mykofenolan sodu	10 (100,0%)	3 (100,0%)	13 (100,0%)
	Inhibitory kalcyneuryny	10 (100,0%)	3 (100,0%)	13 (100,0%)
	Ogólnoustrojowe leki antybakteryjne	5 (50,0%)	0	5 (38,5%)
	Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe	4 (40,0%)	0	4 (30,8%)
	Leki blokujące układ renina-angiotensyna	3 (30,0%)	0	3 (23,1%)
	Inhibitory kalcyneuryny	3 (30,0%)	0	3 (23,1%)
	Mykofenolan mofetylu	2 (20,0%)	0	2 (15,4%)
	G-CSF	1 (10,0%)	0	1 (7,7%)

eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej, DDD – choroba gęstych złogów; C3GN - Kłębuszkowe zapalenie nerek ze złogami C3; G-CSF – czynnik stymulujący rozrost kolonii granulocytów.

Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji z C3G włączonej do badania o akronimie DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [35]-[39].

Cecha/kategoria		Subpopulacja z C3G, N=8
Wiek, średnia (SD) [lata]		22,5 (8,7)
Płeć, n (%)	Żeńska	5 (62,5%)
	Męska	3 (37,5%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		76,6 (15,6)
Wskaźnik masy ciała (BMI), średnie (SD) kg/m ²		24,9 (5,9), N=7
Rasa, (%)	Biała	6 (75,0%)
	Czarna/afroamerykańska	1 (12,5%)
	Inna	1 (12,5%)
Charakterystyka choroby		
Czas od diagnozy, średnia (SD) [lata]		8,6 (7,6)
24-godzinny UPCR, średnia (SD) [mg/mg]		3,3 (1,7)
Średni UPCR z 3 pomiarów punktowych, średnia (SD), [mg/mg]		1,8 (0,8)
Białko całkowite z 24-godzinnej zbiórki moczu, średnia (SD) [mg/d]		5026,5 (2717,1)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		102,4 (45,5)
Albumina w surowicy, średnia (SD) [g/dl]		3,3 (0,7)
Kreatynina w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]		1,2 (1,0)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm/Hg]		127,6 (13,2)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm/Hg]		77,4 (8,8)
C3 w surowicy, średnia (SD), [mg/dl]		44,0 (42,3)
C4 w surowicy, średnia (SD), [mg/dl]		18,5 (7,3)

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/kategoria		Subpopulacja z C3G, N=8
sC5b-9 w surowicy, średnia (SD), [µg/l]		1337,1 (1382,7)
C3 czynnik nefrytyczny, n (%)	Niewykryty	7 (87,5%)
	Wykryty	1 (12,5%)
Stosowane jednocześnie leki, n (%)	Leki blokujące układ renina-angiotensyna	8 (100%)
	Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe	3 (37,5%)
	Leki immunosupresyjne	5 (62,5%)
	Mykofenolan mofetylu	5 (62,5%)
	Cyklosporyna	0
	Belimumab	0
	Takrolimus	0
	Leki antybakteryjne	7 (87,5%)
	Leki modyfikujące poziom lipidów	4 (50,0%)
	Leki przeciwplatekcyjne/przeciwzakrzepowe	0
	Leki blokujące układ renina-angiotensyna	8 (100%)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe	4 (50,0%)
	Leki immunosupresyjne	5 (62,5%)
	Mykofenolan mofetylu	5 (62,5%)
	Cyklosporyna	0
	Belimumab	0
	Takrolimus	0
	Leki antybakteryjne	3 (37,5%)
	Leki modyfikujące poziom lipidów	3 (37,5%)
	Leki przeciwplatekcyjne/przeciwzakrzepowe	0

eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41].

Pacjent	Płeć	Wiek w momencie diagnozy (lata)	Wcześniejsze terapie	Wiek w momencie rozpoczęcia terapii pegcetakoplanem	Cechy histologiczne w ostatniej biopsji nerki			
					Mikroskopia świetlna	Stwardnienie (ang. sclerosis)	Immunofluorescencja	Mikroskopia elektronowa
1	Męska	7,6	Steroidy, mykofenolan mofetylu, ekulizumab	12,5	Naciek leukocytów, łagodna aktywacja nabłonka, ciężki przewlekły stan zapalny	Stwardnienie rozlane segmentowe	C3+++, IgG+	C3GN

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pacjent	Płeć	Wiek w momencie diagnozy (lata)	Wcześniejsze terapie	Wiek w momencie rozpoczęcia terapii pegcetakoplanem	Cechy histologiczne w ostatniej biopsji nerki			
					Mikroskopia świetlna	Stwardnienie (ang. sclerosis)	Immunofluorescencja	Mikroskopia elektronowa
2	Żeńska	2,2	Steroidy, mykofenolan mofetylu, ekulizumab	13,1	Naciek leukocytów, łagodny przewlekły stan zapalny	Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych	C3+, IgM++	C3GN
3	Żeńska	19,1	Steroidy, mykofenolan mofetylu	20,0	Naciek leukocytów, ogniska półksiężyców	Stwardnienie śródmiąższowe	C3+++	C3GN
4	Męska	9,0	Steroidy, mykofenolan mofetylu	10,8	Ogniskowe przyleganie kępki kłębuszkowej do torebki Bowmana, łagodny przewlekły stan zapalny	Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych	C3++	C3GN
5	Żeńska	8,7	Steroidy, mykofenolan mofetylu	9,5	Naciek leukocytów, łagodny przewlekły stan zapalny	Nie	C3++	C3GN

Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentki z badania Noor i wsp. 2023 [42].

Cecha/kategoria	Pacjentka
Wiek [lata]	26
Płeć	Żeńska
eGFR, ml/min/1,73 m ²	Obniżenie z 64 do 22
Proteinuria, mg/dobę	Pogorszenie z 1,5 do 2,7
Wcześniejsze terapie	Mykofenolan mofetylu, prednizon, takrolimus
Przyjęcia do szpitala z powodu ostrego uszkodzenia nerek	5 w ciągu 4 miesięcy

Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z badania Mohamed i wsp. 2025 [43].

Cecha/kategoria	Pacjent
Wiek [lata]	34
Płeć	Męska
UPCR, g/g	5,2 g/g (zakres w czasie ostatnich 4 miesięcy: 1,8-6,3)
Wcześniejsze terapie	Lisinopril, prednizon, mykofenolan mofetylu

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Akutek i wsp. 2025 [44].

Pacjent	Wiek	Płeć	Rasa	Edukacja	Diagnoza	Po przeszczepie nerki	Trening	Czas trwania terapii
1	26	Męska	Biała	Koledż	IC-MPGN	Tak	Jedna sesja, osobiście	10 miesięcy
2	45	Męska	Biała	Szkoła wyższa	IC-MPGN	Nie	Jedna sesja, osobiście	9 miesięcy
3	35	Męska	Hiszpańska	Koledż	C3G	Tak	Jedna sesja, osobiście	24 miesiące
4	65	Żeńska	Biała	Koledż	C3G	Tak	Jedna sesja, osobiście	7 miesięcy
5	56	Żeńska	Biała	Koledż	IC-MPGN	Nie	Jedna sesja, osobiście	7 miesięcy
6	21	Męska	Biała	Koledż	C3G	Nie	Jedna sesja, zdalnie	5 miesięcy
7	62	Żeńska	-	Koledż	IC-MPGN	Nie	Dwie sesje, osobiście	2 miesiące
8	21	Żeńska	Biała	Szkoła wyższa	C3G	Tak	Jedna sesja, osobiście	3 miesiące

Khankin i wsp. 2025 [45] – brak charakterystyki wyjściowej uczestników.

Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z badania Guzman i wsp. 2025 [49] (przed rozpoczęciem terapii pegcetakoplanem).

Cecha/kategoria	Pacjent
Wiek [lata]	9
Płeć	Męska
UPCR [g/g]	1,1
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	0,87
Albuminy w surowicy [g/dl]	4,7
Poziom 3 w surowicy [mg/dl]	30
Wcześniejsze terapie	Mykofenolan mofetylu+leki hipotensyjne, prednizon (40 mg/dobę), takrolimus (0,15 mg/kg/dobę)

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ DODATKOWYCH DLA PEGCETAKOPLANU

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki i wnioski z dodatkowych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGM, natomiast podsumowanie wyników i wniosków zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 45. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa		Wnioski
Badanie DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [35]-[39]		
Badanie eksperymentalne, prospektywne, fazy II, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, którego celem była ocena efektywności klinicznej pegcetakoplanu w populacji pacjentów z glomerulopatiami zależnymi od dopełniacza (N=21), w tym w kohorcie 8 pacjentów z C3G. Pegcetakoplan podawano w postaci wlewu podskórnego w dawce 360 mg dziennie, przez co najmniej 24 tygodnie, po czym pacjenci mogli przejść na schemat dawkowania 1080 mg dwa razy w tygodniu (zgodny z rekomendowanym). Okres leczenia i obserwacji: 48 tygodni. Po zakończeniu 48-tygodniowego okresu leczenia, pacjenci, którzy w opinii badacza odnieśli korzyści kliniczne ze stosowania pegcetakoplanu, zostali zaproszeni do udziału w długoterminowej fazie przedłużonej, aby kontynuować leczenie pegcetakoplanem do czasu wprowadzenia leku na rynek, w leczeniu leczonej jednostki chorobowej [35]. Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej jedynie w subpopulacji pacjentów z C3G. W subpopulacji pacjentów z C3G średni (SD) czas od diagnozy wynosił 8,6 (7,6) lat. Średni (SD) wyjściowy UPCR wynosił 3,3 (1,7) mg/mg. Średni wyjściowy eGFR wynosił ≥60 ml/min na 1,73 m² (102,4 ml/min na 1,73 m²) w kohorcie C3G. Średni wyjściowy poziom C3 w surowicy (44,0 mg/dl) był wyraźnie niski (zakres normy 90–180 mg/dl), a średnie wyjściowe poziomy sC5b-9 (1337,1 mg/l) były wysokie (zakres normy 72–244 mg/l). Czynniki nefryczne C3 wykryto u 1 pacjenta. Większość pacjentów zgłosiła zarówno wcześniejsze, jak i jednoczesne stosowanie blokady układu renina-angiotensyna [35].		Pegcetakoplan zapewnia korzyści terapeutyczne w przypadku C3G i ma korzystny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z glomerulopatiami zależnymi od dopełniacza.
SKUTECZNOŚĆ – 48-tygodniowa faza podstawowa		
Tabela 46. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G, po 48 tygodniach terapii - białkomocz [35], [36], [38], [39].		
Punkt końcowy	Populacja ITT	Populacja zgodna z protokołem badania
Wyjściowo		
Liczba pacjentów	8	4
24-godzinny UPCR, średnia (SD) [mg/mg]	3,3 (1,7)	3,5 (2,1)
Po 48 tygodniach terapii pegcetakoplanem		

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa			Wnioski
Liczba pacjentów	7	4	
24-godzinny UPCR, średnia (SD) [mg/mg]	1,2 (0,8)	1,0 (0,7)	
Indywidualna zmiana w 24-godzinny UPCR względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [mg/mg]	-2,0 (2,0)	-2,5 (2,5)	
Indywidualna % zmiana w 24-godzinny UPCR względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]	-50,9% (39,1)	-65,4% (26,4)	
UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu.			
W kohorcie C3G, UPCR w indywidualnej 24-godzinnej zbiórce moczu zmniejszył się średnio (SD) o 2,0 (2,0) mg/mg od wartości wyjściowej do 48. tygodnia. W 48. tygodniu średnia (SD) procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w indywidualnym 24-godzinny UPCR wynosiła -50,9% (39,1) w populacji ITT i -65,4% (26,4) w populacji zgodnej z protokołem badania. Wynik ten był zgodny z procentową zmianą względem wartości wyjściowych w średnim UPCR obliczoną przez estymator ilorazowy. Indywidualna procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w 24-godzinny UPCR w kohorcie C3G wahała się od 94,1% do 23,1% w 48. tygodniu. W pierwotnej analizie wrażliwości całkowite białko w moczu w 48. tygodniu zmniejszyło się o 48,3% w porównaniu z wartością wyjściową w kohorcie C3G [35].			
Tabela 47. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G, po 48 tygodniach terapii – pacjenci z odpowiedzią w zakresie redukcji białkomoczu [35].			
Punkt końcowy		Pacjenci z C3G	
Pacjenci z kliniczna odpowiedzią (UPCR <0,5 mg/mg), n (%)			
Wizyta	UPCR, mg/mg	C3G, N=8	
Wyjściowo	≥0,5	8 (100%)	
Tydzień 48.	<0,5	2 (25,0%)	
	≥0,5	5 (62,5%)	
Redukcja UPCR względem wartości wyjściowych, n (%)			
Wizyta	Redukcja UPCR względem wartości wyjściowych	C3G, N=8	
Tydzień 48.	<30%	1 (12,5%)	
	≥30%	6 (75,0%)	

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa			Wnioski
	<50%	4 (50,0%)	
	≥50%	3 (37,5%)	
UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu.			
Żaden z pacjentów nie osiągnął zdefiniowanych kryteriów całkowitej remisji (UPCR <0,2 mg/mg). W analizie pacjentów odpowiadających na leczenie (ITT) (n = 8), 6 (75%) pacjentów osiągnęło co najmniej 30% redukcję UPCR, a 3 (37,5%) pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź (zdefiniowaną jako ≥50% redukcja UPCR w 48. tygodniu). Ponadto, u 2 z 8 (25%) pacjentów UPCR wynosił <0,5 mg/mg w 48. tygodniu badania [35].			
Tabela 48. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G, po 48 tygodniach terapii – dodatkowe punktu końcowe z zakresu skuteczności i farmakodynamiczne punkty końcowe [35].			
Punkt końcowy	Wyjściowo	Po 48 tygodniu terapii pegcetakoplanem	Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SD)
Albumina w surowicy, średnia (SD) [g/dl]	3,3 (0,7), N=8	3,9 (0,5), N=7	23,5 (36,7), N=7
Stabilizacja lub poprawa eGFR, n; ≤25% zmiana	-	6, 75%	-
C3 w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	44,0 (42,3), N=8	243,1 (115,2), N=7	666,4 (477,6), N=7
C4 w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	18,5 (7,3), N=8	18,0 (4,1), N=6	22,2 (78,8), N=6
C5a w surowicy, średnia (SD) [µg/l]	7,5 (3,7), N=7	6,4 (1,7), N=5	-18,7 (27,2), N=5
Rozpuszczalny C5b-9 w surowicy, średnia (SD) [µg/l]	1337,1 (1382,7), N=7	553,0 (645,5), N=5	-57,3 (19,3), N=5
AH50 w surowicy, średnia (SD) [jednostki/ml]	38,8 (53,9), N=8	55,7 (42,8), N=6	-42,7 (49,8), N=3
CH50 w surowicy, średnia (SD) [jednostki/ml]	128,6 (121,9), N=8	234,0 (37,6), N=6	1216,8 (2557,8), N=6
AH50 - aktywność hemolityczna drogi klasycznej dopełniacza; CH50 - aktywność hemolityczna drogi klasycznej dopełniacza			
Średnie stężenie albuminy w surowicy poprawiło się w 48. tygodniu terapii pegcetakoplanem, wzrastając z 3,3 g/dl (poniżej dolnej granicy normy) do 3,9 g/dl, co mieści się w zakresie normy (3,5–5,5 g/dl). Poprawę stężenia albuminy w surowicy zaobserwowano już w 8. tygodniu i utrzymywała się ona do 48. tygodnia. Średnie eGFR było stabilne przez cały okres badania. W 48. tygodniu 6 (75,0%) pacjentów uzyskało stabilizację lub poprawę eGFR (tj. zmiana			

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski																				
o≤25%); u 1 pacjenta nastąpił spadek eGFR o >25%, ale eGFR pozostał w zakresie normy. Średnie (SD) stężenie C3 w surowicy wzrosło około 6-krotnie, z 44,0 (42,3) mg/dl na początku badania do 243,1 (115,2) mg/dl w 48. tygodniu (prawidłowy zakres C3, 90–180 mg/dl). Średnia (SD) wartość procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w zakresie stężenia sC5b-9 wynosiła -57,3% (19,3) w 48. tygodniu, zmniejszając się ze średniej 1337,1 na początku badania do 553,0 mg/l, ale nadal przekraczając zakres normy (72–244 mg/l). Obniżenie obserwowano już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia pegcetakoplanem [35]. SKUTECZNOŚĆ –faza przedłużona – 168 tygodni Tabela 49. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G, pomiędzy 48 a 168 tygodniem terapii [39]. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th><th>Pacjenci leczeni pegcetakoplanem</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24-godzinny UPCR, średnia [95% CI]</td><td>0,9718 [-4,79; 6,74], N=4</td></tr> <tr> <td>Zmiana stężenia C3 w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [mg/dl]</td><td>-48,50 [-214,73; 117,73], N=4</td></tr> <tr> <td>Zmiana poziomu AH50 w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [jednostki/ml]</td><td>27,0 [-89,7; 143,7], N=4</td></tr> <tr> <td>Zmiana stężenia C3a w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [µg/d]</td><td>-100,65 [-361,20; 159,90], N=4</td></tr> <tr> <td>Zmiana poziomu albumin w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [g/dl]</td><td>-0,53 [-3,60; 2,53], N=3</td></tr> <tr> <td>Pacjenci z całkowitą remisją (normalizacją proteinurii <200 mg/g UPCR), n (%)</td><td>1 (25,0%)</td></tr> <tr> <td>Pacjenci z proteinurią ≥200 mg/g UPCR, n (%)</td><td>3 (75,0%)</td></tr> <tr> <td>Pacjenci ze stabilizacją eGFR (zmiana nie większa niż 25% względem wartości wyjściowych), n (%)</td><td>3 (100%)</td></tr> <tr> <td>Pacjenci z pogorszeniem eGFR względem wartości wyjściowych, n (%)</td><td>0 (0%)</td></tr> </tbody> </table> *od 48 tygodnia. W fazie przedłużonej, dane z zakresu skuteczności były dostępne dla 4 pacjentów z C3G. Wykazano, że długoterminowe zastosowanie pegcetakoplanu wiąże się ze stabilizacją funkcji nerek (eGFR i białkomoczu). U 1 pacjenta (25%) wykazano całkowitą remisję choroby, definiowaną, jako normalizacja białkomoczu. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA – 48-tygodniowa faza podstawowa Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu przedstawiono zarówno w kohorcie pacjentów z C3G jak i wszystkich pacjentów z glomerulopatiami zależnymi od dopełniacza, uczestniczących w badaniu.	Punkt końcowy	Pacjenci leczeni pegcetakoplanem	24-godzinny UPCR, średnia [95% CI]	0,9718 [-4,79; 6,74], N=4	Zmiana stężenia C3 w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [mg/dl]	-48,50 [-214,73; 117,73], N=4	Zmiana poziomu AH50 w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [jednostki/ml]	27,0 [-89,7; 143,7], N=4	Zmiana stężenia C3a w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [µg/d]	-100,65 [-361,20; 159,90], N=4	Zmiana poziomu albumin w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [g/dl]	-0,53 [-3,60; 2,53], N=3	Pacjenci z całkowitą remisją (normalizacją proteinurii <200 mg/g UPCR), n (%)	1 (25,0%)	Pacjenci z proteinurią ≥200 mg/g UPCR, n (%)	3 (75,0%)	Pacjenci ze stabilizacją eGFR (zmiana nie większa niż 25% względem wartości wyjściowych), n (%)	3 (100%)	Pacjenci z pogorszeniem eGFR względem wartości wyjściowych, n (%)	0 (0%)	
Punkt końcowy	Pacjenci leczeni pegcetakoplanem																				
24-godzinny UPCR, średnia [95% CI]	0,9718 [-4,79; 6,74], N=4																				
Zmiana stężenia C3 w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [mg/dl]	-48,50 [-214,73; 117,73], N=4																				
Zmiana poziomu AH50 w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [jednostki/ml]	27,0 [-89,7; 143,7], N=4																				
Zmiana stężenia C3a w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [µg/d]	-100,65 [-361,20; 159,90], N=4																				
Zmiana poziomu albumin w surowicy względem wartości wyjściowych*, średnia [95% CI] [g/dl]	-0,53 [-3,60; 2,53], N=3																				
Pacjenci z całkowitą remisją (normalizacją proteinurii <200 mg/g UPCR), n (%)	1 (25,0%)																				
Pacjenci z proteinurią ≥200 mg/g UPCR, n (%)	3 (75,0%)																				
Pacjenci ze stabilizacją eGFR (zmiana nie większa niż 25% względem wartości wyjściowych), n (%)	3 (100%)																				
Pacjenci z pogorszeniem eGFR względem wartości wyjściowych, n (%)	0 (0%)																				

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa		Wnioski
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i w populacji ogólnej, w czasie 48 tygodniach terapii [35].		
Punkt końcowy, n (%)	Pegcetakoplan	
	Kohorta z C3G, N=8	Wszyscy pacjenci, N=21
Jakiegokolwiek TEAE	8 (100%)	19 (90,5%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	0 (0%)	4 (19,0%)
TEAE prowadzące do przerwania stosowania pegcetakoplanu	0 (0%)	0 (0%)
Maksymalne nasilenie TEAE		
Łagodne	4 (50%)	8 (38,1%)
Umiarkowane	4 (50%)	7 (33,3%)
Poważne	0 (0%)	4 (19,0%)
Poszczególne TEAE, zgodnie z preferowaną terminologią, odnotowane u ≥5% pacjentów z C3G lub w ogólnej populacji		
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (25,0%)	5 (23,8%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	1 (12,5%)	3 (14,3%)
Zapalenie zatok	3 (37,5%)	3 (14,3%)
Zapalenie płuc	1 (12,5%)	2 (9,5%)
Obrzęk w miejscu iniekcji	1 (12,5%)	4 (19,0%)
Świąd w miejscu iniekcji	2 (25,0%)	3 (14,3%)
Zmęczenie	2 (25,0%)	2 (9,5%)
Dyskomfort w miejscu iniekcji	0 (0%)	2 (9,5%)
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	2 (25,0%)	2 (9,5%)

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa			Wnioski
Wysypka w miejscu iniekcji	2 (25,0%)	2 (9,5%)	
Gorączka	2 (25,0%)	2 (9,5%)	
Nudności	3 (37,5%)	4 (19,0%)	
Biegunka	2 (25,0%)	3 (14,3%)	
Wymioty	3 (37,5%)	3 (14,3%)	
Ból głowy	3 (37,5%)	4 (19,0%)	
Zawroty głowy	1 (12,5%)	3 (14,3%)	
Migrena	2 (25,0%)	3 (14,3%)	
Duszność	2 (25,0%)	2 (9,5%)	
Ból jamy ustnej i gardła	1 (12,5%)	2 (9,5%)	
Niedokrwistość z powodu przewlekłej choroby	1 (12,5%)	2 (9,5%)	
Ostre uszkodzenie nerek	0 (0%)	3 (14,3%)	
Depresja	1 (12,5%)	2 (9,5%)	
TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.			
We wszystkich kohortach (C3G, IgAN, LN i PMN) zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) zgłoszono u 19 z 21 (90,5%) pacjentów. Żadne z TEAE nie doprowadziło do przerwania stosowania pegcetakoplanu lub wycofania z badania, a w trakcie badania nie odnotowano zgonów. Większość TEAE została uznana przez badacza za łagodne (38,1%) lub umiarkowane (33,3%); w kohorcie C3G nie wystąpiły żadne ciężkie TEAE ani ciężkie zdarzenia niepożądane. Żadne ciężkie zdarzenia niepożądane w żadnej kohorcie nie zostały uznane przez badacza za związane z pegcetakoplanem. Najczęstszymi TEAE we wszystkich kohortach były: zakażenie górnych dróg oddechowych (5 pacjentów, 23,8%); rumień w miejscu wstrzyknięcia, nudności i ból głowy (po 4 pacjentów, 19,0%); oraz zapalenie nosogardła, zapalenie zatok, świąd w miejscu wstrzyknięcia, biegunka, wymioty, zawroty głowy, migrena i ostre uszkodzenie nerek (po 3 pacjentów, 14,3%). We wszystkich kohortach nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani działań niepożądanych związanych z posocznicią lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. U żadnego z 21 pacjentów włączonych do badania nie stwierdzono dodatniej odpowiedzi na leczenie lub wzmocnionych leczeniem przeciwciał przeciwko peptydowi pegcetakoplanu [35].			
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA – faza przedłużona 168 tygodni			

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa		Wnioski
Dane dotyczące TEAE były zgłaszane od pierwszej dawki leku badanego (dzień 1) do 56 dni po ostatniej dawce leku badanego, maksymalnie do około 1745 dni [39].		
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i w populacji ogólnej, w czasie 168 tygodni terapii [39].		
Punkt końcowy, n (%)	Pegcetakoplan	
	Kohorta z C3G, N=7	
Zgony z jakichkolwiek przyczyn	0 (0%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Ogółem	1 (14,3%)	
Gorączka	1 (14,3%)	
Ostre uszkodzenie nerek	1 (14,3%)	
Nieciężkie zdarzenia niepożądane		
Ogółem	7 (100%)	
Leukopenia	1 (14,3%)	
Trzepotanie serca	1 (14,3%)	
Ból górnej części brzucha	1 (14,3%)	
Owrzodzenie aftowe	1 (14,3%)	
Próchnica zębów	1 (14,3%)	
Nudności	2 (28,6%)	
Ból zęba	1 (14,3%)	
Wymioty	1 (14,3%)	
Ból klatki piersiowej	1 (14,3%)	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski
Zmęczenie	1 (14,3%)	
Zgrubienie w miejscu iniekcji	1 (14,3%)	
Zranienie z powodu urządzenia	1 (14,3%)	
Obrzęk obwodowy	2 (28,6%)	
Ból	1 (14,3%)	
Gorączka	3 (42,9%)	
COVID-19	1 (14,3%)	
Zapalenie pęcherza	1 (14,3%)	
Grypa	1 (14,3%)	
Zapalenie gardła	1 (14,3%)	
Zapalenie zatok	1 (14,3%)	
Ropień podskórny	1 (14,3%)	
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (28,6%)	
Infekcja dróg moczowych	1 (14,3%)	
Wirusowe zapalenie gardła	1 (14,3%)	
Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy	2 (28,6%)	
Wzrost poziomu potasu we krwi	1 (14,3%)	
Wzrost poziomu cystatyny C	1 (14,3%)	
Obniżenie apetytu	1 (14,3%)	
Dna	1 (14,3%)	

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa		Wnioski
Zawroty głowy	1 (14,3%)	
Migrena	1 (14,3%)	
Omdlenie	1 (14,3%)	
Przewlekłe stany depresyjne	1 (14,3%)	
Krwimocz	1 (14,3%)	
Wysypka	1 (14,3%)	
Zmiana koloru skóry	1 (14,3%)	
Pokrzywka	1 (14,3%)	
Niedociśnienie	1 (14,3%)	
W przedłużonej fazie badania żaden z pacjentów z subpopulacji z C3G nie zmarł, a ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano jedynie u jednego pacjenta. Profil bezpieczeństwa pegcetakoplanu był ogólnie spójny z profilem obserwowanym podczas pierwszych 48 tygodni terapii.		
Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, w którym uczestniczyło 5 pacjentów z potwierdzonym biopsją C3G. Pacjenci ci nie kwalifikowali się do trwającego badania z zastosowaniem pegcetakoplanu (VALIANT - NCT05067127); w szczególności jeden pacjent miał eGFR < 30 ml/min/1,73 m² na początku badania, jeden pacjent miał prawidłowy poziom C3 w surowicy, dwóch pacjentów było młodszych niż 12 lat, a jeden pacjent był starszy niż 18 lat (kohorta dorosłych rekrutowana do badania została już zamknięta). Pegcetakoplan podawano przed 12 tygodni w postaci wlewu podskórnego w zależności od masy ciała: - pacjenci o masie ciała > 50 kg (mc.): 1080 mg (objętość infuzji 20 ml) dwa razy w tygodniu przez pierwszy miesiąc, a następnie 1080 mg co tydzień; - pacjenci o masie ciała 35–50 kg (mc.): 810 mg (15 ml) dwa razy w tygodniu przez pierwszy miesiąc, a następnie 810 mg co tydzień; - pacjenci o masie ciała 25–35 kg (mc.): 540 mg (10 ml) dwa razy w tygodniu przez pierwszy miesiąc, a następnie 540 mg co tydzień. Wszyscy pacjenci byli poddawani długotrwałym, wielokrotnym schematom leczenia immunosupresyjnego, obejmującym sterydy i mykofenolan mofetylu, bez istotnych rezultatów. Dwóch pacjentów (pacjent 1 i 2) było stosowało bez powodzenia ekulizumab. Wszyscy pacjenci przyjmowali leki przeciwbiałkomoczowe (inhibitory ACE lub blokery receptorów angiotensynowych) przez cały okres badania. Mediana wieku w chwili rozpoznania choroby i rozpoczęcia leczenia pegcetakoplanem wynosiła odpowiednio 8,7 lat (zakres 2,2–19,1) i 12,5 lat (9,5–20,0). Na początku badania wszyscy pacjenci, oprócz jednego, mieli niski poziom C3 w surowicy (mediana 45 mg/dl; zakres 18–113). Mediana eGFR wynosiła 45,4 ml/min/1,73 m² (26,3–104,0), a u czterech pacjentów występowały długotrwałe zaburzenia czynności nerek. Mediana stosunku białkomoczu do kreatyniny wynosiła 4,97 mg/mg (3,53–7,69), a mediana poziomu albumin w surowicy wynosiła 3,0 gr/dl (1,8–3,8), przy czym u trzech pacjentów stwierdzono jawną hipalbuminemię, a u dwóch albuminemię w dolnej granicy normy.		U pacjentów z C3G terapia pegcetakoplanem poprawia wyniki kliniczne i laboratoryjne w ciągu 12-tygodniowego leczenia. Niniejsze badanie, choć niewielkie i z ograniczonym okresem obserwacji, potwierdza zasadność stosowania terapii celowanej na dopełniacz w przypadku C3G.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa										Wnioski																																																																												
SKUTECZNOŚĆ W wyniku zastosowania pegcetakoplanu zaobserwowano poprawę wskaźników aktywności choroby u wszystkich pacjentów w ciągu 12 tygodni leczenia. Odnotowano: - istotną statystycznie redukcję białkomoczu względem wartości wyjściowych - białkomocz zmniejszył się do mniej niż 30% (p = 0,043), - istotną statystycznie redukcję krwimoczu względem wartości wyjściowych (p = 0,043); - istotny statystycznie wzrost poziomu C3 wzrósł o ponad 600% w stosunku do wartości wyjściowych (p = 0,043), podczas gdy poziom sC5b-9 spadł do normy (0,043). U dwóch pacjentów, otrzymujących skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe, udało się zmniejszyć liczbę leków potrzebnych do odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego. U 3 pacjentów eGFR pozostał stabilny, a u 2 odnotowano poprawę. U żadnego pacjenta nie stwierdzono nieprawidłowości genetycznych dopełniacza ani autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi H.																																																																																						
Tabela 52. Skuteczność kliniczna pegcetakoplanu u pacjentów z badania Mancuso i wsp. 2025 [41]. <table><tr><th rowspan="2">Pacjent</th><th colspan="2">C3 [mg/dl)</th><th colspan="2">eGFR (ml/min/1,73m²)</th><th colspan="2">Proteinuria (mg/mg)</th><th colspan="2">Albuminy (g/dl)</th><th colspan="2">Krwimocz (N/μl)</th></tr><tr><th>Wyjściowo</th><th>W 12 tygodniu</th><th>Wyjściowo</th><th>W 12 tygodniu</th><th>Wyjściowo</th><th>W 12 tygodniu</th><th>Wyjściowo</th><th>W 12 tygodniu</th><th>Wyjściowo</th><th>W 12 tygodniu</th></tr><tr><td>1</td><td>45</td><td>364</td><td>26</td><td>41</td><td>7,7</td><td>2,8</td><td>1,8</td><td>3,9</td><td>1380</td><td>29</td></tr><tr><td>2</td><td>113</td><td>429</td><td>45</td><td>46</td><td>3,5</td><td>3,4</td><td>3,8</td><td>3,5</td><td>65</td><td>40</td></tr><tr><td>3</td><td>67</td><td>335</td><td>45</td><td>46</td><td>5,0</td><td>1,3</td><td>3,0</td><td>4,0</td><td>395</td><td>27</td></tr><tr><td>4</td><td>28</td><td>222</td><td>104</td><td>114</td><td>3,5</td><td>1,3</td><td>3,7</td><td>4,4</td><td>99</td><td>41</td></tr><tr><td>5</td><td>18</td><td>185</td><td>63</td><td>61</td><td>7,1</td><td>1,5</td><td>2,3</td><td>3,6</td><td>425</td><td>315</td></tr></table>											Pacjent	C3 [mg/dl)		eGFR (ml/min/1,73m²)		Proteinuria (mg/mg)		Albuminy (g/dl)		Krwimocz (N/μl)		Wyjściowo	W 12 tygodniu	Wyjściowo	W 12 tygodniu	Wyjściowo	W 12 tygodniu	Wyjściowo	W 12 tygodniu	Wyjściowo	W 12 tygodniu	1	45	364	26	41	7,7	2,8	1,8	3,9	1380	29	2	113	429	45	46	3,5	3,4	3,8	3,5	65	40	3	67	335	45	46	5,0	1,3	3,0	4,0	395	27	4	28	222	104	114	3,5	1,3	3,7	4,4	99	41	5	18	185	63	61	7,1	1,5	2,3	3,6	425	315
Pacjent	C3 [mg/dl)		eGFR (ml/min/1,73m²)		Proteinuria (mg/mg)		Albuminy (g/dl)		Krwimocz (N/μl)																																																																													
	Wyjściowo	W 12 tygodniu	Wyjściowo	W 12 tygodniu	Wyjściowo	W 12 tygodniu	Wyjściowo	W 12 tygodniu	Wyjściowo	W 12 tygodniu																																																																												
1	45	364	26	41	7,7	2,8	1,8	3,9	1380	29																																																																												
2	113	429	45	46	3,5	3,4	3,8	3,5	65	40																																																																												
3	67	335	45	46	5,0	1,3	3,0	4,0	395	27																																																																												
4	28	222	104	114	3,5	1,3	3,7	4,4	99	41																																																																												
5	18	185	63	61	7,1	1,5	2,3	3,6	425	315																																																																												
BEZPIECZEŃSTWO Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.																																																																																						
Noor i wsp. 2023 [42] Opis przypadku 26-letniej pacjentki z diagnozą C3G potwierdzoną w biopsji, z ujemnym wynikiem testu genetycznego. W ciągu około półtora roku jej funkcja nerek uległa pogorszeniu z szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynoszącego 64 do 22 ml/min/m², a białkomocz wzrósł z 1,5 do 2,7 g/dobę, podczas gdy przyjmowała prednizon i kwas mykofenolowy (MFA). Z powodu nietolerancji MFA (zapalenie jelita grubego wywołane MFA, wykazane w biopsji jelita grubego), pacjentka została przestawiona na takrolimus i prednizon. Pacjentka była często hospitalizowana z powodu ostrego uszkodzenia nerek (AKI), z pięcioma hospitalizacjami w ciągu czterech miesięcy. Pacjentka nie kwalifikowała się do badania VALIANT ze względu na eGFR <30 ml/min/m², stwardnienie kłębuszków nerkowych u 76% chorych oraz zwłóknienie śródmiąższowe i zanik cewek nerkowych (IFTA w 60%) w ostatniej biopsji. W związku z tym złożono wnioszek o zastosowanie pegcetakoplanu w ramach programu charytatywnego dostępu. Został on zatwierdzony po czterech miesiącach i rozpoczęty we wrześniu 2022 roku.																																																																																						
SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO																																																																																						

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Podczas sześciomiesięcznego stosowania pegcetakoplanu, funkcja nerek pacjentki pozostawała stabilna (eGFR 19-22 ml/min/m ² , białkomoc 0,5-0,7 g/dobę) i nie wymagała ona hospitalizacji. Lek był dobrze tolerowany bez ciężkich działań niepożądanych. W marcu 2023 roku u pacjentki wystąpiła schyłkowa niewydolność nerek i rozpoczęto hemodializę.	
Mohamed i wsp. 2025 [43]	
Opis przypadku 34-letniego pacjenta, który zgłosił się do szpitala z powodu obrzęku nóg, trwającego od tygodnia. Ciśnienie krwi wynosiło 186/99 mmHg. Badanie wykazało obrzęk ciastowaty w kończynach dolnych. Badania laboratoryjne wykazały stężenie kreatyniny w surowicy (sCr) 1,3 mg/dl. Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosił 9,8 g/g. Badanie ogólne moczu wykazało >100 erytrocytów/w dużym polu widzenia, >100 białych krwinek/w dużym polu widzenia mikroskopu. Mikroskopia osadu moczu (uSEDI) wykazała liczne wałeczki leukocytarne (WBCC) (do 4 w polu widzenia), akantocyty, wałeczki erytrocytowe i wałeczki lipidowe. Stężenie C3 w surowicy wynosiło <11 mg/dl, a stężenie C4 39 mg/dl. Wykonano biopsję nerki, a badanie histopatologiczne wykazało kłębuszki nerkowe z proliferacją naczyń włosowatych, 2 półksiężycowe komórki i 10% IFTA w mikroskopii świetlnej; mezangialne złogi C3 (3+) i IgM (1+) w barwieniu immunofluorescencyjnym oraz złogi podśródbłonkowe i podnabłonkowe w mikroskopii elektronowej, zgodne z C3GN. Rozpoczęto leczenie mykofenolanem w dawce 1 g dwa razy na dobę i prednizonem w dawce 20 mg raz na dobę, a także lizynoprylem w dawce 40 mg raz na dobę. Po 6 miesiącach leczenia UPCR utrzymywał się na wysokim poziomie 5,2 g/g (w zakresie 1,8–6,3 g/g w ciągu poprzednich 4 miesięcy), a uSEDI wskazywał na stale „aktywną” chorobę. Skuteczność i bezpieczeństwo Pacjent rozpoczął leczenie pegcetakoplanem w ramach programu wczesnego dostępu (EAP). Tuż przed rozpoczęciem leczenia UPCR wynosiło 2,2 g/g. Po sześciu tygodniach terapii pegcetakoplanem UPCR spadło do 0,3 g/g, a uSEDI wykazało wyraźne zmniejszenie aktywności z brakiem białych krwinek, akantocytów, wałeczków czerwonych krwinek i lipidowych, a stężenie C3 w surowicy znormalizowało się do 148 mg/dl. Stężenie kreatyniny w surowicy pozostawało dość stabilne przez cały okres leczenia (1,1–1,5, ostatni pomiar: 1,2 mg/dl). Pacjent tolerował pegcetakoplan bez działań niepożądanych.	Analiza przypadku wskazuje na skuteczność pegcetakoplanu w leczeniu C3GN opornego na inne leki immunosupresyjne.
Akutek i wsp. 2025 [44]	
Badanie jednoramienne, w którym pegcetakoplan podawano w dawce 1080 mg dwa razy w tygodniu, w postaci wlewu podskórnego 8 pacjentom z C3G i IC-MPGN za pomocą strzykawkowego systemu infuzyjnego Freedom Edge, a czas infuzji wynosił 30–60 minut. Pacjenci lub opiekunowie zostali przeszkoleni przez pielęgniarkę osobiście lub zdalnie w zakresie podawania leku. Kohorta była podzielona równo na mężczyzn i kobiety, z IC-MPGN i C3G, przed i po przeszczepie. Skuteczność i bezpieczeństwo Wszyscy pacjenci uczestniczyli w jednej sesji szkoleniowej odnośnie podawania leku, w formie stacjonarnej, z wyjątkiem jednego, który uczestniczył w dwóch sesjach stacjonarnych. Jeden pacjent uczestniczył w jednej sesji zdalnej. Kohorta była leczona przez łącznie 67 miesięcy, w trakcie których dwa razy w tygodniu stosowano pegcetakoplan. Tylko jeden pacjent przerwał terapię po dwóch miesiącach z powodu braku korzyści. Nie zgłoszono żadnych trudności ani zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem pegcetakoplanu w ramach infuzji podskórnej ani działań niepożądanych związanych z pegcetakoplanem.	Pacjenci mogą bezpiecznie samodzielnie podawać sobie wlewy pegcetakoplanu po minimalnym przeszkoleniu. Jedna sesja szkoleniowa w gabinecie wystarczyła, aby pacjenci nabyli umiejętności samodzielnego podawania leku, a szkolenie zdalne również zostało z powodzeniem zastosowane.
Khankin i wsp. 2025 [45]	
Celem tego jednoramiennego badania była ocena poprawności stosowania pegcetakoplanu w populacji nastoletnich użytkowników (w wieku 12–17 lat). Do ośrodków testowych, w których symulowano domowe stosowanie leku zrekrutowano 15 nastolatków (w wieku 12–17 lat) z chorobami przewlekłymi, reprezentującymi grupę C3G/IC-MPGN. Po indywidualnym szkoleniu (trwającym 2 godziny) i 24 godziny po szkoleniu, uczestnicy odtworzyli 2 scenariusze dotyczące podania pierwszej dawki (indukcyjnej) i drugiej dawki (podtrzymującej) leku a ponadto zostali poddani testowi w oceniającemu wiedzę odnośnie podania leku. Analiza ww. aspektów pozwoliła ocenić potencjalne szkody wynikające z błędów w stosowaniu leku i/lub nieprawidłowej wiedzy. Ocena prawidłowości podania leku W scenariuszu 1 (pierwsza dawka 12 ml) 14 z 15 osób pobrało prawidłową dawkę (1 osoba pobrała 14 ml [błędny model mentalny, poślizg]), 11 osób prawidłowo napełniło wstrzykiwacz (4 osoby miały trudności z naciśnięciem tłoka), a 14 wykonało wstrzyknięcie (1 błąd napełnienia urządzenia). W	System przeznaczony do podawania pegcetakoplanu okazał się bezpieczny i umożliwiał samodzielne podawanie leku przez nastolatków chorych na C3G/IC-MPGN.

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i><u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u></i>	Wnioski
scenariuszu 2 (napełnianie wstrzykiwacza drugą/podtrzymującą dawką 15 ml) 15 z 15 osób pobrało prawidłową dawkę, a 10 osób prawidłowo napełniło wstrzykiwacz (5 osób miało trudności z naciśnięciem tłoka). Ostatecznie wszyscy wykonali zadania poprawnie. Ryzyko błędów użytkowania/niewłaściwej wiedzy zostało zmniejszone dzięki drobnym poprawkom w instrukcji obsługi.	

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA PEGCETAKOPLANU

Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli® [47]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

PNH (nocna napadowa hemoglobinuria)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z PNH leczonych pegcetakoplanem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Inne działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych u więcej niż 10% pacjentów obejmowały infekcję górnych dróg oddechowych, biegunkę, hemolizę, ból brzucha, ból głowy, zmęczenie, gorączkę, kaszel, zakażenie dróg moczowych, powikłania poszczepienne, ból kończyn, zawroty głowy, ból stawów i ból pleców. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hemoliza i posocznica.

C3G i pierwotne IC-MPGN

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN leczonych pegcetakoplanem były reakcje w miejscu infuzji i infekcje górnych dróg oddechowych. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ostre uszkodzenie nerek i zapalenie płuc.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 podano działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu pegcetakoplanu do obrotu u pacjentów z PNH, C3G i pierwotnym IC-MPGN. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem nasilenia.

Tabela 53. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania pegcetakoplanu na podstawie badań klinicznych¹ i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu [47].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Działanie niepożądane	Częstość występowania w PNH	Częstość występowania w C3G lub pierwotnym IC-MPGN
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Grypa		Bardzo często
Zakażenia górnych dróg oddechowych²	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	Często
Posocznica	Często ³	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Działanie niepożądane	Częstość występowania w PNH	Częstość występowania w C3G lub pierwotnym IC-MPGN
Zakażenia oportunistyczne		Często ⁴
COVID-19, zakażenie żołądka i jelit, zakażenie grzybicze, zakażenie skóry, zakażenie w obrębie jamy ustnej	Często	
Zakażenie ucha	Często	Często
Zakażenie, zakażenia dróg oddechowych⁵, zakażenie wirusowe, zakażenie bakteryjne, zakażenie pochwy, zakażenie oka	Często	
Zapalenie szyjki macicy, zakażenie krocza	Niezbyt często	
Zapalenie płuc	Niezbyt często	Często
Ropień jamy nosowej, gruźlica, kandydoza przełyku, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, ropień odbytu	Niezbyt często	
Zaburzenia układu immunologicznego		
Reakcja nadwrażliwości		Bardzo często ⁶
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Hemoliza	Bardzo często	
Małopłytkowość	Często	Często ⁷
Neutropenia	Często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipokaliemia	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często
Zawroty głowy	Bardzo często	
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie tętnicze	Często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Kaszel	Bardzo często	Często
Duszność, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa	Często	Często
Krwawienie z nosa	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Ból brzucha	Bardzo często	
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
Nudności	Często	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Rumień, wysypka, pokrzywka	Często	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból stawów, ból pleców	Bardzo często	
Ból kończyn	Bardzo często	Często
Ból mięśni	Często	Często
Skurcze mięśni	Często	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Ostre uszkodzenie nerek	Często	Bardzo często
Chromaturia	Często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Działanie niepożądane	Częstość występowania w PNH	Częstość występowania w C3G lub pierwotnym IC-MPGN
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często
Zmęczenie	Bardzo często	Często
Reakcje w miejscu infuzji ⁸	Bardzo często	Bardzo często
Badania diagnostyczne		
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny	Często	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Powikłania poszczepienne	Bardzo często	

1) Badania APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 i APL-CP0514 przeprowadzone z udziałem pacjentów z PNH oraz badanie APL2-C3G-310, APL2-C3G-314, APL2-201 i APL2-C3G-204 z udziałem pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN. W odpowiednich przypadkach terminy podobne medycznie pogrupowano w oparciu o podobną koncepcję medyczną.

2) Obejmuje zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa i zapalenie zatok.

3) Posocznica obejmuje jeden przypadek wstrząsu septycznego i jeden przypadek wywołany przez bezotoczkową bakterię *Neisseria meningitidis*.

4) Zakażenie wywołane przez Herpes zoster (w tym Herpes zoster meningoencephalitis) i *Pneumocystis jirovecii*.

5) Obejmują zakażenie dróg oddechowych i zakażenie wirusowe dróg oddechowych.

6) Obejmuje wysypkę i wyprysk.

7) Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi.

8) Preferowane terminy ujęte w terminie „Reakcje w miejscu infuzji”: rumień w miejscu infuzji, świąd w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, zasinienie w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, stwardnienie w miejscu infuzji

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Nie zgłaszano żadnych ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe w trakcie badania dotyczącego PNH APL2-302. W trakcie badania u czterdziestu ośmiu pacjentów wystąpiło zakażenie. Najczęstszymi zakażeniami u pacjentów leczonych pegcetakoplanem w trakcie badania dotyczącego PNH APL2-302 były zakażenie górnych dróg oddechowych (28 przypadków; 35%). Zakażenia zgłaszane u pacjentów leczonych pegcetakoplanem w trakcie badania dotyczącego PNH APL2-302 w większości nie były ciężkie i miały przeważnie łagodne nasilenie. U dziesięciu pacjentów wystąpiły zakażenia, które zgłoszono jako ciężkie, w tym u jednego pacjenta, który zmarł z powodu COVID-19. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami były posocznica (3 przypadki) (prowadząca do przerwania stosowania pegcetakoplanu u jednego pacjenta) oraz zapalenie żołądka i jelit (3 przypadki), przy czym wszystkie z nich ustąpiły.

W badaniach klinicznych dotyczących C3G i pierwotnego IC-MPGN odnotowano cztery ciężkie zakażenia dróg oddechowych wywołane przez bakterie otoczkowe u pacjentów leczonych pegcetakoplanem: zapalenie nagłośni, pneumokokowe zapalenie płuc i atypowe zapalenie płuc, które doprowadziły do przerwania stosowania leku, oraz zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus* bez konieczności dostosowania dawki. Zdarzenia zakończyły się wyleczeniem i ustąpiły, z wyjątkiem przypadków zapalenia płuc wywołanego przez *Haemophilus* i atypowego zapalenia płuc, które ustąpiły z powikłaniami. Ponadto zgłoszono jeden przypadek ciężkiego zakażenia dróg moczowych wywołanego przez *Escherichia*, który zakończył się wyleczeniem i ustąpił bez konieczności dostosowania dawki leku.

Hemoliza

U dziewiętnastu pacjentów zgłoszono wystąpienie hemolizy podczas badania dotyczącego PNH APL2-302 u pacjentów leczonych pegcetakoplanem. Siedem przypadków zgłoszono jako ciężkie, a 5 przypadków doprowadziło do przerwania stosowania pegcetakoplanu, a u 10 pacjentów dawka pegcetakoplanu została zwiększona. W trakcie badania dotyczącego PNH APL2-308 u pacjentów leczonych pegcetakoplanem wystąpiły 3 przypadki hemolizy. Żaden z tych przypadków nie został zgłoszony jako ciężki ani nie prowadził do przerwania stosowania pegcetakoplanu. U wszystkich 3 pacjentów dawka pegcetakoplanu została zwiększona.

Ostre uszkodzenie nerek

W badaniach klinicznych dotyczących C3G i pierwotnego IC-MPGN zgłoszono 10 ciężkich przypadków ostrego uszkodzenia nerek u 8 pacjentów (5,7%) leczonych pegcetakoplanem, z czego 5 przypadków zaobserwowano u 4 pacjentów po przeszczepie. Spośród tych ciężkich zdarzeń tylko 1 doprowadziło do odstawienia leku, a 1 do przerwania dawkowania. Wszystkie zdarzenia zakończyły się wyleczeniem i ustąpiły, z wyjątkiem jednego zdarzenia, które prowadziło do odstawienia leku.

Pacjenci z potransplantacyjną nawrotową C3G lub pierwotnym IC-MPGN

U pacjentów z potransplantacyjną nawrotową C3G lub pierwotnym IC-MPGN (N=22), objętych badaniami APL2-C3G-310 i APL2-C3G-204, profil bezpieczeństwa wydawał się zgodny z profilem całej populacji, chociaż częstość występowania poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa, co było zgodne z oczekiwaniami w tej populacji pacjentów.

Dzieci i młodzież

U pacjentów z grupy młodzieży z C3G lub pierwotnym IC-MPGN (N=28, w wieku od 12 do 17 lat) objętych badaniem APL2-C3G-310 profil bezpieczeństwa wydawał się zgodny z ogólnymi wynikami. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w tej populacji pacjentów były reakcje w miejscu infuzji. Nie badano bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Przedawkowanie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania, ale nie zaobserwowano żadnych nowych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań toksyczności in vitro i in vivo nie ujawniają szczególnego działania toksycznego dla człowieka. Działania obserwowane u zwierząt przy ekspozycji podobnej do ekspozycji klinicznej zostały opisane poniżej. Tych działań nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Reprodukcja u zwierząt

Leczenie pegcetakoplanem ciężarnych małp Cynomolgus z zastosowaniem dawki podskórnej 28 mg/kg/dobę (2,9-krotność C_{max} w stanie stacjonarnym u ludzi) od okresu ciąży do porodu prowadziło do statystycznie istotnego zwiększenia poronień lub wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Nie obserwowano działania toksycznego u matki ani działania teratogenne u potomstwa urodzonego o czasie. Ponadto nie obserwowano wpływu na rozwój u potomstwa do 6 miesięcy po urodzeniu. Stwierdzono ekspozycję ogólnoustrojową na pegcetakoplan u płodów małp leczonych dawką 28 mg/kg/dobę od okresu organogenezy do drugiego trymestru włącznie, ale ekspozycja ta była minimalna (poniżej 1%, farmakologicznie nieistotna).

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących rakotwórczości z zastosowaniem pegcetakoplanu.

Genotoksyczność

Pegcetakoplan nie wykazywał działania mutagenne w testach in vitro odwrotnej mutacji bakterii (Amesa) i nie wykazywał działania genotoksycznego w badaniu in vitro na ludzkich komórkach TK6 ani w mikrojądrowym teście in vivo u myszy.

Badania toksyczności na zwierzętach

Przeprowadzono badania z zastosowaniem dawki wielokrotnej na królikach i małpach Cynomolgus, przy czym podskórna dobową dawkę pegcetakoplanu wynosiła do 7-krotności dawki stosowanej u ludzi (1 080 mg dwa razy na tydzień). Wyniki badań histopatologicznych u obydwu gatunków wykazywały zależność od dawki wakuolizację nabłonka i nacieki zwakuolizowanych makrofagów w wielu tkankach. Wyniki te są podobne do otrzymanych danych z innych dostępnych na rynku pegyloowanych leków - nie miały konsekwencji klinicznych i nie uznano je za szkodliwe. W badaniach pegcetakoplanu na zwierzętach odwracalności nie wykazano po miesiącu i nie oceniano jej przez dłuższy okres. Dane z piśmiennictwa sugerują odwracalność związanych z pegylacją wakuoli. W okresie między 4 tygodniem a 9. miesiącem codziennego podawania pegcetakoplanu w badaniach mikroskopowych u obydwu gatunków obserwowano degenerację kanalików nerkowych przy ekspozycji (C_{max} i AUC) mniejszej niż ekspozycja na dawkę stosowaną u ludzi lub przy ekspozycji do niej porównywalnej i była ona minimalna i nie miała charakteru postępującego. Mimo że u zwierząt nie obserwowano jawnych objawów

zaburzenia czynności nerek, znaczenie kliniczne i konsekwencje czynnościowe tych wyników są nieznane.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na pegcetakoplan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Leczenia pegcetakoplanem nie wolno rozpoczynać u pacjentów:

- z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.
- aktualnie niezaszczepionych przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, dopóki nie otrzymują zapobiegawczego leczenia odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe

Stosowanie pegcetakoplanu może predysponować niektóre osoby do ciężkich zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko tym bakteriom zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pegcetakoplanu, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia jest poważniejsze niż ryzyko rozwinięcia się zakażenia.

Pacjenci ze znanym statusem szczepień

Przed otrzymaniem leczenia pegcetakoplanem u pacjentów ze znanym statusem szczepień należy upewnić się, że pacjenci otrzymali szczepionki przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B oraz *Haemophilus influenzae* typu B w okresie 2 lat przed rozpoczęciem stosowania pegcetakoplanu.

Pacjenci z nieznanym statusem szczepień

W przypadku pacjentów z nieznanym statusem szczepień należy podać wymagane szczepionki co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki pegcetakoplanu. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie, należy możliwie jak najszybciej podać wymagane szczepionki i leczyć pacjenta odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Monitorowanie pacjentów w kierunku ciężkich zakażeń

Szczepienie może być niewystarczające, aby zapobiec ciężkiemu zakażeniu. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Każdego pacjenta należy monitorować w kierunku wczesnych objawów zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe,

w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania pegcetakoplanu.

Nadwrażliwość

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) należy natychmiast przerwać infuzję pegcetakoplanu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W przypadku podawania podskórnego pegcetakoplanu zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Pacjentów należy odpowiednio przeszkolić w zakresie odpowiednich technik wstrzykiwania.

Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH

Pacjentów z PNH otrzymujących pegcetakoplan należy regularnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy, w tym oznaczać aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Pacjenci mogą wymagać dostosowania dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania.

Wpływ na badania laboratoryjne

Pegcetakoplan może wpływać na odczynniki krzemionkowe wykorzystywane podczas badań koagulologicznych, co skutkuje sztucznie wydłużonym czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time, aPTT); z tego powodu należy unikać stosowania odczynników krzemionkowych podczas badań koagulologicznych.

Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

Jeśli pacjenci z PNH przerwą leczenie pegcetakoplanem, należy uważnie monitorować ich stan pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę wewnątrznaczyniową rozpoznaje się na podstawie zwiększenia aktywności LDH w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny (Hb), bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia erekcji. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia tym produktem leczniczym, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej hemolizy po przerwaniu stosowania należy rozważyć następujące zabiegi/terapię: przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, transfuzję wymienną krwi, podawanie leków przeciwzakrzepowych i stosowanie kortykosteroidów.

Należy dokładnie monitorować pacjentów przez co najmniej 8 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego, co odpowiada ponad 5 okresom półtrwania tego produktu leczniczego w celu wypłukania go z organizmu, w celu wykrycia ewentualnej ciężkiej hemolizy i innych reakcji. Ponadto należy rozważyć powolne odstawienie.

Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia pegcetakoplanem i przez co najmniej 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki pegcetakoplanu.

Akumulacja polietylenu glikolowego (ang. polyethylene glycol, PEG)

ASPAVELI jest pegylowanym produktem leczniczym. Potencjalny długotrwały wpływ akumulacji PEG na nerki, splot naczyniówkowy mózgu i inne narządy jest nieznany. Zaleca się regularne przeprowadzanie badań laboratoryjnych czynności nerek.

Materiały edukacyjne

Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy ASPAVELI, musi upewnić się, że otrzymał i zapoznał się z materiałami edukacyjnymi dla lekarzy. Lekarz musi objaśnić pacjentowi i przedyskutować z nim korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego ASPAVELI oraz dostarczyć mu pakiet informacyjny dla pacjenta oraz kartę pacjenta. Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia jakiegokolwiek objawu przedmiotowego lub podmiotowego ciężkiego zakażenia lub nadwrażliwości podczas leczenia produktem leczniczym ASPAVELI należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, zwłaszcza jeśli objawy te mogą wskazywać na zakażenie wywołane bakteriami otoczkowymi.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość sorbitolu

Produkt leczniczy ASPAVELI 1 080 mg zawiera 820 mg sorbitolu w każdej fiole. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie danych z badań in vitro pegcetakoplan ma małą zdolność interakcji klinicznych z lekami.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia pegcetakoplanem i przez co najmniej 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki pegcetakoplanu. U kobiet planujących zajście w ciążę można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® po dokonaniu oceny związanych z tym zagrożeń i korzyści.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pegcetakoplanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt leczniczy Aspaveli® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pegcetakoplan przenika do mleka ludzkiego. Potencjalne wchłanianie i szkodliwy wpływ na dziecko karmione piersią nie są znane. Dane z badań na zwierzętach wskazują na niewielkie przenikanie (mniej niż 1%, farmakologicznie nieistotne) pegcetakoplanu do mleka małą. Jest mało prawdopodobne, aby dziecko karmione piersią było narażone w stopniu klinicznie istotnym.

Zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas leczenia pegcetakoplanem.

Płodność

Dane dotyczące działania pegcetakoplanu na płodność u zwierząt lub ludzi nie są dostępne. Badania toksyczności nie wykazały żadnych nieprawidłowości mikroskopowych w narządach rozrodczych samców i samic małą.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Aspaveli® [46]

U osób z PNH najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Aspaveli (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: reakcje w miejscu podania wlewu (zaczerwienienie skóry, świąd, opuchlizna, zasinienie i ból), infekcje górnych dróg oddechowych (nosa i gardła), ból brzucha, biegunka, hemoliza, ból głowy, zmęczenie, gorączka, kaszel, zakażenie dróg moczowych (zakażenie części ciała, które zbierają mocz i służą do oddawania moczu), ból kończyn (w rękach lub nogach), zawroty głowy, ból stawów, ból pleców i powikłania poszczepienne. Niektóre działania niepożądane

mogą być poważne. Najczęstsze poważne działania niepożądane obejmują hemolizę (która może wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) i posocznicę (zakażenie krwi, które może wystąpić u 1 na 10 pacjentów).

U osób z C3G lub pierwotnym IC-MPGN najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Aspaveli (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to reakcje w miejscu podania wlewu i infekcje górnych dróg oddechowych. Najczęstsze poważne działania niepożądane obejmują ostre uszkodzenie nerek (nagłe uszkodzenie nerek, które powoduje, że nie działają one prawidłowo) i zapalenie płuc (zakażenie płuc).

Ze względu na swój mechanizm działania lek Aspaveli może zwiększać ryzyko zakażeń. Leku Aspaveli nie wolno stosować u pacjentów z aktywnym zakażeniem wywołanym przez niektóre bakterie (tzw. bakterie otoczkowe), w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae*. Leku nie wolno także stosować u pacjentów niezaszczepionych przeciwko tym bakteriom, chyba że przyjmują oni odpowiednie antybiotyki ograniczające ryzyko zakażenia przez dwa tygodnie po szczepieniu.

Choć dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone ze względu na niewielką liczbę pacjentów włączonych do badań głównych, to działania niepożądane leku Aspaveli uznaje się za możliwe do kontrolowania pod warunkiem zastosowania środków ograniczających ryzyko. Europejska Agencja Leków uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku Aspaveli przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

Firma, która wprowadza lek Aspaveli do obrotu, dopilnuje, aby lek był wydawany dopiero po potwierdzeniu, że pacjent otrzymał odpowiednie szczepienia. Ponadto firma przekaze lekarzom przepisującym lek i pacjentom informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leku oraz będzie przypominać lekarzom przepisującym lek i farmaceutom, aby sprawdzali, czy nie jest konieczne dodatkowe zaszczepienie pacjentów przyjmujących lek Aspaveli. Pacjenci otrzymają także specjalną kartę z opisem objawów pewnych zakażeń i informacją, aby w przypadku ich wystąpienia niezwłocznie zasięgnęli porady medycznej.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Aspaveli w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Empaveli® zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Agency, FDA) [48]

FDA zatwierdziło pegcetakoplan pod nazwą Empaveli®.

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Empaveli® zamieszczonej na stronie amerykańskiej

agencji FDA podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu. Zawarte w niej informacje pochodzą z lipca 2025 roku.

Empaveli® w ulotce zatwierdzonej przez FDA jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią;
- pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-proliferacyjnym kłębuszkowym zapaleniem nerek (IC-MPGN) w celu zmniejszenia białkomoczu.

Pegcetakoplan jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na pegcetakoplan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- do rozpoczęcia stosowania u pacjentów z nierozwiązaną, ciężką infekcją wywołaną przez bakterie otoczkowe.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w dokumencie

Poważne infekcje spowodowane przez bakterie otoczkowe

- Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe;
- Reakcje związane z infuzją: Monitoruj pacjentów pod kątem reakcji związanych z infuzją i w razie potrzeby wdrażaj odpowiednie leczenie;
- Wpływ na badania laboratoryjne: Stosowanie odczynników krzemionkowych w panelach krzepnięcia może prowadzić do sztucznego wydłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT).

Działania/zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z PNH (częstość występowania $\geq 10\%$) były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, infekcje, biegunka, ból brzucha, infekcja dróg oddechowych, ból kończyn, hipokaliemia, zmęczenie, infekcja wirusowa, kaszel, bóle stawów, zawroty głowy, ból głowy i wysypka.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN (częstość występowania $\geq 10\%$) były reakcje w miejscu wlewu, gorączka, zapalenie nosogardła, grypa, kaszel i nudności.

Dane z badania Guzman i wsp. 2025

Badanie Guzman i wsp. 2025 [49] stanowi opis przypadku 9-letniego chłopca skierowanego na diagnostykę opornego na leczenie błoniasto-proliferacyjnego kłębuszkowego zapalenia nerek. Pomimo intensywnego leczenia immunosupresyjnego (steroidy w dużych dawkach, mykofenolan mofetylu i inhibitor kalcyneuryny), u pacjenta nadal utrzymywała się wysoka aktywność choroby z niskim stężeniem C3 (35 mg/dl), nadciśnieniem tętniczym, obrzękiem objawowym, anemią i białkomoczem w

zakresie nerczycowym (np. stosunek białka do kreatyniny w moczu [uPCR] 10 g/g; stężenie kreatyniny w surowicy 0,4 mg/dl). Z uwagi na obawy dotyczące opornego na leczenie C3GN po zastosowaniu steroidów w fazie stopniowego odstawiania i takrolimusu, po którym uzyskano umiarkowaną odpowiedź (zmniejszenie białkomoczu), rozpoczęto leczenie pegcetakoplanem w dawce 540 mg dwa razy w tygodniu przez 1 tydzień, a następnie 648 mg dwa razy w tygodniu. **Badanie to uwzględniono jedynie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa ponieważ uczestniczył w nim pacjent w wieku poniżej przyjętych założeń wiekowych w ramach rozpatrywanego wskazania.**

W trakcie 6 miesięcy terapii pegcetakoplanem wyniki pacjenta uległy poprawie, i nie odnotowano żadnych zdarzeń/działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji. W ciągu 3 miesięcy terapii było możliwe odstawienie innych stosowanych jednocześnie leków immunosupresyjnych i hipotensyjnych.

14.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) zidentyfikowano 2 badania nieopublikowane VALE [50]-[55] oraz EAP [56] dotyczące zastosowania pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Aspaveli® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyki i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 54. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pegcetakoplanu u pacjentów z C3G lub IC-MPGN.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[50]-[55]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT05809531 (VALE, 2022-002833-33, APL2-C3G-314) <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Patients With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. <u>Sponsor badania:</u> Apellis Pharmaceuticals, Inc	Otwarte, nierandomizowane, wielośrodkowe badanie przedłużone <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> co najmniej 2,5 roku. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - odsetek pacjentów z redukcją UPCR o ≥ 50 względem wartości wyjściowych; - eGFR, białkomocz i wyniki zgłaszane przez pacjentów oraz postęp choroby określony na podstawie złożonego wyniku klinicznego; - profil bezpieczeństwa.	Aktywne, nierekrutujące	<u>Kryteria włączenia:</u> - ukończenie udziału w badaniu APL2-C3G-310 (VALIANT) zgodnie z wymogami wizyty w 52. tygodniu; - odniesienie korzyści klinicznych ze stosowania pegcetakoplanu podczas udziału w poprzednim badaniu, w opinii badacza; - konieczność utrzymania stabilnego schematu leczenia C3G lub IC-MPGN zgodnie z wymogami badania APL2-C3G-310; - zaszczepienie przeciwko S. pneumoniae, N. meningitidis (typy A, C, W, Y i B) oraz H. influenzae (typ B) zgodnie z wymogami badania APL2-C3G-310 oraz zgoda na otrzymanie wszelkich dodatkowych szczepień zalecanych zgodnie z zaleceniami dla dorosłych lub dzieci z niedoborami dopełniacza i/lub chorobami o obniżonej odporności lub innymi podobnymi lokalnymi wytycznymi; - uczestniczki w wieku rozrodczym, (zdefiniowane, jako każda kobieta, u	101 osób zrekrutowanych do czerwca 2025 roku	Pegcetakoplan podawany podskórnie dwa razy w tygodniu zgodnie z protokołem dawkowania	Maj 2023-lipiec 2027

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				której wystąpiła miesiączka i która nie jest trwale bezpłodna ani po menopauzie), musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas pierwszej wizyty i musiały wyrazić zgodę na stosowanie zdefiniowanych w protokole metod antykoncepcji przez cały okres badania. badania przez co najmniej 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki pegcetakoplanu; - uczestnicy płci męskiej muszą wyrazić zgodę na stosowanie zdefiniowanych w protokole metod antykoncepcji oraz powstrzymać się od oddawania nasienia przez cały okres trwania badania przez co najmniej 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki pegcetakoplanu; - uczestnicy, którzy ukończyli wiek zgody, zgodnie z lokalnymi przepisami, muszą być gotowi i zdolni do wyrażenia świadomej zgody. Przedstawiciel prawny uczestników, którzy nie ukończyli wieku zgody, musi być gotowy i zdolny do wyrażenia świadomej zgody; w stosownych przypadkach uczestnicy, którzy nie ukończyli wieku zgody, muszą również wyrazić zgodę na udział w badaniu; - chęć i zdolność do samodzielnego podania pegcetakoplanu lub wyznaczenie opiekuna, który może wykonać to podanie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - uczestniczki, które są w ciąży lub planują zajść w ciążę lub karmić piersią i nie chcą go przerwać na czas trwania badania oraz przez co najmniej 90 dni po podaniu			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończeni a badania
				ostatniej dawki badanego leku; - niezdolność lub niechęć do współpracy zgodnie z wymogami protokołu; - każdy stan, który zdaniem badacza stwarza nadmierne ryzyko dla uczestnika biorącego udział w badaniu lub może utrudniać interpretację wyników badania; - dowody na trwające nadużywanie lub uzależnienie od narkotyków lub alkoholu, zdaniem badacza.			
[56]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT04729062 (APL2-C3G-801) <u>Oficjalny tytuł badania:</u> S US Early Access Program for the Treatment of Patients With C3 Glomerulopathy or Primary Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis With Pegcetacoplan. <u>Sponsor badania:</u> Apellis Pharmaceuticals, Inc.	Program wczesnego dostępu (ang. <i>Early Access Program, EAP</i>) <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Brak danych. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> Brak danych.	Dopuszczony do obrotu	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 12 lat lub więcej i ważący co najmniej 30 kg; - rozpoznanie pierwotnego C3G lub IC-MPGN potwierdzone w biopsji lub u pacjenta stwierdzono histologiczny nawrót choroby po przeszczepieniu potwierdzony biopsją; - dowody na aktywną chorobę nerek, na podstawie co najmniej 1 g/dobę białkomoczu w 24-godzinnej zbiórce moczu lub UPCr ≥ 1 g/g w losowym moczu z nerki własnej; - nie ma minimalnego poziomu białkomoczu dla nawrotu po przeszczepieniu nerki; - u pacjenta występuje ograniczona odpowiedź na schematy leczenia C3G/IC-MPGN, które mogą obejmować: a) Terapię inhibitorem konwertazy angiotensyny, blokerem receptora angiotensynowego i/lub inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego-2; b) inne leki, które mogą wpływać na białkomocz (np. steroidy, mykofenolan mofetylu i/lub inne leki immunosupresyjne, które pacjent przyjmuje w leczeniu C3G lub IC-MPGN);	Populacja średniej wielkości	Pegcetakoplan	Brak danych

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				- otrzymanie szczepionki przeciwko S. pneumoniae, N. meningitidis (typy A, C, W, Y i B) oraz H. influenzae (typ B) zgodnie z zaleceniami Doradczego Komitetu ds. Praktyk Szczepień Ochronnych (ACIP) dla dorosłych i dzieci z niedoborami dopełniacza. Serię szczepień należy rozpocząć co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania. Jeśli choroba pacjenta jest ciężka i wymaga natychmiastowego leczenia, należy podać wymaganą szczepionkę jak najszybciej i zapewnić pacjentom 2-tygodniową profilaktyczną antybiotykoterapię; - pacjentki w wieku rozrodczym, definiowane jako kobiety, u których wystąpiła menarche i które nie są trwale bezpłodne ani po menopauzie, muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z krwi podczas badania przesiewowego (oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w pierwszym dniu badania) oraz muszą wyrazić zgodę na stosowanie zdefiniowanych w protokole metod antykoncepcji od badania przesiewowego, do co najmniej 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki pegcetakoplanu; - pacjenci powyżej ustawowego wieku zgody, zgodnie z lokalnymi przepisami, muszą być gotowi i zdolni do wyrażenia świadomej zgody. Przedstawiciel prawny pacjentów poniżej ustawowego wieku zgody musi być gotowy i zdolny do wyrażenia świadomej zgody; w stosownych przypadkach pacjenci poniżej ustawowego wieku zgody muszą również wyrazić zgodę na udział w programie;			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				- pacjenci gotowi i zdolni do samodzielnego podania pegcetakoplanu lub mający wyznaczonego opiekuna, który może to zrobić; - pacjenci obecnie mieszkający i będący rezydentami Stanów Zjednoczonych. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - w opinii lekarza prowadzącego, C3G/IC-MPGN wtórne do innego schorzenia (np. zakażenia, nowotworu złośliwego, gammapatii monoklonalnej, układowej choroby autoimmunologicznej, takiej jak toczeń rumieniowaty układowy, przewlekłego odrzucenia zaleźnego od przeciwciał lub leku); - aktualnie lub wcześniej rozpoznane zakażenie HIV, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C albo dodatni wynik badania serologicznego podczas badania przesiewowego wskazuje na zakażenie którymkolwiek z tych wirusów; - masa ciała pacjenta podczas badania przesiewowego przekraczająca 100 kg; - nadwrażliwość na pegcetakoplan lub którykolwiek z substancji pomocniczych; - choroba meningokokowa w wywiadzie; - ciężka infekcja (np. wymagająca dożylniej antybiotykoterapii) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką pegcetakoplanu; - bezwzględna liczba neutrofili podczas badania przesiewowego wynosząca mniej niż 1000 komórek/mm³; - inna istotna choroba nerek; - według opinii badacza, u pacjenta stwierdzone istotne stwardnienie kłębuszków nerkowych lub zwłóknienie śródmiąższowe w biopsji nerki;			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				- pacjent uczestniczący w innym badaniu klinicznym leku eksperymentalnego; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - pacjent niebędący w stanie współpracować lub cierpiący na jakąkolwiek chorobę, która zdaniem lekarza prowadzącego stwarza dla niego nadmierne ryzyko w związku z uczestnictwem w programie; - w opinii lekarza prowadzącego istniejące dowody na ciągłe nadużywanie lub uzależnienie od narkotyków lub alkoholu; - w okresie badań przesiewowych występowanie lub podejrzenie wystąpienia ciężkiej infekcji (w tym między innymi infekcji nawracających lub przewlekłych), które zdaniem lekarza prowadzącego mogą narazić pacjenta na niedopuszczalne ryzyko w związku z uczestnictwem w programie; - znana lub podejrzewana dziedziczna nietolerancja fruktozy.			

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

Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie VALIANT (APL2-C3G-310) [1]-[21] .

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja komputerowa, centralna, w stosunku 1:1, odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją ze względu na status transplantacji nerki i dostępność wyjściowych wyników biopsji nerki; stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: centralna randomizacja komputerowa wskazuje, że uczestnicy i badacze rekrutujący uczestników nie mogli przewidzieć przydziału do grup
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Uczestnicy, sponsor, badacze i cały personel ośrodka badawczego prowadzący działania związane z badaniem (w tym przeprowadzający procedury badawcze, oceniający uczestników oraz wprowadzający i/lub oceniający dane z badania) pozostali nieświadomi przydziału leczenia podczas fazy randomizowanej co najmniej do momentu, aż wszyscy uczestnicy ukończyli oceny w 26. tygodniu.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Uczestnicy, sponsor, badacze i cały personel ośrodka badawczego prowadzący działania związane z badaniem (w tym przeprowadzający procedury badawcze, oceniający uczestników oraz wprowadzający i/lub oceniający dane z badania) pozostali nieświadomi przydziału leczenia podczas fazy randomizowanej co najmniej do momentu, aż wszyscy uczestnicy ukończyli oceny w 26. tygodniu. Wszystkie centralne oceny (w tym ocena biopsji nerek przez centralnego patologa) będą przeprowadzane w sposób zaślepiiony w stosunku do przydzielonego leczenia.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przerwali udział w badaniu wraz z przyczynami. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Raportowano wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano.

Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854) [22]-[32].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: brak informacji na temat rodzaju randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak informacji na temat rodzaju randomizacji i ukrycia kodu alokacji

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Brak zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Brak zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a bezpieczeństwa – w zmodyfikowanej mITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Przedstawiono wyniki dla głównego punktu końcowego i dodatkowych, drugorzędowych punktów końcowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Bardzo niska liczba pacjentów zrekrutowanych do badania.

14.9. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 57. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	DISCOVERY (APL2-201, NCT03453619) [35]-[39]	Mancuso i wsp. 2025 [40]-[41]	Akutek i wsp. 2025 [44]	Khankin i wsp. 2025 [45]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (brak danych - 0 punktów)	NIE (brak danych - 0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	Prawdopodobnie TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	7 punktów	3 punkty	3 punkty	3 punkty

14.10. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 58. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/kwestionariusza
Kwestionariusz FACIT-F	Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue questionnaire, FACIT-F) jest podskalą skali FACIT i służy ocenie jakości życia chorych cierpiących na schorzenia przewlekłe. Skala zmęczenia FACIT składa się z pięciu części dotyczących dobrostanu fizycznego, życia rodzinnego/ towarzyskiego, stanu emocjonalnego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz podskali oceny zmęczenia, która obejmuje 13 pozycji, z czego każda z nich oceniana jest w 5-stopniowej skali (od 0 do 4). Dla każdej pozycji jest odnotowywany wynik i zgodnie z wytycznymi jest on odwracany lub nie. Kolejno wyniki z każdej pozycji są sumowane, a następnie mnożone razy 13 i dzielone przez liczbę pytań, na które pacjent odpowiedział. Wyniki są w zakresie od 0 do 52, przy czym wyższa ilość punktów wskazuje na mniejsze zmęczenie, co przekłada się na wyższą jakość życia. Źródło: [1] https://www.facit.org/measure-english-downloads/FACIT-F-English-Downloads
Kwestionariusz KDQOL	KDQOL (ang. Kidney Disease Quality of Life) to kwestionariusz opracowany w celu oceny jakości życia związanej ze zdrowiem osób z chorobą nerek, zwłaszcza dializowanych. Łączy on ogólną ankietę dotyczącą stanu zdrowia, często opartą na formularzu SF-12, ze skalami, które odnoszą się konkretnie do specyficznych problemów pacjentów z chorobą nerek, takich jak objawy, obciążenie chorobą i jej wpływ na codzienne życie. KDQOL-36 to popularna, skrócona wersja tego narzędzia, z punktacją zazwyczaj w zakresie od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki oznaczają lepszą samoocenę jakości życia. Źródło: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7841967/ oraz [18]
Indeks histologiczny C3G	Indeks histologiczny C3G służy do oceny aktywności i przewlekłości choroby w C3G w biopsji nerki. Całkowity wynik aktywności C3G waha się od 0 (gorszy) do 21 (najlepszy). Obejmuje on siedem parametrów aktywności i cztery parametry przewlekłości, oceniane za pomocą skali półilościowej. Wskaźnik C3G-HI okazał się dobrym predyktorem wyników leczenia nerek u pacjentów z C3G, przy czym wskaźnik przewlekłości choroby jest głównym czynnikiem prognozującym przeżycie nerek, natomiast wskaźnik aktywności jest bardziej przydatny w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Wyższe wyniki oznaczają lepszy wynik. Źródło: [2], [18] oraz Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Caravaca F, Praga M. Contribution of a histologic index to the prognostic information of C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant . 2021 Nov 9;36(11):2148-2150.

14.11. TABELLE POMOCNICZE

Tabela 59. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
	IIV	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IIVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IIVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IIVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

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

Tabela 60. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [66].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utażnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 61. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[70].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>),	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
RoB dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej dziedzinie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

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

Tabela 62. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Referencja		
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna
		Wybrana z odmiennej populacji
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
		Raportowanie przez samego chorego
Porównywalność	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak
		Nie
Wyniki	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
		Brak opisu
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych

Produkt leczniczy Aspavelli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		
Referencja		
		Brak informacji

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 63. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 64. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.12. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> wrzesień 2025 <u>Analiza kliniczna:</u> listopad 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: listopad 2025). <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 18.11.2025).
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3;

	• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 i 8 (nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej)
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5. <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatora).
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1. oraz rozdz. 14.4.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1 oraz 14.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5, 6 oraz Streszczenie.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 7 i rozdz. 14.6.

<i>stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i>	
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Tak, Rozdz. 5.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.

14.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplelowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Listopad 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> - przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, - przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.

• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.10; rozdz. 14.11
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną</i>	Tak, rozdz. 14.8.

<i>i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy (nie zidentyfikowano takich badań)
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Nie dotyczy. (nie zidentyfikowano takich opracowań)
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Nie dotyczy, nie odnaleziono przeglądów systematycznych.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.11 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 14.5 i 14.9.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródeł i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.

Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?	Tak, rozdz. 5, 6 i Streszczenie.
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci: - liczebności próby dla każdej interwencji, - wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, - parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).	Tak, rozdz. 5, 5 i 14.5.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Nie przeprowadzono meta-analizy.
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie przeprowadzono meta-analizy.
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?	Nie przeprowadzono meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) Zastosowano: - metodę Buchera, - porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), - metodę Bayesa, - meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), - metaregresję.	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić: - proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), - porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), - porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Nie przeprowadzono porównania pośredniego.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Jeśli strategia wyszukiwania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie, rozdz. 14.1.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7 i 14.6.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dotyczy również pacjentów z innymi zarejestrowanymi wskazaniami dla pegcetakoplanu
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5 i 14.4.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.