



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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, listopad 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	3
STRESZCZENIE	5
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO.....	13
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA C3G ORAZ IC-MPGN.....	14
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG C3G i PIERWOTNEJ IC-MPGN	15
2.4. DIAGNOSTYKA C3G ORAZ IC-MPGN	16
2.5. EPIDEMIOLOGIA C3G i IC-MPGN	18
2.6. ROKOWANIE PACJENTÓW Z C3G ORAZ IC-MPGN.....	23
2.7. JAKOŚĆ ŻYCIA U PACJENTÓW Z IC-MPGN LUB C3G	24
2.8. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU IC-MPGN i C3G.....	25
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines)	29
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z C3G I IC-MPGN	32
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	34
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	39
5. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	42
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z GLOMERULOPATIĄ C3G LUB KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA BŁONIASTO-ROZPLEMOWEGO NEREK WYWOŁANEGO KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI	43
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	43
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIECIE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	44
7. BIBLIOGRAFIA	46
8. SPIS TABEL	50
9. ANEKS.....	51
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ASPAVELI® [1]	51
9.2. WYNIKI ANKIET SKIEROWANYCH DO EKSPERTÓW, DOTYCZĄCYCH EPIDEMIOLOGII I LECZENIA WNIOSKOWANEGO WSKAZANIA.....	56
9.3. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	61

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Wyjaśnienie
ACEi	ang. <i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> ; Inhibitory konwertazy angiotensyny
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	ang. <i>Angiotensin receptor blockers</i> ; Blokery receptora angiotensynowego/ antagoniści receptora angiotensyny II (sartany)
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
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
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CKD	ang. <i>Chronic Kidney Disease</i> ; przewlekła choroba nerek
DDD	ang. <i>Dense Deposit Disease</i> ; Choroba gęstych złogów
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 Leków
ESRD	ang. <i>end-stage renal disease</i> ; Schyłkowa choroba nerek
GFR	ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> ; Współczynnik filtracji kłębuszkowej
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy questionnaire</i> ; kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HSC	ang. <i>hematopoietic stem cells</i> ; krwiotwórcze komórki macierzyste
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
IC-MPGN	ang. <i>Immune Complex-mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis</i> ; Błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek z kompleksami immunologicznymi (kłębuszkowe zapalenie błoniasto-rozplamowe nerek wywołane kompleksami immunologicznymi)
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
Ig	Immunoglobuliny
KIDGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Akronim	Wyjaśnienie
MMF	Mykofenolan mofetylu
MPGN	ang. <i>Membranoproliferative glomerulonephritis</i> ; Kłębuszkowe zapalenie błoniasto-rozplemowe nerek
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny
PNH	ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
RAS	ang. <i>Renin-angiotensin system</i> ; Układ renina-angiotensyna
RP	Rada Przejrzystości
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SOC	ang. <i>Standard of care</i> ; Standardowa opieka/terapia
UPCR	Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu
WHO	Ang. <i>World Health Organisation</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy

Przedstawienie problemu decyzyjnego, jak również określenie zakresu i kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi, w skojarzeniu z inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS) chyba, że leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w ramach 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)” [3].

Schemat PICO

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

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci dorośli i nastolatki 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 [1], zgodnie z kryteriami opisanymi w proponowanym programie lekowym [3];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi zastosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [1] i proponowanym programem lekowym [3];

(C) komparatory – z uwagi na fakt, iż pegcetakoplan stanowi przełomowe leczenie dla populacji o niezaspokojonych potrzebach komparator stanowi najlepsza opieka wspomagająca (BSC)/standardowa opieka (SOC), rozumianą jako brak zastosowania pegcetakoplanu, obejmującą między innymi stosowanie inhibitorów RAS, kortykosteroidów, leków cytotoksycznych, inhibitorów SGLT2 i/lub refundowanych leków immunosupresyjnych);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie): w zakresie skuteczności klinicznej, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz profilu bezpieczeństwa.

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

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 [5], [6], [7], [8], [10], [9].

Przebieg i konsekwencje zdrowotne IC-MPGN i C3G

Objawy IC-MPGN i C3G mogą być różnorodne, ale najczęściej obejmują białkomocz, krwimocz, obrzęki, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia funkcji nerek [5], [6], [13]. Zatem wysokie ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek i niewydolności nerek u pacjentów z rozpatrywanej populacji wskazuje na pilną potrzebę wdrożenia odpowiedniego leczenia [14], [8], [10]. Szacuje się, że około 50% pacjentów osiąga schyłkową niewydolność nerek po 10 latach od diagnozy [8] (progresja w kierunku schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) w przypadku C3G występuje u 70% dzieci i 30–50% dorosłych w ciągu 10 lat) [7]. Zaobserwowano silny związek między wzrostem

białkomoczu a ryzykiem niewydolności nerek. Ponadto, $\geq 50\%$ redukcja białkomoczu w czasie wiązała się z niższym ryzykiem niewydolności nerek. Zmniejszenie białkomoczu o $\geq 30\%$ po 6 miesiącach lub o $\geq 50\%$ po 12 miesiącach wiązało się z wolniejszym spadkiem eGFR [10]. Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), znana również jako stadium 5 przewlekłej choroby nerek (definiowana jako wskaźnik filtracji kłębuszkowej [GFR] mniejszy niż 15 ml/min/1,73 m²) istotnie skraca przewidywaną długość życia. Śmiertelność pacjentów z ESRD jest znacznie wyższa niż u osób bez tej choroby. Nawet przy odpowiednio wczesnej dializoterapii wskaźniki śmiertelności wahają się od 20% do 50% w ciągu 24 miesięcy, najwyższa śmiertelność występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia dializ [46].

Niestety, nadal brakuje skutecznych metod leczenia zapobiegających progresji choroby a także nawrotom po przeszczepie. Zgłaszane wskaźniki nawrotów choroby po przeszczepie różnią się znacznie między badaniami, wahając się od 15% do 60%. Dane są trudne do porównania, ponieważ obejmują głównie jednoosrodkowe retrospektywne kohorty pacjentów z różnym rozkładem podtypów choroby i w różnym wieku [8]. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wtórną do C3G, którzy otrzymali przeszczep nerki, choroba nawraca u ponad 50% pacjentów, często w ciągu pierwszego roku [7], [17].

Pacjenci cierpiący na postępujące choroby nerek, takie jak IC-MPGN jak i C3G mają znacząco obniżoną jakość życia. Schorzenia te mogą wielowymiarowo wpływać na zarówno na samopoczucie fizyczne, psychiczne a także różne aspekty codziennego życia. Jakość życia zależy od wielu czynników, w tym od wieku pacjenta i postępu choroby [36], [18], [39], [40], [41].

Epidemiologia i obciążenie społeczno-ekonomiczne chorobą

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 [4], [21], [22].

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 [5], [23], [24], [25], [26]. 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 [5], [23], [24], [25], [26].

Dane dotyczące epidemiologii C3G i IC-MPGN w Polsce są bardzo ograniczone. W największym badaniu Perkowska-Ptasińska i wsp. 2017 [27] 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 [30], Rozporządzenia (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. [31], Załącznika nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [33] oraz publikacji [32], 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 [30].**

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, dlatego istotne jest wdrażanie odpowiedniego leczenia od jak najwcześniejszych stadiów przewlekłej choroby nerek, w celu przeciwdziałania lub maksymalnego opóźnienia postępu choroby.

Metody leczenia C3G i pierwotnego IC-MPGN

Podobnie jak w przypadku innych chorób kłębuszków nerkowych, obecne leczenie C3G i pierwotnego IC-MPGN obejmuje niespecyficzne, wspomagające działania mające na celu kontrolowanie białkomoczu, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, obrzęków i innych objawów towarzyszących przewlekłej chorobie nerek. Nie ma istotnych różnic w schematach leczenia między chorobami (C3G vs pierwotne IC-MPGN) ani podtypami choroby (DDD vs C3GN) [47].

Obecne strategie terapeutyczne działają przede wszystkim objawowo, oferując ograniczoną i nieprzewidywalną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu postępu rozpatrywanych schorzeń. U większości pacjentów w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie standardowych środków wspomagających w postaci modyfikacji diety i stylu życia, inhibitorów RAS (ACEi/ARB) oraz odpowiedniej kontroli lipidów. Pacjenci z utrzymującym się białkomoczem (np. UPCr >1 g/g u dorosłych) mogą dodatkowo otrzymywać nieswoistą immunosupresję (mykofenolan mofetylu i/lub kortykosteroidy). Stosowanie i intensywność immunosupresji u dzieci należy starannie rozważyć, biorąc pod uwagę kliniczną i histologiczną aktywność choroby [53]. W przypadku chorych z IC-MPGN, cyklofosfamid lub rytuksymab zaleca się u pacjentów, u których po 6–12 miesiącach terapii skojarzonej nie nastąpi poprawa czynności nerek, wystąpi krwimocz lub białkomocz, a ponowna biopsja nerki nadal wykazuje cechy aktywnej choroby [52], [53]. Zastosowanie ekulizumabu można rozważyć w przypadku postępującej choroby i braku odpowiedzi na inne terapie, przy czym istnieją niepewne dowody na jego skuteczność [52], [54], [53]. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie powinni być kierowani do udziału w badaniach klinicznych, o ile są one dostępne [52], [53]; przeszczep nerki wiąże się z wysokim ryzykiem wznowy histologicznej (do 90%), przy braku znanych strategii profilaktycznych [54].

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z C3G i IC-MPGN

W przypadku pacjentów z IC-MPGN i C3G brakuje wysokiej jakości dowodów w zaleceniach dotyczących ich leczenia, a główną barierą jest brak skutecznych i ukierunkowanych metod leczenia [4]. **Niekorzystne wyniki leczenia schorzeń nerek związane z podwyższonym białkomoczem w momencie rozpoznania i jego utrzymywaniem się podkreślają potrzebę wcześniejszej diagnozy i szybkiego leczenia pacjentów. Cele leczenia w przypadku C3G i pierwotnego IC-MPGN powinny być ukierunkowane na osiągnięcie docelowego poziomu białkomoczu (np. 1 g/g), biorąc pod uwagę związek z utrzymującym się wysokim poziomem białkomoczu i szybkością progresji [10]. 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 [4]. Szerokie wdrożenie do terapii inhibitorów składowych układu dopełniacza daje nadzieję na pojawienie się terapii modyfikujących przebieg choroby, stąd nagląca potrzeba zwiększenia dostępności tej grupy leków dla pacjentów [41].**

Interwencja wnioskowana

Interwencję wnioskowaną stanowi zastosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji). Jest to lek podawany podskórnie dwa razy w tygodniu, łatwy do samodzielnego podania w domu za pomocą pompy infuzyjnej ze strzykawką. Pod względem mechanizmu działania pegcetakoplan to inhibitor składowej C3 dopełniacza, który holistycznie kontroluje nadaktywację C3, blokując tym samym odkładanie się C3 jako głównego czynnika patogenetycznego w C3G i pierwotnym IC-MPGN, aby zachować funkcję nerek i zapobiec postępowi choroby. Pegcetakoplan to jedyny inhibitor dopełniacza, który wykazał zdolność usuwania złogów C3, głównego czynnika patofizjologicznego w C3G i pierwotnym IC-MPGN. Usunięcie/redukcja złogów C3 jest pierwszym sygnałem potwierdzającym zatrzymanie patologicznego mechanizmu leżącego u podstaw choroby i wskazującym, że zastosowana terapia nie ogranicza się wyłącznie do leczenia objawowego [1].

Pegcetakoplan został zarejestrowany przez EMA w leczeniu młodzieży i dorosłych z C3G i pierwotnym IC-MPGN, niezależnie od historii przeszczepu, co zapewnia szerokie zastosowanie [1].

Efektywność kliniczną pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i IC-MPGN oceniano między innymi w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy akronimie VALIANT. Badanie to zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu u pacjentów dorosłych i młodzieży z C3G lub pierwotnym IC-MPGN, w tym u chorych z nawrotem po przeszczepie.

W badaniu wykazano, że [1], [60], [81]:

- leczenie pegcetakoplanem spowodowało szybką i utrzymującą się redukcję białkomoczu o 67% w stosunku do wartości wyjściowej, co stanowi wysoce istotną statystycznie względną różnicę (wynoszącą 68%) w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$); jednocześnie 51% pacjentów osiągnęło stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) poniżej 1 g/g;
- redukcja UPCR w wyniku zastosowania pegcetakoplanu obserwowana była we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych w badaniu, w tym: nastolatków i dorosłych, uczestników z C3G jak i IC-MPGN, w subpopulacji stosującej leki immunosupresyjne, pacjentów z reaktywacją choroby po przeszczepie nerki jak i bez przeszczepu nerki;
- kluczowe drugorzędowe punkty końcowe zostały również osiągnięte u pacjentów dorosłych: leczenie pegcetakoplanem spowodowało klinicznie istotne usunięcie złogów C3 z kłębuszków nerkowych w 26. tygodniu terapii; stężenie C3 w kłębuszkach nerkowych uległo zmniejszeniu (≥ 2 OOM) u 74,3% (26/35) w przypadku pacjentów leczonych pegcetakoplanem (nominalne $p < 0,0001$), a u 71,4% (25/35) leczonych stwierdzono całkowite usunięcie złogów C3 (brak dodatniej immunofluorescencji) w biopsji;
- pegcetakoplan stabilizował czynność nerek, co potwierdza zmiana eGFR o +6,3 ml/min/1,73 m² (nominalne $p = 0,03$) w porównaniu z placebo. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (stabilizacja lub poprawa eGFR oraz $\geq 50\%$ redukcja UPCR) został osiągnięty u 49,2% pacjentów w porównaniu z 3,3% w grupie placebo ($p < 0,0001$);
- pegcetakoplan był dobrze tolerowany, nie odnotowano żadnych zakażeń meningokokami otoczkowymi, co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań i >2000 pacjento-lat ekspozycji na pegcetakoplan; zaledwie <2% pacjentów przerwało leczenie pegcetakoplanem a tolerancja leku w populacji młodzieży (12–17 lat) była porównywalna do profilu u dorosłych.

Co istotne, spójny i silny efekt leczenia pegcetakoplanem u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN utrzymywał się przez 52 tygodnie leczenia. Korzyści z leczenia pegcetakoplanem były również widoczne w przypadku tych chorych, którzy zmienili terapię z placebo na pegcetakoplan [82].

Komparatory

Biorąc pod uwagę zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych) w leczeniu C3G i IC-MPGN oraz fakt, że pegcetakoplan (dodany do BSC/SOC) stanowi przełomowe leczenie dla wąskiej populacji o niezaspokojonych potrzebach i żaden lek nie spełnia definicji komparatora dla analizowanej populacji, jako postępowanie referencyjne uwzględniono najlepszą opiekę wspomagającą obejmującą między innymi stosowanie inhibitorów RAS i/lub refundowanych leków immunosupresyjnych (czyli brak zastosowania pegcetakoplanu).

Rekomendacje finansowe dla wnioskowanej interwencji

Jak do tej pory (listopad 2025 roku), następujące światowe agencje HTA: australijska PBAC, szkocka SMC, walijska AWMMSG, francuska HAS, niemiecka G-Ba jak również irlandzka NCPE nie oceniały zasadności finansowania pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3G oraz kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplemowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi.

Wniosek o finansowanie Aspaveli® w leczeniu pierwotnej glomerulopatii C3 i pierwotnego kłębuszkowego zapaleniem błoniasto-rozplemowego nerek wywołanego kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN) u osób w wieku 12 lat i starszych jest obecnie rozpatrywany przez brytyjską agencję NICE (G-Ba) z planowaną datą publikacji w czerwcu 2026 roku [72] oraz kanadyjską agencję CDA-AMC [71].

Podsumowanie:

C3G oraz IC-MPGN to poważne, przewlekłe i postępujące choroby nerek spowodowane zaburzeniami układu dopełniacza, przebiegające z odkładaniem się produktów aktywacji C3 w kłębuszkach nerkowych, w konsekwencji prowadzących do niewydolności nerek wymagającej obciążającej, czasochłonnej dializoterapii lub ryzykownego przeszczepu nerek, który nie gwarantuje wyleczenia z powodu ryzyka nawrotu choroby. Z tego powodu istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba pacjentów odnośnie dostępu do efektywnej terapii spowalniającej progresję choroby do niewydolności nerek.

W przeciwieństwie do dotychczas stosowanej opieki wspomagającej, 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 specyficznym 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.

Stosowanie pegcetakoplanu:

- w populacji pacjentów z C3G i IC-MPGN wiązało się z istotnymi korzyściami klinicznymi, w postaci poprawy czynności i stabilizacji funkcji nerek (tj. stabilizacji eGFR a także istotnej i trwałej redukcji nasilenia białkomoczu), co jest kluczowe dla redukcji długoterminowego ryzyka postępu choroby do niewydolności nerek, wymagającej przeszczepu lub dializ;
- cechowało się pozytywnymi efektami leczenia 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;
- wiązało się z niskim wskaźnikiem przerwania terapii (<2%);
- było bezpieczne; 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; tolerancja leku w populacji młodzieży (12–17 lat) jest porównywalna do profilu u dorosłych; w badaniu VALIANT nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych wśród czterech zgłoszonych poważnych infekcji;
- przynosiło spójne i silne efekty leczenia, które utrzymywały się długoterminowo, przez 52 tygodnie;
- poprzez opóźniającą się progresję choroby i minimalizację potrzeby kosztownych interwencji (takich jak dializa i powtarzające się przeszczepy nerek) może przyczyniać się do redukcji długoterminowych kosztów opieki zdrowotnej.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1 080 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.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) w analizowanym wskazaniu.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Daje to możliwość wyboru najlepiej dopasowanych komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) na potrzeby porównania klinicznego oraz ekonomicznego względem produktu leczniczego Aspaveli® w analizowanym wskazaniu, jak również pozwala określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Aspaveli®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie charakterystyki interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Aspaveli®);
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu);
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania interwencji wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania interwencji wnioskowanej oraz komparatora w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1] jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna;
- leczeniu pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN) w skojarzeniu z inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS), z wyjątkiem przypadków, w których leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane.

Produkt leczniczy Aspaveli® jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w jedynie we wskazaniu obejmującym nocną napadową hemoglobinurię, w ramach programu lekowego B.96: LECZENIE CHORYCH Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)” [2]. Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie refundacji pegcetakoplanu o kolejne, nierefundowane dotychczas wskazanie, dotyczące leczenia pacjentów dorosłych i nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym, kłębuszkowym 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.

Podstawowe informacje dotyczące włączenia i wykluczenia z leczenia pegcetakoplanem (Aspaveli®) w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę programu lekowego „LECZENIE GLOMERULOPATII C3 (C3G) LUB PIERWOTNEGO KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA BŁONIASTO-ROZPLEMOWEGO NEREK WYWOŁANEGO KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)” zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 1]. Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dla pegcetakoplanu [3] pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem [1].

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia pegcetakoplanem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „LECZENIE GLOMERULOPATII C3 (C3G) LUB PIERWOTNEGO KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA BŁONIASTO-ROZPLEMOWEGO NEREK WYWOŁANEGO KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)” [3].

Kryteria kwalifikacji do leczenia pegcetakoplanem	
1)	pacjenci w wieku co najmniej 12 lat, z rozpoznaniem glomerulopatii C3 (C3G) lub pierwotnego kłębuszkowego zapalenia błoniasto-rozplemowego nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN), potwierdzonym biopsją nerki własnej lub przeszczepionej;
2)	eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² ;
3)	białkomocz co najmniej 1 g/dobę u pacjentów dorosłych lub 15mg/kg u pacjentów pediatrycznych w 24-godzinnej zbiórce moczu lub stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynoszący co najmniej 1000 mg/g w co najmniej 2 porannych próbkach moczu lub gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek;
4)	utrzymywanie się białkomoczu 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);
5)	w przypadku szybkiego postępu choroby definiowanej jako spadek szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) o co najmniej 5 ml/min/1,73 m ² /rok lub bezwzględny całkowity spadek eGFR o 25% lub więcej w czasie ostatnich 12 miesięcy;

- 6) brak aktywnego zakażenia wywołanego przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*;
- 7) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw *Neisseria meningitidis* (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia), *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepień - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia;
- 8) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);
- 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania określonych w aktualnej ChPL.

Wszystkie powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

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

Określenie czasu leczenia pegcetakoplanem w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

W przypadku wątpliwości dotyczących leczenia Komisja Koordynująca na wniosek lekarza prowadzącego ocenia zasadność kontynuacji lub przerwania leczenia w programie.

Kryteria wyłączenia

- 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie co 6 miesięcy w oparciu o ocenę danych klinicznych świadczeniobiorcy, rozumianego jako:
 - a. progresja do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii; lub
 - b. w przypadku braku poprawy parametrów klinicznych tj UPCR i/lub eGFR należy wykonać ponowną biopsję nerki w celu potwierdzenia lub wykluczenia braku poprawy aktywności choroby lub stwierdzenie nieodwracalności zmian (nasilone szklwienie kłębuszków i włóknienie tkanki śródmiąższowej)
- 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 3) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne;
- 4) karmienie piersią;
- 5) nadwrażliwość na pegcetakoplan lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 6) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualną ChPL.

Dawkowanie pegcetakoplanu

Dawkowanie pegcetakoplanu prowadzi się zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Pacjent odbywa w ośrodku minimum trzy wizyty, w trakcie których następują pierwsze podania leku w warunkach szpitalnych, (z wynikami badań i oceną efektywności leczenia) od początku leczenia w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. Następnie leczenie pegcetakoplanem może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Wówczas możliwe jest wydawanie leku na okres pomiędzy wizytami w ośrodku. Na pierwszej wizycie z podaniem leku w ośrodku pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat sposobu podawania leku stosowanego podskórnie oraz postępowania w przypadku wystąpienia potencjalnych objawów niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.

Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym, przy czym w proponowanym programie lekowym doszczegółowiono:

- kwestie dotychczas stosowanych terapii oprócz inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAS), tj. steroidów, mykofenolanu mofetylu i/lub innych dozwolonych leków immunosupresyjnych stosowanych w ramach leczenia C3G lub IC-MPGN;
- kryterium kwalifikacji w zakresie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) u pacjentów, który powinien wynosić ≥ 30 ml/min/1,73 m²;
- definicję białkomoczu oraz stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR), kwalifikujące do terapii.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Kłębuszkowe zapalenie błoniasto-rozplemowe nerek wywołane kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN, znane też jako MPGN zależne od Ig) i glomerulopatia związana z dopełniaczem 3 (C3G) to rzadkie choroby nerek zależne od dopełniacza, wcześniej klasyfikowane w grupie schorzeń nerek określanych jako błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) typu 1, typu 2 i typu 3 [4], [5].

Nowsza klasyfikacja zmian o typie MPGN uwzględnia patomechanizm choroby oraz rodzaj złogów obecnych w badaniu immunofluorescencyjnym lub immunohistochemicznym i obejmuje [5], [6], [7], [8], [9]:

- MPGN związane z kompleksami immunologicznymi (ang. *immune complex MPGN*; IC-MPGN) – w przebiegu tej choroby dochodzi do odkładania się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych;
- glomerulopatię C3 (cechującą się obecnością złogów składowej C3 dopełniacza, którym nie towarzyszą złogi immunoglobulin) dzieloną na dwa główne podtypy, w oparciu o różne wzorce odkładania się C3 w kłębuszkach nerkowych, obserwowane w mikroskopie elektronowym:
 - chorobę gęstych złogów (ang. *dense deposit disease*; DDD), charakteryzującą się osmiofilowymi, wstęgowatymi, gęstymi elektronowo złogami w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (około 66% przypadków);
 - kłębuszkowe zapalenie nerek ze złogami C3 (ang. *C3 glomerulonephritis*; C3GN), w którym złogi immunologiczne zlokalizowane są w mezangium i przestrzeni podśródbłonkowej (około 33% przypadków).

C3G i IC-MPGN to przewlekłe, postępujące choroby, które nieleczone mogą prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia nerek, wymagającego dializ lub przeszczepu nerki. Wczesna diagnoza pozwala na szybkie wdrożenie leczenia, które może pomóc w zmniejszeniu białkomoczu, ochronie funkcji nerek i spowolnieniu postępu choroby [10].

W ostatnich latach przełomowe badania wykazały, że dysregulacja układu dopełniacza może również odgrywać rolę w patogenezie pierwotnego IC-MPGN, gdzie mogą współistnieć złogi C3 i Ig o podobnej intensywności. Sugeruje to, że **IC-MPGN może mieścić się w tym samym spektrum chorób, co C3G i potencjalnie pacjenci mogliby odnieść korzyści z podobnych metod leczenia** [10]. Pomimo nowych postępów w wiedzy na temat obu tych schorzeń, nadal istnieje szereg niezaspokojonych potrzeb w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów z tymi nefropatiami, częściowo ze względu na ich rzadkość występowania oraz nakładające się obrazy kliniczne, cechy histologiczne i patofizjologie [4].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10), glomerulopatia C3G jest klasyfikowana pod kodem N03.5 a IC-MPGN jest klasyfikowane pod kodami ICD-10 N03.5 (przewlekłe) i N05.5 (nieokreślone). Kod N03.5 odnosi się konkretnie do „przewlekłego zespołu

zapalenia nerek z rozlanym mezangio-włośniczkowym zapaleniem kłębuszków nerkowych”. Kod N05.5 oznacza „nieokreślony zespół zapalenia nerek z rozlanym mezangio-włośniczkowym zapaleniem kłębuszków nerkowych”. Jeśli IC-MPGN jest wtórny do innej choroby, może zostać zakodowany pod kodem N04.B2 w przypadku zespołu nerczycowego lub N00.B2 w przypadku ostrego zespołu zapalenia nerek, a następnie kodem choroby podstawowej [11], [12].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA C3G ORAZ IC-MPGN

C3G i pierwotne (idiopatyczna) IC-MPGN mają nakładające się cechy patologiczne, a dysregulacja układu dopełniacza odgrywa kluczową rolę w patogenezie obu chorób. Nadmierna aktywacja alternatywnej drogi dopełniacza (AP) jest głównym czynnikiem patofizjologii C3G, co prowadzi do akumulacji C3 w kłębuszkach nerkowych, powodując stan zapalny i uszkodzenie nerek, co prowadzi do histologicznych i klinicznych objawów choroby. U wielu pacjentów niekontrolowana aktywacja alternatywnej drogi dopełniacza w C3G jest spowodowana nieprawidłowościami genetycznymi w kluczowych genach AP i/lub nabytymi autoprzeciwciałami przeciwko białkom dopełniacza, takimi jak czynniki nerkowe C3 i C5, które stabilizują odpowiednio konwertazy alternatywnej drogi dopełniacza C3 i C5, wydłużając tym samym ich okres półtrwania [4], [7], [17].

IC-MPGN może występować wtórnie do różnych chorób podstawowych, takich jak przewlekłe infekcje, choroby nowotworowe czy choroby autoimmunologiczne. Niektóre przypadki wtórnego IC-MPGN i C3G są również związane z gammapatiami monoklonalnymi, które obejmują spektrum zaburzeń zwanych gammapatiami monoklonalnymi o znaczeniu nerkowym. Rola układu dopełniacza w patogenezie IC-MPGN jest mniej poznana, a mechanizmy prowadzące do odkładania się kompleksów immunologicznych pozostają nieznane. Kompleksy immunologiczne zarówno w idiopatycznym, jak i wtórnym IC-MPGN aktywują klasyczną drogę dopełniacza, podczas gdy w kilku badaniach odnotowano podobny poziom genetycznych i/lub nabytych nieprawidłowości alternatywnej drogi dopełniacza u pacjentów z idiopatycznym IC-MPGN i C3G. Ponadto częstość występowania niskiego stężenia C3 w surowicy przy prawidłowym stężeniu C4 w surowicy, wskazującego na aktywację alternatywnej drogi dopełniacza, jest porównywalna u pacjentów z idiopatycznym IC-MPGN i C3G; podkreśla to rolę nadmiernej aktywacji AP w idiopatycznym IC-MPGN [4], [5].

Uważa się, że przypadku C3G szlak alternatywny jest rozregulowany z powodu mutacji typu *gain-of-function* lub *loss-of-function* w białkach dopełniacza, autoprzeciwciałach lub inhibitorach przeciwko regulatorom dopełniacza [5]. Mutacje dotyczą genów kodujących C3, czynnika B dopełniacza, czynnika H, czynnika I oraz białka 5 związanego z czynnikiem H dopełniacza. Około 25% pacjentów ma wykrywalne mutacje genetyczne w tych genach związanych z dopełniaczem, jednak ze względu na złożoność układu dopełniacza, niewielu pacjentów ma krewnych z tą samą chorobą. Wśród pacjentów z rozpoznaniem rodzinnego C3G, C3GN występuje częściej niż choroba gęstych złogów (DDD) [7]. Autoprzeciwciała przeciwko różnym białkom dopełniacza stabilizują docelowe białka dopełniacza, wydłużają ich okres półtrwania i przedłużają ich aktywność. Czynniki nefrytyczne C3 (CNeF) jest najczęściej występującym znanym autoprzeciwciałem

powodującym C3G. Inne autoprzeciwciała obejmują czynnik nefrytyczny C5 przeciwko konwertazie C5 oraz autoprzeciwciała przeciwko czynnikowi H i czynnikowi B. Uważa się, że paraproteinemia działają jako autoprzeciwciała przeciwko konwertazie C3 lub innym czynnikom regulującym [7]; u części pacjentów nie identyfikuje się przyczyn choroby [5].

2.3. OBJAWY I PRZEBIEG C3G i PIERWOTNEJ IC-MPGN

Objawy IC-MPGN i C3G mogą być różnorodne, ale najczęściej obejmują białkomocz, krwimocz, obrzęki, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia funkcji nerek [5], [6], [13]. Choroby te są prawie zawsze bezbolesne, a ze względu na pomijane i niespecyficzne objawy, rozpoznanie często stawiane jest przypadkowo, gdy podczas rutynowych badań kontrolnych stwierdza się obecność krwi i/lub białka w moczu. Ponadto objawy mogą się różnić u poszczególnych pacjentów. We wczesnych stadiach choroby możliwe jest, że niektórzy pacjenci z IC-MPGN lub C3G nie odczuwają jeszcze żadnych wyraźnych dolegliwości ani objawów. Objawy ze strony nerek zależą od stopnia uszkodzenia kłębuszków nerkowych i mogą się nasilać wraz z postępem choroby [5], [14]. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kluczowych objawów obu chorób.

Tabela 2. Objawy IC-MPGN i C3G [5], [6], [13], [14], [15], [16].

Objaw	Opis
Objawy nerkowe	
Białkomocz	Nadmierna ilość białka w moczu (wydalenie z moczem ponad 150 mg białka na dobę jest uznawana za białkomocz), może powodować pienienie się moczu i prowadzić do obrzęków. W momencie wystąpienia białkomocz może być subnerczycowy, nefrotyczny (nerczycowy) lub nefrytyczny. W zespole nefrotycznym pacjenci zazwyczaj wydają 3,0–3,5 g białka w moczu w ciągu 24 godzin lub wartość białka/kreatyniny w moczu punktowym wynosi 3,0–3,5 mg. W zespole nerczycowym pacjenci zgłaszają się z białkomoczem >3,5 g białka/dobę, krwimoczem z wałeczkami krwinek czerwonych w moczu i nadciśnieniem tętniczym.
Krwimocz	Obecność krwi w moczu, widoczna jako różowe, czerwone lub ciemne zabarwienie moczu (makrohaturia) lub stwierdzany pod mikroskopem (mikrohaturia)
Obniżenie objętości moczu	Rzadsze oddawanie moczu lub oddawanie mniejszych ilości moczu niż zwykle (bezmocz) może wskazywać na problem z nerkami.
Zaburzenia funkcji nerek	Spadek GFR (wskaźnik przesączania kłębuszkowego) i pogorszenie filtracji, co w skrajnych przypadkach prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek
Objawy pozanerkowe	
Obrzęki	Zatrzymanie płynów w organizmie, najczęściej widoczne w okolicach kostek, twarzy i brzucha
Nadciśnienie tętnicze	Podwyższone ciśnienie krwi, które może wymagać leczenia
Inne objawy	Niekiedy mogą wystąpić bóle brzucha, wymioty, bóle głowy, apatia i obniżony apetyt, anemia,

Postępująca IC-MPGN i C3G może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej dializ lub przeszczepu nerki. Postępująca utrata funkcji nerek (przewlekła niewydolność nerek) może objawiać się różnymi objawami związanymi z pogorszeniem funkcji nerek:

- obrzęk lub zatrzymanie wody w organizmie - jeśli wydalaną jest zbyt mało moczu, w tkankach gromadzi się płyn – początkowo występuje obrzęk podudzi lub twarzy, widoczny zwłaszcza po nocnym odpoczynku

- nadciśnienie - może negatywnie wpływać na czynność nerek poprzez uszkodzenie naczyń krwionośnych w nerkach, tworząc cykl, w którym wysokie ciśnienie krwi jest zarówno przyczyną, jak i następstwem przewlekłej choroby nerek. Obciąża ono również serce i uszkadza naczynia krwionośne, prowadząc do miażdżycy. Objawy nadciśnienia tętniczego mogą obejmować bóle głowy i zaburzenia widzenia [14].

Przewlekła niewydolność nerek rozwija się stopniowo i może prowadzić do objawów ogólnoustrojowych, takich jak zmiana wyglądu skóry (suchość, bledność, świąd, obrzęki), utrata apetytu, metaliczny posmak w ustach, zaburzenia smaku, bóle kostno-stawowe, nadciśnienie tętnicze, anemia, zaburzenia neurologiczne (problemy z koncentracją i pamięcią, splątanie) oraz zaburzenia snu [14].

2.4. DIAGNOSTYKA C3G ORAZ IC-MPGN

Diagnostyka IC-MPGN i C3G wymaga kompleksowego podejścia, obejmującego wywiad i ocenę objawów u pacjenta, analizę moczu i krwi, biopsję nerki, mikroskopię immunofluorescencyjną, badania dopełniacza, testy genetyczne oraz ocenę etiologii dopełniacza, szczególnie w kontekście IC-MPGN [4], [13].

Pacjenci, u których występuje białkomocz, krwimocz (makroskopowy lub mikroskopowy), nadciśnienie tętnicze lub objawy zaburzeń czynności nerek (niewydolność nerek, i/lub zespół nerczycowy), powinni mieć wykonaną pełną morfologię krwi, oznaczenie składnika dopełniacza 3 (C3), składnika dopełniacza 4 (C4), przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów oraz stężenia kreatyniny w moczu, a także, jeśli jest to wskazane, badania przesiewowe w kierunku zapalenia wątroby i innych infekcji. Biopsja nerki powinna być brana pod uwagę w przypadku utrzymującego się białkomoczu, obniżonego wskaźnika filtracji kłębuszkowej i/lub niewyjaśnionego nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z biopsją potwierdzoną dominującym kłębuszkowym zapaleniem nerek typu C3 należy wykluczyć kłębuszkowe zapalenie nerek po zakażeniu (PIGN) i gammapatię monoklonalną o znaczeniu nerkowym (MGRS). W przypadku rozpoznania glomerulopatii typu C3 wskazane jest wykonanie zestawu badań układu dopełniacza w celu wykrycia biomarkerów, czynników nabytych, testów czynnościowych i nieprawidłowości genetycznych [9], [17], [18].

Ocena funkcji nerek i badanie moczu

Kluczowe znaczenie ma pomiar stężenia kreatyniny (i obliczenie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej [eGFR]) i cystatyny C w surowicy oraz ocena parametrów, które mogą wskazywać na potencjalne powikłania wtórne przewlekłej choroby nerek, takich jak morfologia krwi w celu wykrycia niedokrwistości i analiza gazów we krwi w celu wykrycia kwasicy nerkowej, które należy wykonywać regularnie. Badanie moczu może pomóc w wykryciu problemów z nerkami lub układem moczowym oraz dostarczyć informacji o innych schorzeniach, takich jak cukrzyca czy choroby wątroby, poprzez badanie takich czynników, jak kolor, obecność białka, erytrocytów, glukozy i bakterii [14].

Nasilenie przewlekłej choroby nerek ocenia się na podstawie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) [19].

Tabela 3. Stadia przewlekłej choroby nerek [19].

Stadium	Opis	eGFR [ml/min/1.73 m ²]
1	uszkodzenie nerek z prawidłową lub podwyższoną filtracją kłębuszkową	≥ 90
2	uszkodzenie nerek z łagodnie zmniejszoną filtracją kłębuszkową	60–89
3a	uszkodzenie nerek z umiarkowanym zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej	46–59
3b	uszkodzenie nerek z pogłębiającym się zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej	30–45
4	uszkodzenie nerek ze znacznym zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej	15–29
5	schyłkowa niewydolność nerek, mocznica	< 15 lub dializa

eGFR – szacowana filtracja kłębuszkowa.

W celu oceny całkowitej ilości białka wydalanego z moczem u dorosłych chorych na kłębuszkowe zapalenia nerek powinno się przeprowadzić dobową zbiórkę moczu [20]. W zależności od stopnia białkomoczu i czynności nerek w momencie rozpoznania, C3G klasyfikuje się do następujących 3 kategorii:

- choroba o łagodnym przebiegu (białkomocz <1 g/dobę i stabilna/prawidłowa czynność nerek);
- choroba o umiarkowanym nasileniu (białkomocz >1 g/dobę lub pogarszająca się czynność nerek w ciągu kilku miesięcy);
- C3G z szybko postępującym obrazem kłębuszkowego zapalenia nerek (tworzenie się półksiężyców w biopsji nerki i szybkie pogarszanie się czynności nerek) [7].

Biopsja nerki

Biopsja nerki nadal pozostaje złotym standardem w diagnostyce chorób kłębuszków nerkowych [20]. W rozpatrywanej jednostce chorobowej w mikroskopie świetlnym widoczne są pogrubione kapilary z obecnością złogów, podwójne okonturowanie pętli kapilar spowodowane interpozycją komórek mezangialnych. W IC-MPGN w badaniu immunofluorescencyjnym obecne są w kapilarach ziarniste złogi, głównie C3 oraz IgG, w chorobie gęstych złogów (DDD) liniowe złogi C3, a w kłębuszkowym zapaleniu nerek C3 (C3GM) wyłącznie lub przeważnie ziarniste złogi C3 [9]. Dużym postęпом w ocenie bioptatów jest wprowadzenie C3G-HI (ang. C3G *Histopathologic Index*), którego przydatność potwierdzono w szeroko zakrojonych badaniach, narzędzie to ma służyć ocenie aktywności i zaawansowania zmian w C3G [17].

Badanie układu dopełniacza

Istotne znaczenie mają oznaczenia stężeń poszczególnych składowych układu dopełniacza: C3, C4, CFH, CFI, CFB, C3NeF, przeciwciał skierowanych przeciwko CFH i CFB [17]. Obserwowane jest długotrwałe utrzymywanie się niskiego stężenia C3; w IC-MPGN aktywacja drogi klasycznej (małe stężenie C4 i C3, zmniejszona

aktywność CH50) w chorobie gęstych złogów oraz w kłębuszkowym zapaleniu nerek ze złogami C3 (C3GN) aktywacja drogi alternatywnej (małe stężenie C3, prawidłowe C4, zmniejszona aktywność CH50 i AP50) [9].

Badanie genetyczne

U niektórych chorych z glomerulopatią C3 stwierdza się mutacje genów kodujących białka regulujące układ dopełniacza podobne do stwierdzanych w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym (aHUS). U chorych wykonuje się podobny panel NGS w poszukiwaniu patogennych wariantów w genach związanych z układem dopełniacza (CFH, C3, CFB, CFI, MCP) [9], [17].

Pomimo ostatnich badań eksperymentalnych i klinicznych, nadal istnieje szereg wątpliwości dotyczących diagnostyki IC-MPGN i C3G. Pacjenci z tymi schorzeniami mogą wykazywać podobne objawy kliniczne na początku choroby, takie jak białkomocz, krwiomocz, upośledzenie czynności nerek, zespół nerczycowy i nadciśnienie tętnicze; ostateczne rozpoznanie wymaga zatem biopsji nerki. Jednak rozróżnienie IC-MPGN i C3G na podstawie biopsji nerki pozostaje wyzwaniem ze względu na nakładanie się składu złogów kłębuszkowych i subiektywną ocenę intensywności barwienia IF. Ponadto, kolejne biopsje u tego samego pacjenta mogą ujawnić zmianę wzoru immunoflorescencji z IC-MPGN na C3G lub odwrotnie, w zależności od przebiegu choroby [4].

Rozpoznanie różnicowe

Zmiany o typie błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek (MPGN) wymagają różnicowania z:

- ostrym kłębuszkowym zapaleniem nerek;
- nefropatią toczniową;
- IgA nefropatią;
- steroidoopornym zespołem nerczycowym.

Rozstrzygający jest wynik biopsji nerki [9].

2.5. EPIDEMIOLOGIA C3G i IC-MPGN

2.5.1. EPIDEMIOLOGIA C3G i IC-MPGN NA ŚWIECIE I W POLSCE

Chociaż istnieje stosunkowo niewiele opublikowanych publikacji na temat częstości występowania C3G i pierwotnego IC-MPGN, wyniki badań są generalnie spójne. Najbardziej wiarygodną metodą określającą rzeczywistą częstotliwość występowania każdej nefropatii jest ocena na podstawie narodowych rejestrów biopsji nerek [17].

Na podstawie danych w portalu Orphanet zapadalność idiopatycznego IC-MPGN jest nieznana, a szacunkowa światowa roczna częstość występowania C3G wynosi od 1 do 3 przypadków na milion osób [4], [21], [22].

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 [5], [23], [24], [25], [26]. 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 [5], [23], [24], [25], [26].

Tabela 4. Zapadalność i chorobowość C3G i IC-MPGN na podstawie badań opublikowanych w latach 2022 – 2024.

Referencja	Kraj	Zapadalność (na milion mieszkańców)		Chorobowość (na 10 000 mieszkańców)*	
		Raportowana – C3G	Raportowana – pierwotna IC-MPGN	C3G	pierwotna IC-MPGN
Caravaca-Fontan i wsp. 2023 [25]	Hiszpania	1,0	-	0,3	-
Laurens i wsp. 2022 [23]	Belgia	0,6	-	0,1	-
Kovala i wsp. 2023 [5]	Finlandia	1,0	2,0	0,3	0,5
O'Keefe i wsp. 2024 [24]	Wielka Brytania	0,3	0,9	0,1	0,2
Pana i wsp. 2024 [26]	Rumunia	0,7 ^a		0,2	

^a łącznie C3G i pierwotna IC-MPGN. * obliczone przez przy użyciu wzoru zaproponowanego przez Smith i wsp. 2019 [50]: Wartości punktowe częstości występowania obliczono jako (n przypadków/n populacji referencyjnej) × (średnia długość życia populacji – mediana lub średni wiek pacjentów objętych badaniem)/n lat zbierania danych

POLSKA

Na podstawie danych z bazy BASIW [84], w 2022 roku w Polsce:

- chorobowość rejestrowana w wartościach bezwzględnych na przewlekłe choroby nerek wynosiła 691 568 przypadków; odnotowano 78 542 zgony z tej przyczyny;
- zapadalność rejestrowana na przewlekłe choroby nerek w wartościach bezwzględnych wynosiła 123 771 przypadków;
- liczba pacjentów poddawanych dializie wynosiła 35 669, a zapadalność w odniesieniu do konieczności dializ wynosiła 9 260 nowych przypadków;
- chorobowość rejestrowana w odniesieniu do przeszczepu nerki (czyli liczba żyjących osób po przeszczepie nerki) wynosiła 8 352 osób, a zapadalność rejestrowana 803 przypadki.

W największym badaniu Perkowska-Ptasińska i wsp. 2017 [27] opartym na 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.

Tabela 5. Epidemiologia nefropatii C3G i IC-MPGN w Polsce, na podstawie dostępnych badań pierwotnych.

Badanie	Projekt badania	Lata objęte badaniem	Populacja	Częstość diagnozowania MPGN u pacjentów poddawanych biopsji nerki
Perkowska-Ptasińska i wsp. 2017 [27]	Retrospektywne, polski rejestr biopsji	Od 2009 do 2014 (łącznie 9394 biopsje wykonano u 8443 pacjentów. Łącznie 951 rekordów zidentyfikowano jako biopsje powtórne - drugie lub trzecie).	Dorośli poddawani biopsji nerek	5% (u dorosłych)
Perkowska-Ptasińska, 2016 [28]	Retrospektywne, wieloośrodkowe	Od 2009 do 2014 (2566 pacjentów)	Osoby z chorobą nerek	2,3% u starszych dorosłych (>65 lat) i 3% u młodszych dorosłych (18-64 lat)
Olewicz-Gawlik, 2016 [29]	Retrospektywne, jednośrodkowe	Od 2009 do 2012 (418 biopsji nerki)	Dorośli z pierwotną glomerulopatią	2,6%

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia pegcetakoplanem (Aspaveli®) w ramach wnioskowanego wskazania zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

2.5.2. C3G I IC-MPGN JAKO CHOROBY RZADKIE

Zgodnie z Uchwałą nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich [30], Rozporządzenia (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. [31], Załącznika nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [33] oraz publikacji [32], 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 and IC-MPGN można zaklasyfikować jako chorobę rzadką, a nawet ultrarazadką.** Na platformie Orphanet obie jednostki chorobowe klasyfikowane są również jako choroby rzadkie [21], [22]. Istotne jest podkreślenie faktu, że 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 [30].

2.5.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Nie znaleziono żadnych publikacji omawiających konkretnie obciążenie ekonomiczne IC-MPGN i C3G w populacji polskiej, dlatego przedstawiono informacje dotyczące ogólnie obciążenia ekonomicznego i społecznego przewlekłą chorobą nerek, która jest konsekwencją IC-MPGN czy C3G.

Przewlekła choroba nerek, jak każde schorzenie generuje koszty:

- bezpośrednio, czyli wydatki związane z chorobą i stosowanym leczeniem, w skład których wchodzi koszty opieki medycznej, diagnostyki i monitorowania chorych, terapii, koszty hospitalizacji i leczenia powikłań;
- pośrednio, czyli zasoby utracone w związku z chorobą i jej konsekwencjami – w tym utrata produktywności, niezdolność do wykonywania pracy czy przedwczesne opuszczenie rynku pracy;
- niewymierne, takie jak utrata czasu wolnego, obniżenie jakości życia, ból, cierpienie [34], [35].

Koszty leczenia schorzeń kłębuszków nerkowych mogą być bardzo zróżnicowane i zależą od wielu czynników, w tym od przyczyny, stopnia zaawansowania choroby i indywidualnych potrzeb pacjenta. Koszty leczenia chorych na przewlekłą chorobę nerek jak również powikłań tego stanu związane są z koniecznością stosowania terapii (w tym terapii farmakologicznych, zabiegów medycznych i odpowiedniej diety), kontroli lekarskich, hospitalizacji, czy z ograniczeniem aktywności zawodowej. Przewlekła choroba nerek stanowi obciążenie nie tylko dla pacjentów, a także dla ich rodzin/opiekunów, a leczenie i odpowiednia kontrola choroby są konieczne do końca życia [35].

W raporcie „Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce” oszacowano, że średnie wydatki na leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek w 2017 roku, w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosiły:

- na świadczenia odrębnie kontraktowane - około 6 tys. PLN;
- na lecnictwo zamknięte - około 1 tys. PLN;
- na ambulatoryjną opiekę specjalistyczną - 79 PLN [35].

W 2024 roku w USA i UE4 (Francja, Niemcy, Włochy i Hiszpania) przeprowadzono badanie wśród 2015 pacjentów w celu określenia wpływu pierwotnego IC-MPGN na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (HCRU) oraz obciążenie psychiczne odczuwane przez pacjentów [36]. W badaniu tym wykazano, że w ciągu 12 miesięcy poprzedzających zbieranie danych:

- u pacjentów wykonano średnio 26,6 badań laboratoryjnych w celu monitorowania IC-MPGN;
- 15% pacjentów miało co najmniej jedną hospitalizację związaną z pierwotnym IC-MPGN (USA: 2%, UE4: 21%). Podczas ostatniej hospitalizacji 59% pacjentów zostało przyjętych na oddział ratunkowy, a średni czas pobytu wyniósł 7,8 nocy;
- oprócz biopsji diagnostycznej u 36% pacjentów wykonano co najmniej jedną biopsję, zwykle z powodu znacznego białkomoczu;
- pacjenci uczestniczyli średnio w 9,1 wizytach w ramach podstawowego badania IC-MPGN;
- łącznie 25% pacjentów miało opiekuna, przy czym większość pacjentów była objęta opieką przez profesjonalnego opiekuna.

Ponadto pacjenci zgłaszali, że w ciągu siedmiu dni poprzedzających zbieranie danych opuścili średnio 8,6% czasu pracy, odnotowano 35,6% utrudnień w trakcie pracy, 31,9% ogólnych utrudnień w pracy oraz 38,5% upośledzeń w aktywnościach niezwiązanych z pracą [36]. Wyniki te wskazują, że ogólne obciążenie pacjentów z IC-MPGN pozostaje wysokie mimo dostępu do terapii konwencjonalnej. W związku z tym istnieje potrzeba opracowania skutecznych, ukierunkowanych metod leczenia w celu zmniejszenia ogólnego obciążenia tej populacji pacjentów [36].

Najbardziej kosztochłonnym leczeniem w przypadku schyłkowej niewydolności nerek jest dializoterapia, której średni roczny koszt w przeliczeniu na jednego chorego w ramach świadczenia odrębnie kontraktowanego wyniósł w 2017 roku niemal 44 tys. PLN - przy czym był to koszt uśredniony, w którym część chorych nie stosowała dializoterapii przez cały rok [35].

Postęp przewlekłej choroby nerek skutkuje systematycznym spadkiem wydolności fizycznej u pacjentów z tą chorobą. W ogólnopolskim badaniu ankietowym wśród pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek wykazano, że ze wzrostem stadium choroby spada liczba osób deklarujących możliwość pracy w pełnym wymiarze godzin (z 22% do 4,8%), natomiast zwiększeniu ulega odsetek chorych deklaruujących konieczność porzucenia pracy zawodowej. W grupie chorych w 5 stadium przewlekłej niewydolności nerek (czyli schyłkową

niewydolnością nerek) w trakcie dializy odsetek osób na zasiłku/rencie wzrasta o ponad połowę w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem dializ [37].

Reasumując, niewydolność nerek będąca następstwem progresji IC-MPGN czy C3G generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne jak i ekonomiczne, wynikające z ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy a także z wysokich kosztów terapii, dlatego istotne jest wdrażanie odpowiedniego leczenia od jak najwcześniejszych stadiów przewlekłej choroby nerek, w celu przeciwdziałania lub maksymalnego opóźnienia postępu choroby.

2.6. ROKOWANIE PACJENTÓW Z C3G ORAZ IC-MPGN

Rokowanie w przypadku C3G i IC-MPGN nie jest korzystne, a około 50% pacjentów osiąga schyłkową niewydolność nerek po 10 latach od diagnozy [8] (progresja w kierunku schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) w przypadku C3G występuje u 70% dzieci i 30–50% dorosłych w ciągu 10 lat) [7]. Z kolei schyłkowa niewydolność nerek powoduje konieczność dializoterapii lub przeszczepu nerki [7]. Wyniki licznych badań wskazują na cechy kliniczne i histologiczne związane ze zwiększonym ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek, które obejmują:

- niski początkowy szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej;
- wysoki poziom białkomoczu na początku badania;
- wiek;
- wysoki wskaźnik przewlekłości w biopsji (ang. *Total Chronicity Score*; TCS);
- brak leczenia immunosupresyjnego [7], [17].

U pacjentów obserwuje się spadek eGFR, zanim dojdzie do niewydolności nerek, dlatego eGFR jest złotym standardem oceny ogólnego ryzyka niekorzystnych wyników leczenia nerek w chorobach kłębuszków nerkowych. Wykazano, że eGFR jest również wskaźnikiem prognostycznym wyników leczenia C3G i pierwotnego IC-MPGN [38].

W retrospektywnym, longitudinalnym, wieloośrodkowym badaniu w grupie 149 pacjentów, w tym 98 z C3G (66%) i 51 z IC-MPGN (34%) z medianą wieku 35 lat wykazano, że podczas mediany obserwacji wynoszącej 65 miesięcy (IQR: 32–114) u 44 chorych (30%) doszło do progresji do niewydolności nerek bez różnic pomiędzy C3G a IC-MPGN. Zaobserwowano silny związek między wzrostem białkomoczu a ryzykiem niewydolności nerek. Ponadto, redukcja białkomoczu wynosząca co najmniej 50% wiązała się z niższym ryzykiem niewydolności nerek (współczynnik ryzyka [HR]: 0,61; 95% przedział ufności [CI]: 0,46–0,75, $P < 0,001$). Wyniki były spójne zarówno w przypadku C3G, jak i IC-MPGN, a także u pacjentów z wyjściową szacowaną wartością współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 30 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$ i białkomoczem ≥ 1 g/dobę. Zmniejszenie białkomoczu o $\geq 30\%$ po 6 miesiącach lub o $\geq 50\%$ po 12 miesiącach wiązało się z

wolniejszym spadkiem eGFR [10]. Zmniejszenie białkomoczu wiąże się w dużej mierze z lepszymi wynikami, a nawet szybka kontrola białkomoczu w ciągu 6–12 miesięcy może znacząco zmniejszyć ryzyko niewydolności nerek.

Niestety, nadal brakuje skutecznych metod leczenia zapobiegających progresji choroby i nawrotom po przeszczepie. Zgłaszane wskaźniki nawrotów choroby po przeszczepie różnią się znacznie między badaniami, wahając się od 15% do 60%. Dane są trudne do porównania, ponieważ obejmują głównie jednośrodkowe retrospektywne kohorty pacjentów z różnym rozkładem podtypów choroby i w różnym wieku [8]. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wtórną do C3G, którzy otrzymali przeszczep nerki, choroba nawraca u ponad 50% pacjentów, często w ciągu pierwszego roku; nawrót choroby jest częstszy w DDD niż w C3GN (odpowiednio 80% vs 70%) [7], [17].

Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), znana również jako stadium 5 przewlekłej choroby nerek (definiowana jako wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) mniejszy niż 15 ml/min/1,73 m²), istotnie skraca przewidywaną długość życia. Śmiertelność pacjentów z ESRD jest znacznie wyższa niż u osób bez tej choroby. Nawet przy odpowiednio wczesnej dializoterapii, wskaźniki śmiertelności wahają się od 20% do 50% w ciągu 24 miesięcy. Najczęstszą przyczyną zgonów w ESRD są choroby układu krążenia, a następnie infekcje. Najwyższa śmiertelność występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia dializ [46].

2.7. JAKOŚĆ ŻYCIA U PACJENTÓW Z IC-MPGN LUB C3G

Pacjenci cierpiący na postępujące choroby nerek, takie jak IC-MPGN jak i C3G mają znacząco obniżoną jakość życia. Schorzenia te mogą wielowymiarowo wpływać zarówno na samopoczucie fizyczne, psychiczne a także różne aspekty codziennego życia. Jakość życia zależy od wielu czynników, w tym od wieku pacjenta i postępu choroby [18], [36], [39], [40], [41].

Do uciążliwych objawów fizycznych w przebiegu C3G i IC-MPGN zalicza się zmęczenie, występowania obrzęków i innych objawów fizycznych związanych z dysfunkcją nerek [13], [36], [40]. Obserwuje się systematyczny spadek wydolności fizycznej wraz z zaawansowaniem stopnia przewlekłej choroby nerek [42]. Przewlekły i postępujący charakter tych chorób może powodować lęk, depresję i inne problemy ze zdrowiem psychicznym. Niepewność co do postępu choroby i potencjalnej potrzeby długotrwałego leczenia może być szczególnie niepokojąca [41]. Ponadto chorzy mogą być poddawani licznym procedurom medycznym, np. biopsjom nerki – mimo, że jest to zabieg relatywnie bezpieczny, a poważne powikłania zdarzają się rzadko, pacjenci mogą odbierać ją jako stresującą [39].

Ograniczenia fizyczne i potencjalna konieczność dializ lub przeszczepu mogą zakłócać aktywność społeczną i relacje. Obciążenie emocjonalne pacjentów i ich rodzin może również wpływać na interakcje społeczne [40].

Pacjenci z C3G i IC-MPGN mogą doświadczać trudności w pracy, obniżonej produktywności i ograniczeń w aktywnościach niezwiązanych z pracą, z powodu choroby i jej leczenia [36].

Im bardziej zaawansowana choroba, tym większy wpływ na codzienne życie, w tym konieczność dializ lub przeszczepu nerki, po którym i tak istnieje ryzyko nawrotu choroby [43]. Pacjenci poddawani dializom spędzają wielu godzin tygodniowo na zabiegu, a wielu z nich żyje w oczekiwaniu na przeszczep nerki, który pozwoliłby na normalne funkcjonowanie [44]. Stosowanie dializ wiąże się z wieloma dokuczliwymi działaniami niepożądanymi, pojawiającymi się w trakcie i po zabiegu, w tym: wahaniami ciśnienia tętniczego, bólem głowy, świądem skóry, ogólnym osłabieniem, bólem. Ponadto pacjenci borykają się z trudnościami w chodzeniu oraz odczuwają zaniepokojenie wyglądem kończyny z przetoką naczyniową oraz obrzękami. Pacjenci jako szczególnie uciążliwy problem wskazują trudności ze snem, ograniczenia dietetyczne – głównie płynowe, ograniczenia czasowe, a także zupełne lub częściowe wyczerpanie fizycznie [45]. Długość okresu dializoterapii ma zasadniczy wpływ na funkcjonowanie pacjentów w sferze fizycznej i społecznej a jakość życia ulega obniżeniu wraz ze wzrostem liczby lat trwającego leczenia. U osób dializowanych przez długi okres czasu występuje znużenie, zmęczenie psychiczne oraz pogorszenie funkcjonowania poznawczego, co przekłada się na coraz niższe wskaźniki zadowolenia i oceny jakości życia [44].

Leczenie mające na celu spowolnienie postępu choroby nerek u pacjentów z IC-MPGN czy C3G, szczególnie w późniejszych stadiach, może pomóc w poprawie jakości życia pacjentów [40].

Podsumowując, pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek, w tym IC-MPGN i C3G doświadczają istotnego obniżenia jakości życia, które jest szczególnie znaczne u osób z progresją choroby do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej dializ lub przeszczepu nerki. Istotne jest zatem poszukiwanie wysoce skutecznych terapii nie tylko spowalniających uszkodzenie nerek i o dobrym profilu bezpieczeństwa, ale także niewpływających negatywnie na jakość życia chorych.

2.8. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU IC-MPGN i C3G

Podobnie jak w przypadku innych chorób kłębuszków nerkowych, obecne leczenie C3G i pierwotnego IC-MPGN obejmuje niespecyficzne, wspomagające działania mające na celu kontrolowanie białkomoczu, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, obrzęków i innych przewlekłych chorób nerek. Nie ma istotnych różnic w schematach leczenia między chorobami (C3G vs pierwotne IC-MPGN) ani podtypami choroby (DDD vs C3GN) [47].

Leczenie farmakologiczne

Leczenie wspomagające, takie jak inhibitory układu renina-angiotensyna (RAS) — w tym inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i blokery receptora angiotensyny (ARB) jest często stosowane jako leczenie pierwszego

rzutu u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN z białkomoczem, w celu kontroli nadciśnienia tętniczego i zmniejszenia białkomoczu [7], [20], [41], [55].

W przypadku zwiększenia białkomoczu do „umiarkowanego” lub „ciężkiego” często przepisuje się leczenie immunosupresyjne, chociaż wybór leków i czas trwania leczenia opierają się na analizach retrospektywnych, ograniczonych seriach przypadków i badaniach obserwacyjnych, a nie na randomizowanych kontrolowanych badaniach interwencyjnych. Jako leczenie pierwszego wyboru sugeruje się leczenie immunosupresyjne mykofenolanem mofetylu (MMF), czasami z dodatkowym zastosowaniem kortykosteroidów [17], [20], [41], [47]. Dawki mykofenolanu mofetylu wahają się od 750 do 1 500 mg na dobę, ze średnią dawką 1 000 mg na dobę. W przypadku białkomoczu powyżej 2 gramów na dobę można rozważyć podanie steroidów pulsacyjnych [7]. U pacjentów z szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek można stosować schemat leczenia składający się z dużych dawek sterydów w połączeniu z MMF lub cyklofosfamidem [7]. Grupa glomerulopatii C3 charakteryzuje się stosunkowo wysoką „opornością” na standardowe leczenie kłębuszkowego zapalenia nerek tj. steroidoterapię, klasyczne leczenie immunosupresyjne [17]. Rzadziej pacjenci mogą być leczeni innymi opcjami poza wskazaniami, w tym inhibitorami kalcyneuryny czy lekami działającymi bezpośrednio na poszczególne elementy kaskady układu dopełniacza - przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 (rytuksymab) lub anty-C5 (np. ekulizumabem, rawulizumabem). Jednak opcje te nie są zarejestrowane ani w przypadku C3G, ani pierwotnego IC-MPGN, ich stosowanie opiera się na niespójnych wynikach w opisach przypadków, a ponadto inhibitory anty-C5 nie przeszły wcześniejszych badań klinicznych w rozpatrywanych wskazaniach [17], [47], [50].

W obrzękach w przebiegu zespołu nerczycowego preferuje się stosowanie diuretyków pętlowych oraz ograniczenie podaży sodu w diecie [20].

Nadal poszukuje się nowych terapii, które w sposób celowany mogłyby ingerować w poszczególne elementy/mechanizmy dotyczące patologicznej aktywacji układu dopełniacza [17].

W najnowszych badaniach klinicznych III fazy wykazano znamienne korzyści ze stosowania inhibitorów składowych dopełniacza w redukcji białkomoczu i depozytów C3 w nerkach, w tym pegcetakoplanu i iptakoplanu [7], które zaowocowały rejestracją ww. leków w leczeniu C3G [1], [48].

Leczenie nefarmakologiczne

Pomimo tych różnych prób kontrolowania progresji choroby, rokowanie w przypadku C3G i pierwotnego IC-MPGN jest niepomyślne, a u pacjentów stopniowo rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. W takim przypadku pacjenci są kierowani na dializę i/lub przeszczep nerki. U pacjentów po przeszczepie obecne metody leczenia nie pozwalają na skuteczne zachowanie funkcji nerek, co wymaga dializ lub dalszych przeszczepów. Biorcy przeszczepu nerki z nawracającym C3G wykazują słabą odpowiedź na leczenie różnymi schematami (w tym rytuksymabem lub ekulizumabem, między innymi), a w konsekwencji doświadczają słabego przeżycia

przeszczepu [7], [17], [46], [41]. Brak jest dostępnych danych dotyczących wytycznych dotyczących transplantacji i leczenia pacjentów z nawrotem choroby po przeszczepie.

2.8.1. INTERWENCJE FINANSOWANE W POLSCE W LECZENIU IC-MPGN i C3G

Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu C3G i pierwotnego IC-MPGN na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. [2] przedstawiono w poniższej tabeli. Na liście leków refundowanych brak jest opcji terapeutycznych bezpośrednio dedykowanych leczeniu C3G i pierwotnego IC-MPGN; substancje czynne znajdujące się w wykazie przeznaczone do stosowania w szerokiej populacji pacjentów z chorobami nerek (głównie zespołem nerczycowym) i/lub nadciśnieniem tętniczym.

Tabela 6. Status refundacyjny w Polsce leków stosowanych w leczeniu C3G i pierwotnego IC-MPGN (stan na listopad 2025) [2], [51].

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Grupy limitowe i/lub poszczególne substancje czynne		Refundowane wskazanie
Lista A1	inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Lista A1	bloker receptora angiotensyny (ARB) - Antagoniści angiotensyny II (satrany)	45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe złożone	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Dla niektórych leków również: - we wskazaniach pozarejestrowanych: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL lub - choroba nerek inna niż określona w ChPL u dzieci do 18 roku życia; leczenie nefroprotektoryjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia
Lista A1	Sterydy doustne	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Jednym z zarejestrowanych wskazań jest: W celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii (białkomoczu) w zespole nerczycowym: - bez mocznicy - idiopatycznym - w przebiegu toczenia rumieniowatego
		82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon, 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Jednym z zarejestrowanych wskazań jest: - zespół nerczycowy; - glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczeniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Grupy limitowe i/lub poszczególne substancje czynne	Refundowane wskazanie
		długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.
Lista A1	Inhibitory kalcyneuryny	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus
		137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne
Lista A1	Mykofenolan mofetylu	Refundowane wskazanie pozarejestrowane: steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; tocznia rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA
Lista A1	Dapagliflozyna (niewymieniana w wytycznych, ale refundowane w częściowo zbieżnym stanie klinicznym)	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny
-	ekulizumab, rawulizumab	Nierefundowane w rozpatrywanym wskazaniu; w przypadku chorób związanych z nerkami refundowane jedynie w ramach programu lekowego B.95 „Leczenie CHORYCH Z ATYPOWYM ZESPOŁEM HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWYM (aHUS)”
-	Rytuksymab	Nierefundowany we wskazaniach związanych z chorobami nerek
-	Cyklofosfamid	Nierefundowany we wskazaniach związanych z chorobami nerek

Wnioskowana interwencja, tj. pegcetakoplan nie jest aktualnie refundowany w Polsce zarówno w leczeniu C3G jak i IC-MPGN.

2.8.2. MONITOROWANIE LECZENIA IC-MPGN i C3G

Pacjenci z C3G jak i IC- IC-MPGN powinni być regularnie monitorowani pod kątem oceny funkcji nerek, białkomoczu, ciśnienia krwi i ogólnego stanu zdrowia [7]. Monitorowanie pomaga ocenić postęp choroby, skuteczność leczenia i zarządzać jego potencjalnymi działaniami niepożądanymi [41].

Biopsję nerki powinno się wykonać ponownie, jeśli w jej wyniku może dojść do zmiany rozpoznania lub planu leczenia, bądź do lepszej oceny rokowania [20].

Co ważne, w trwających badaniach klinicznych w ramach C3G wykorzystywane są narzędzia do oceny wyników zgłaszanych przez pacjentów, takie jak Skala Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Przewlekłych – Zmęczenia (ang. *Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale*, FACIT-F), 36-elementowa Skrócona Ankieta Zdrowia (ang. *36-Item Short Form Health Survey*, SF-36), EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D5L) oraz Globalne Wrażenie Ciężkości Choroby przez Pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Severity*). Wykorzystanie tych narzędzi umożliwia klinicystom i badaczom ilościowe uchwycenie opinii pacjentów na temat wpływu terapii na ich zdrowie, co ostatecznie może prowadzić do poprawy leczenia [41].

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

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

W tabeli poniżej omówiono najnowsze (tj. opublikowane od 2018 roku) polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia IC-MPGN i C3G [Tabela 7].

Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia C3G i IC-MPGN (stan na listopad 2025).

Referencja	Organizacja i rok wydania wytycznych	Kraj/ Region	Zalecenia
[52]	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021	Międzynarodowe	Aktualne wytyczne KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) z 2021 r. dotyczące chorób kłębuszkowych, w tym C3G i pierwotnego IC-MPGN, sugerują następujące podejście: - U pacjentów z C3G: - Zaleca się stosowanie standardowych środków wspomagających (np. dietetycznych i dotyczących stylu życia, maksymalnych tolerowanych lub zatwierdzonych dawek inhibitorów RAAS). - Leczenie immunosupresyjne (glikokortykoidami z mykofenolanem mofetylu lub bez) należy rozważyć u pacjentów z białkomoczem >1 g/dobę i krwimoczem lub u których czynność nerek pogarsza się od co najmniej 6 miesięcy. W przypadku niepowodzenia tego leczenia wytyczne proponują zastosowanie inhibitora szlaku końcowego dopełniacza, ekulizumabu, zgodnie z zaleceniami, jednak uznaje się, że korzyści z tego podejścia nie zostały jeszcze ustalone lub nie włączono go do badań klinicznych. - Zastosowanie ekulizumabu można rozważyć w przypadku postępującej choroby i braku odpowiedzi na inne terapie. - W przypadku pacjentów z idiopatycznym ICGN (termin używany dla IC-MPGN w Wytycznych KDIGO): - W przypadku białkomoczu <3,5 g/dobę, braku zespołu nerczycowego i prawidłowego eGFR zaleca się wyłącznie leczenie wspomagające. - U pacjentów z zespołem nerczycowym i prawidłowym lub prawie prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy zaleca się ograniczony cykl leczenia glikokortykosteroidami. - U pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek (ale bez zajęcia półksiężyców), aktywnym osadem moczu, z białkomoczem w zakresie nerczycowym lub bez, zaleca się dołączenie glikokortykosteroidów i leczenia immunosupresyjnego do leczenia wspomagającego. - Cyklofosfamid lub rytuksymab zaleca się u pacjentów, u których po 6–12 miesiącach terapii skojarzonej nie nastąpi poprawa czynności nerek, wystąpi krwimocz lub białkomocz, należy przerwać leczenie, a ponowna biopsja nerki nadal wykazuje aktywne kłębuszkowe zapalenie nerek. - U pacjentów z C3G lub idiopatycznym IC-MPGN, u których nie można uzyskać odpowiedzi na omówioną powyżej metodę leczenia, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, o ile jest ono dostępne. W wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do możliwości zastosowania pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu, ponieważ w momencie ich publikacji nie były dostępne wyniki badań dla wnioskowanej interwencji.
[54]	International Society of Nephrology (ISN) 2023	Międzynarodowe	Leczenie glomerulopatii C3: U wszystkich pacjentów należy zapewnić optymalną kontrolę ciśnienia tętniczego za pomocą inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron. Należy osiągnąć odpowiednią kontrolę lipidów. U pacjentów z umiarkowaną postacią choroby: Dotyczy pacjentów z 1) stężeniem białka w moczu > 500 mg/24 godziny pomimo leczenia wspomagającego, 2) umiarkowanym stanem zapalnym w biopsji, 3) pogorszeniem czynności nerek (wzrostem stężenia kreatyniny i/lub białkomoczem). Należy podawać prednizon i mykofenolan mofetylu. U pacjentów z ciężką postacią choroby: Dotyczy pacjentów z 1) stężeniem białka w moczu > 2000 mg/24 godziny pomimo leczenia wspomagającego i immunosupresji, 2) ciężkim stanem zapalnym w biopsji, 3) pogorszeniem czynności nerek (wzrostem stężenia kreatyniny i/lub białkomoczem).

Referencja	Organizacja i rok wydania wytycznych	Kraj/ Region	Zalecenia
			W przypadku choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pacjenci mogą być leczeni MMF i glikokortykosteroidami. Jeśli to nie przyniesie rezultatu, należy rozważyć ekulizumab. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie powinni być brani pod uwagę w badaniu klinicznym, o ile jest ono dostępne. Przeszczep nerki w C3G: Brak szczegółowych danych. Wiąże się z wysokim ryzykiem wznowy histologicznej (90%), przy braku znanych strategii profilaktycznych. W opracowaniu nie odniesiono się bezpośrednio do możliwości zastosowania pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu, ponieważ w momencie ich publikacji nie były dostępne wyniki badań dla wnioskowanej interwencji.
[20]	KDIGO 2021	Polskie podsumowanie wytycznych KIDGO 2021 [52]	W niniejszym dokumencie [52] dokonano przetłumaczenia na język polski i podsumowania opisanych powyżej wytycznych KIDGO 2021
[80]	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne 2023	Polska	W wytycznych skupiono się ogólnie na nefroprotektoryjnym leczeniu farmakologicznym w przewlekłej chorobie nerek niezwiązanej z cukrzycą – nie odniesiono się bezpośrednio do leczenia C3G lub IC-MPGN.
Pacjenci pediatryczni			
[53]	Vivarelli i wsp. 2022	Międzynarodowy przegląd	Wybrani eksperci doradcy KDIGO przedstawili dodatkowe uwagi dotyczące leczenia C3G u dzieci. Ich sugerowane podejście jest w dużej mierze zgodne z wytycznymi KDIGO z 2021 r. dla dorosłych, choć z bardziej agresywnym progiem rozpoczęcia terapii przy stężeniu białkomoczu >0,5 g/d i dodatkowym naciskiem na stopniowe zmniejszanie dawki sterydów i leków immunosupresyjnych: • Wszyscy zdiagnozowani pacjenci powinni zoptymalizować kontrolę ciśnienia tętniczego i otrzymać leczenie zachowawcze (np. dietę i styl życia, maksymalne tolerowane lub zatwierdzone dawki inhibitorów RAAS). • Pacjenci z umiarkowaną postacią choroby (np. białkomocz >0,5 g/d lub umiarkowany stan zapalny w biopsji nerki, prawidłowa funkcja nerek) mogą odnieść korzyści z doustnego stosowania prednizonu w dużych dawkach przez 4 tygodnie. MMF można również dodać w przypadkach utrzymującego się wysokiego białkomoczu. ◦ Prednizon należy stopniowo zmniejszać i przerwać w ciągu 6–12 miesięcy. • Pacjenci z ciężką postacią choroby (np. białkomoczem > 2,0 g/d lub ciężkim stanem zapalnym z wyraźną proliferacją naczyń wewnątrz- i zewnątrzłuszczykowych w biopsji nerki lub obniżonym eGFR) mogą odnieść korzyści z pulsacyjnego podawania dożylnego metyloprednizolonu, w połączeniu z immunosupresantami przeciwdrobnoustrojowymi (np. cyklofosfamidem). • Remisję choroby należy oceniać co 6–9 miesięcy. W przypadku jej osiągnięcia należy dążyć do stopniowego zmniejszania dawki prednizonu. W przypadku braku remisji należy rozważyć udział w badaniach klinicznych. • Stosowanie i intensywność immunosupresji u dzieci należy starannie rozważyć, biorąc pod uwagę kliniczną i histologiczną aktywność choroby. • Ekulizumab można rozważyć u pacjentów, u których nieskuteczna była niecelowana immunosupresja, ale dotychczasowe wyniki są niejednoznaczne i nie sugerują, że pacjenci prawdopodobnie odpowiedzą na leczenie. W opracowaniu nie odniesiono się bezpośrednio do możliwości zastosowania pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu, ponieważ w momencie ich publikacji nie były dostępne wyniki badań dla wnioskowanej interwencji.

eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; RAAS – renina-angiotensyna-aldosteron; MMF – mykofenolan mofetylu.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Zidentyfikowane nieliczne wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się bezpośrednio do leczenia C3G i/lub IC-MPGN: KIDGO 2021 [52], ISN 2023 [54], Vivarelli i wsp. 2023 [53] wskazują, że obecne strategie terapeutyczne mają jedynie charakter wspomagający i koncentrują się na łagodzeniu objawów nadmiernej aktywacji dopełniacza, ale leczenie nie jest ukierunkowane na mechanizm leżący u podłoża choroby, oferując ograniczoną i nieprzewidywalną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu jej postępu. U większości pacjentów w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie standardowych środków wspomagających w postaci modyfikacji diety i stylu życia, inhibitorów RAS (ACEi/ARB) oraz odpowiedniej kontroli lipidów. Pacjenci z utrzymującym się białkomoczem (np. >1 g/g u dorosłych) mogą dodatkowo otrzymywać nieswoistą immunosupresję (mykofenolan mofetylu i/lub kortykosteroidy). Stosowanie i intensywność immunosupresji u dzieci należy starannie rozważyć, biorąc pod uwagę kliniczną i histologiczną aktywność choroby [53].

Zastosowanie ekulizumabu można rozważyć w przypadku postępującej choroby i braku odpowiedzi na inne terapie, przy czym istnieją niepewne dowody na jego skuteczność [52], [54], [53]. U pacjentów z IC-MPGN cyklofosfamid lub rytuksymab zaleca się u pacjentów, u których po 6–12 miesiącach terapii skojarzonej nie nastąpi poprawa czynności nerek, wystąpi krwimocz lub białkomocz, a ponowna biopsja nerki nadal wykazuje aktywność choroby [52], [53]. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie powinni być skierowani do udziału w badaniach klinicznych, o ile są one dostępne [52], [53]. Przeszczep nerki wiąże się z wysokim ryzykiem wznowy histologicznej (do 90%), przy braku znanych strategii profilaktycznych [54].

W żadnych ze zidentyfikowanych wytycznych nie oceniano bezpośrednio zasadności stosowania pegcetakoplanu w rozpatrywanej populacji pacjentów, co wynika z faktu, że badanie III fazy dla tego leku było w toku w momencie ich publikacji.

2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z C3G I IC-MPGN

Pacjenci z C3G lub pierwotnym IC-MPGN mają naglące i niezaspokojone zapotrzebowanie na skuteczne leczenie modyfikujące przebieg choroby, ponieważ:

- nie ma w Polsce dostępnych terapii, które wpływałyby na czynniki leżące u podstaw C3G i pierwotnego IC-MPGN, co prowadzi do nieodwracalnej utraty funkcji nerek u pacjentów [4], [17], [47], [55];
- leczenie objawowe ma ograniczony wpływ na progresję choroby ze względu na jej postępujący charakter a ponadto również istotne skutki uboczne [17], [47], [55];
- pacjenci z C3G i pierwotnym IC-MPGN przechodzą przez kolejne stadia przewlekłej choroby nerek, prowadzącej w ostateczności do niewydolności nerek [7], [11]; dializa i przeszczep nerki są jedynymi opcjami leczenia dla pacjentów, u których doszło do niewydolności nerek, ale również wiążą się ze znaczną śmiertelnością. Przeszczepy nerek nie są skuteczne w przypadku C3G i pierwotnego IC-MPGN ze względu na wysoki wskaźnik nawrotów (do 90%) i późniejszej utraty [10], [8], [46];

- nie ma opcji leczenia dla pacjentów po przeszczepie z nawrotem choroby [7], [17], [46];
- pacjenci zmagają się ze znacznym stresem fizycznym i emocjonalnym, co wpływa na ich rodziny, znacząco utrudnia normalne życie i ogranicza produktywność w społeczeństwie [36], [18], [39], [40], [41];
- C3G i pierwotne IC-MPGN stanowią znaczne obciążenie ekonomiczne dla społeczeństwa ze względu na wysokie wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oraz koszty pośrednie wynikające z niezdolności do pracy i konieczności długotrwałej opieki [36], [35], [37].

Pomimo złych wyników i wysokiego ryzyka niewydolności nerek u pacjentów z IC-MPGN i C3G brakuje wysokiej jakości dowodów w zaleceniach dotyczących ich leczenia; główną barierą w leczeniu pacjentów z IC-MPGN i C3G jest brak skutecznych i ukierunkowanych metod leczenia, które mogłyby modyfikować patofizjologiczne czynniki wywołujące chorobę [4]. Redukcja białkomoczu, nawet w krótkich okresach 6–12 miesięcy została powiązana ze znacznie niższym ryzykiem progresji choroby i niewydolności nerek. W badaniach GLOSEN wykazano, że redukcja białkomoczu o 50% lub 30% w stosunku do wartości początkowej wiązała się ze znacznie niższym ryzykiem progresji choroby (HR 0,61 – 0,96) [25].

Podsumowując, C3G i IC-MPGN to niezwykle rzadkie i postępujące choroby nerek zależne od dopełniacza. Niekorzystne wyniki leczenia nerek związane z podwyższonym białkomoczem w momencie rozpoznania i jego utrzymywaniem się podkreślają potrzebę wcześniejszej diagnozy i pilniejszego leczenia pacjentów w celu kontroli tych chorób. Cele leczenia w przypadku C3G i pierwotnego IC-MPGN powinny być ukierunkowane na osiągnięcie docelowego poziomu białkomoczu (np. <1 g/g), biorąc pod uwagę związek z utrzymującym się wysokim poziomem białkomoczu i szybkością progresji [10]. U pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN istnieje duże, niezaspokojone zapotrzebowanie na terapię modyfikującą przebieg choroby, która mogłaby chronić nerki, natywne lub przeszczepione, przed ciągłym uszkodzeniem spowodowanym nadaktywnością dopełniacza poprzez zmniejszenie białkomoczu i stabilizację eGFR, co byłoby cennym uzupełnieniem arsenału terapeutycznego [4]. Inhibitory składowych układu dopełniacza dają nadzieję na rychłe pojawienie się terapii modyfikujących przebieg choroby, stąd wysoka potrzeba refundacji tej grupy leków [41].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Interwencję wnioskowaną stanowi zastosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan; 1080 mg, roztwór do infuzji) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 lub pierwotnym 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 [1], zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [3].

Produkt leczniczy Aspaveli® należy do grupy farmakoterapeutycznej leków immunosupresyjnych, selektywnych leków immunosupresyjnych, kod ATC: L04AA54 [1]. Posiada status leku sierocego nadany przez EMA w leczeniu C3G [79]. Co istotne, pegcetakoplan jest jak dotychczas jedynym lekiem modyfikującym przebieg choroby zarejestrowanym w IC-MPGN przez EMA.

Mechanizm działania produktu leczniczego Aspaveli® [1]

Pegcetakoplan jest symetryczną cząsteczką złożoną z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalennie z końcami liniowej cząsteczki PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa. Fragmenty peptydowe wiążą się ze składową dopełniacza C3 i wywierają silne działanie hamujące na kaskadę dopełniacza. Fragment PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa zwiększa rozpuszczalność i wydłuża czas obecności produktu leczniczego w organizmie po jego podaniu.

Pegcetakoplan to inhibitor C3, który holistycznie kontroluje nadaktywację C3, ukierunkowując tym samym odkładanie się C3 jako głównego czynnika patogenetycznego w C3G i pierwotnym IC-MPGN, aby zachować funkcję nerek i zapobiec postępowi choroby.

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. Te trzy poziomy to:

- wiązanie składowej C3;
- blokowanie konwertazy C3, aby zapobiec amplifikacji;
- blokowanie powstawania złogów C3b, zapobiegając aktywacji efektorów aktywacji dopełniacza w kłębuszkach nerkowych.

Pegcetakoplan to jedyny inhibitor dopełniacza, który wykazał zdolność usuwania złogów C3, głównego czynnika patofizjologicznego w C3G i pierwotnym IC-MPGN. Usunięcie/redukcja złogów C3 jest pierwszym sygnałem potwierdzającym zatrzymanie patologicznego mechanizmu leżącego u podstaw choroby i wskazuje, że zastosowana terapia działa na przyczynie, a nie jedynie na objawy choroby [1], [59].

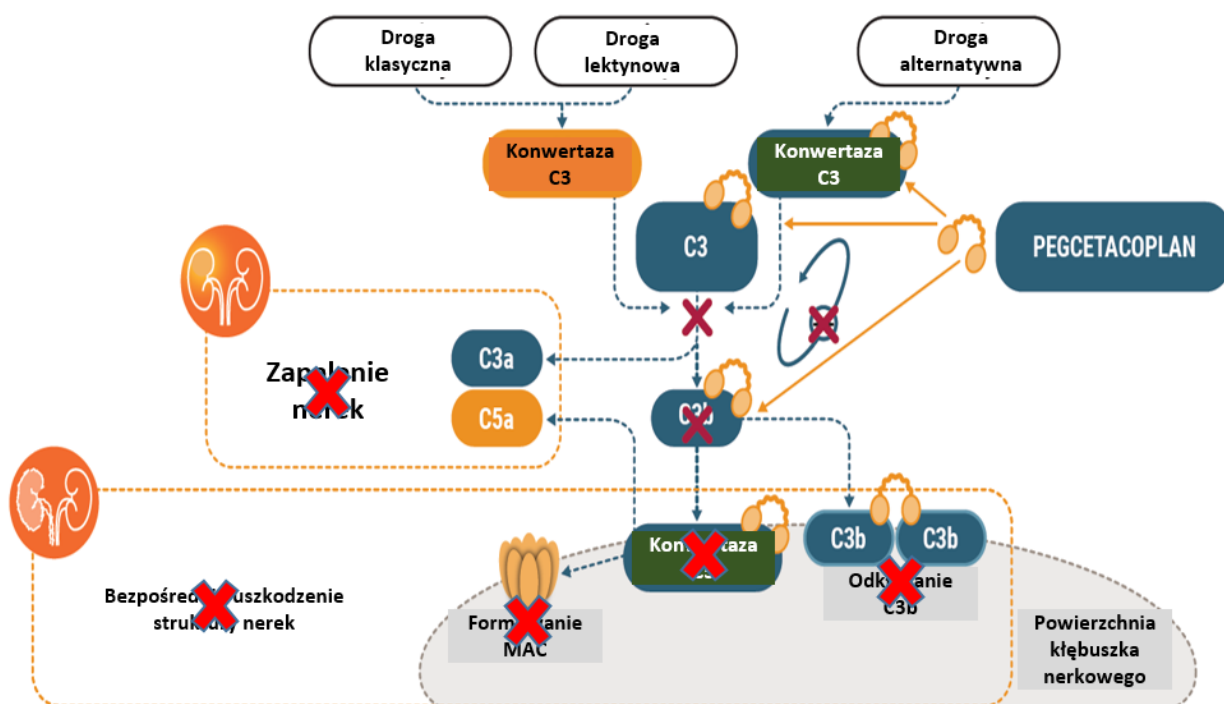


Figura 1. Proponowany mechanizm działania pegcetakoplanu w C3G i pierwotnym IC-MPGN [1], [59].

MAC – kompleks atakujący błonę.

Dawkowanie i sposób podania produktu leczniczego Aspaveli®

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami hematologicznymi lub chorobami nerek. U pacjentów, którzy dobrze tolerowali leczenie podawane w doświadczonych ośrodkach medycznych, można rozważyć samodzielne podawanie i wykonywanie infuzji w warunkach domowych. Decyzję o możliwości samodzielnego podawania i wykonywania infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego.

Pegcetakoplan może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub przez pacjenta, lub opiekuna po odpowiednim poinstruowaniu.

Dawkowanie w C3G i IC-MPGN

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 (szczegóły znajdują się w aneksie, w rozdziale 9.1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Aspaveli® w leczeniu pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN

Zintegrowany program rozwoju klinicznego dla pegcetakoplanu w leczeniu C3G i pierwotnego IC-MPGN obejmuje 4 badania kliniczne z udziałem pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN (badania II fazy o akronimach DISCOVERY oraz NOBLE a także badanie III fazy o akronimach VALIANT i długoterminową fazę przedłużoną w postaci badania VALE). Celem programu rozwoju klinicznego dla pegcetakoplanu było wykazanie jego bezpieczeństwa u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN oraz skuteczności w zmniejszaniu białkomoczu i utrzymaniu czynności nerek, ocenianej na podstawie eGFR, a także wykazanie jego wpływu na usuwanie złogów C3c z nerek. W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe założenia ww. badań.

Tabela 8. Kluczowe informacje o badaniach klinicznych dla pegcetakoplanu dla C3G i pierwotnego IC-MPGN.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Status
VALIANT (APL2-C3G-310) [60], [81]	Badanie randomizowane, III fazy, kontrolowane placebo + faza przedłużona	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z C3G lub pierwotną IC-MPGN, z lub bez wcześniejszego przeszczepu nerki	Faza randomizowana – 26 tygodni (pegcetakoplan vs placebo)	Zakończone
			Faza otwarta – 26 tygodni (sam pegcetakoplan)	W toku
VALE (APL2-C3G-314) [61]	Badanie III fazy, otwarta faza przedłużona	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z C3G lub pierwotną IC-MPGN, z lub bez wcześniejszego przeszczepu nerki, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu VALIANT	Pegcetakoplan przez minimum 120 tygodni	W toku
NOBLE (APL2-C3G-204) [59]	Badanie randomizowane, III fazy, pegcetakoplan vs brak zastosowania pegcetakoplanu	Pacjenci ≥ 18 lat z C3G lub pierwotną IC-MPGN z nawrotem choroby po przeszczepie nerki	Faza randomizowana – 12 tygodni	Zakończona
	-		Część A – pegcetakoplan przez 40 tygodni	Zakończona
	-		Część B – faza przedłużona z zastosowaniem pegcetakoplanu	W toku
DISCOVERY (APL2-201) [62]	Badanie II fazy, jednoramienne	Pacjenci ≥ 16 lat z różnymi glomerulopatiami zależnymi id dopełniacza (w tym C3G) bez przeszczepu nerki	Część A – pegcetakoplan przez 48 tygodni	Zakończone
			Część B – faza przedłużona z zastosowaniem pegcetakoplanu	Zakończone

Należy zaznaczyć, że program rozwoju badań klinicznych dla pegcetakoplanu jest rozbudowany, i oparty o dwa badania randomizowane, których przeprowadzenie było szczególnym wyzwaniem ze względu na niską częstość występowania C3G i IC-MPGN, a tym samym trudności z rekrutacją pacjentów [39].

Poniżej przedstawiono dostępne, kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej pegcetakoplanu z badania randomizowanego III fazy.

Wyniki randomizowanego badania VALIANT [60], [81] wskazują, że zastosowanie pegcetakoplanu (stosowanego wraz ze standardową opieką; SOC) w porównaniu z placebo (stosowanym wraz z SOC) może zmniejszyć długoterminowe ryzyko progresji do niewydolności nerek u pacjentów z nerkami natywnymi lub po przeszczepie w wieku ≥ 12 lat z C3G i pierwotnym IC-MPGN, w postaci:

- stabilizacji czynności nerek, potwierdzoną zmianą eGFR o $+6,3$ ml/min/1,73 m² (nominalna wartość $p = 0,03$), ze stałą istotną korzyścią obserwowaną we wszystkich podgrupach pacjentów;
- niższego spadku eGFR co wskazuje na zahamowanie progresji uszkodzenia nerek;
- poprawy stanu nerek - potwierdzoną szybką i utrzymującą się, klinicznie istotną redukcją białkomoczu (mierzonego wskaźnikiem UPCR – czyli stosunkiem białka do kreatyniny w moczu) o 67% w stosunku do wartości wyjściowej, co stanowi wysoce istotną względną różnicę na poziomie 68% w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$), którą konsekwentnie obserwowano w szerokich podgrupach pacjentów, przy czym 51% pacjentów osiągnęło wartości UPCR poniżej 1 g/g; redukcja białkomoczu osiągnięta dzięki zastosowaniu wnioskowanej interwencji była związana z poprawą statusu nerkowego, a nie pogorszeniem funkcji nerek;
- redukcji UPCR w wyniku zastosowania pegcetakoplanu obserwowanej we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych w badaniu, w tym w tym nastolatków i dorosłych; uczestników z C3G jak i IC-MPGN, w subpopulacji stosującej leki immunosupresyjne, pacjentów z reaktywacją choroby po przeszczepie jak i bez przeszczepu nerki;
- zwiększenia odsetka pacjentów osiągających złożony nerkowy punkt końcowy (stabilizacja lub poprawa eGFR oraz $\geq 50\%$ redukcja UPCR). Prawie połowa pacjentów (49,21%) w grupie leczonej pegcetakoplanem osiągnęła ten punkt, w porównaniu do 3,3% w grupie placebo (OR: 27.479; $P < 0,0001$);
- 5-krotnie częstszego osiągnięcia przez pacjentów klinicznie istotnego progu < 1 g/g w białkomoczu, w porównaniu z pacjentami otrzymującym placebo (+najlepsze leczenie wspomagające);
- usunięcia złogów C3, kluczowego czynnika patologicznego w C3G i pierwotnym IC-MPGN, przy czym 74% w porównaniu z 12% pacjentów osiągnęło redukcję intensywności barwienia C3c o ≥ 2 rzędy wielkości w grupie leczonej pegcetakoplanem w porównaniu z BSC. Co istotne, 71,4% pacjentów leczonych pegcetakoplanem osiągnęło zerową intensywność barwienia C3 w biopsji nerki.

Co istotne, spójny i silny efekt leczenia pegcetakoplanem u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN utrzymywał się przez 52 tygodnie leczenia. Korzyści z leczenia pegcetakoplanem były również widoczne u uczestników, którzy zmienili terapię z placebo na pegcetakoplan (czyli w grupie placebo-pegcetakoplan) – pacjenci ci osiągnęli podobną redukcję proteinurii i stabilizację eGFR do uczestników leczonych w fazie RCT wnioskowaną interwencją, co potwierdza skuteczność i trwałość efektów terapii [82].

Pegcetakoplan charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, zgodnym z dotychczas ustalonymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa, co czyni go niezawodną opcją w długoterminowym leczeniu C3G i IC-MPGN:

- zaledwie <2% pacjentów przerwało leczenie pegcetakoplanem;
- nie odnotowano zakażeń meningokokami otoczkowymi wśród czterech zgłoszonych ciężkich zakażeń (pegcetakoplan, n=3; placebo, n=1);
- tolerancja leku w populacji młodzieży (12–17 lat) jest porównywalna do profilu u dorosłych [60], [81];
- dostępne dane nie wskazują na obawy dotyczące zwiększonego ryzyka infekcji u pacjentów z nawrotem choroby po przeszczepie, którzy otrzymywali pegcetakoplan w połączeniu z immunosupresyjną terapią przeciwozdrzuceniową [59]

Podsumowując:

- **pegcetakoplan to lek o unikalnym mechanizmie działania, celującym w patofizjologiczne mechanizmy prowadzące do wystąpienia rozgrywanych 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 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;**
- **pegcetakoplan jest jedynym inhibitorem dopełniacza, który wykazał zdolność do usuwania złogów C3;**
- **pegcetakoplan jest podawany podskórnym dwa razy w tygodniu, jest przeznaczony 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 celu wykonania zabiegu medycznego;**
- **zastosowanie pegcetakoplanu w populacji pacjentów z C3G i IC-MPGN wiązało się z istotnymi korzyściami klinicznymi, w postaci poprawy czynności i stabilizacji funkcji nerek (tj. stabilizacji eGFR a także istotnej i trwałej redukcji nasilenia białkomoczu), co jest kluczowe dla redukcji długoterminowego ryzyka postępu choroby do niewydolności nerek, wymagającej ryzykownego przeszczepu lub obciążających dializ;**
- **stosowanie pegcetakoplanu cechuje się niskim wskaźnikiem przerwania terapii (<2%);**
- **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; tolerancja leku w populacji młodzieży (12–17 lat) jest porównywalna do profilu u dorosłych; w badaniu VALIANT nie**

odnotowano przypadków zakażeń meningokokowych wśród czterech zgłoszonych poważnych infekcji;

- **spójne i silne efekty leczenia pegcetakoplanem utrzymywały się długoterminowo, przez 52 tygodnie;**
- **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.**

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Aspaveli®) w leczeniu pacjentów w C3G i IC-MPGN, 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 [57], [68].

Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1] i proponowanym programie lekowym [3] będzie stosowany wraz z inhibitorem RAS (chyba że leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane) docelowo w leczeniu pacjentów spełniających między innymi wszystkie poniższe kryteria w zakresie wieku i wcześniej stosowanych terapii:

- w wieku ≥ 12 lat z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym zapaleniem nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN);
- z utrzymującym się 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 leczeniu C3G i IC-MPGN w literaturze [7], [17], [47], [20] i wytycznych praktyki klinicznej [52], [54], [53] wymieniane są następujące opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania [52], [54], [53]:

- inhibitory układu renina-angiotensyna (RAS) — w tym inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i blokery receptora angiotensyny (ARB);
- terapia immunosupresyjna - 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 9. Wybór odpowiedniego komparatora dla pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu.

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 [7], [55], [20], stosowane są u niemal wszystkich pacjentów [78]; • mogą być stosowane jednocześnie z rozpatrywaną interwencją, co potwierdzili ankietowani eksperci [78]
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-PMNG [17], [47]; • tylko jeden z 5 ankietowanych ekspertów wspominał je jako opcję stosowaną w leczeniu C3G/IC-MPGN, bez pewności czy mogą być stosowane z wnioskowaną interwencją [78]; • 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 z nerkami 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 w 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-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), 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 [78]. Również w badaniach dla wnioskowanej interwencji, pegcetakoplan był zazwyczaj dodawany do aktualnie stosowanej standardowej opieki, w tym leczenia immunosupresyjnego [81]. 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
Ekulizumab, rawulizumab	Wykluczone z grona komparatorów dla pegcetakoplanu ponieważ są niezarejestrowane i nierefundowane w Polsce w rozpatrywanych wskazaniach. Ekspertki podkreślają słabe wyniki leczenia [78]
Rytuksymab	Wykluczony z grona komparatorów dla pegcetakoplanu ponieważ jest nierefundowany we wskazaniach związanych z chorobami nerek

Terapia	Włączenie/wykluczenie z grona komparatorów dla pegcetakoplanu
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 $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [83]) 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 ona zastępowała wnioskowanej interwencji; • pegcetakoplan może być stosowany u pacjentów po przeszczepie nerki, w celu redukcji ryzyka nawrotu i utraty przeszczepu.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, dotychczas stosowaną praktykę kliniczną, wykaz leków refundowanych oraz opinie ankietowanych ekspertów [78], aktualnie w Polsce nie jest stosowana refundowana terapia, która mogłaby być w praktyce zastąpiona przez pegcetakoplan w przypadku jego refundacji. Najlepsza opieka wspomagająca (BSC)/standardowa terapia (SOC) (np. inhibitory RAS kortykosteroidów, leki cytotoksyczne czy leki immunosupresyjne) działają jedynie objawowo i cechują się ograniczoną skutecznością a ponadto mogą być stosowane wraz z wnioskowaną interwencją.

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/standardowej opieki, SOC) wybrano najlepszą BSC/SOC, obejmującą między innymi stosowanie inhibitorów RAS, kortykosteroidów, leków cytotoksycznych, inhibitorów SGLT2 i/lub refundowanych leków immunosupresyjnych (czyli brak zastosowania pegcetakoplanu).

5. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia schorzeń nerek, tj. glomerulopatii C3 oraz kłębuszkowego zapalenia błoniasto-rozplemowego nerek wywołanego kompleksami immunologicznymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

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.

W kontekście chorób nerek, Europejska Agencja Leków (EMA) stosuje szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) jako zastępczy punkt końcowy w badaniach klinicznych, szczególnie w przypadku wczesnej przewlekłej choroby nerek. Około 30-40% spadek eGFR w określonym okresie (np. 2-3 lata) jest uznawany na całym świecie za zastępczy punkt końcowy w zaawansowanych przewlekłych chorobach nerek. Ponadto, spadek nachylenia eGFR (np. 0,5-1,0 ml/min/1,73 m²/rok) jest również uważany za predyktor ryzyka schyłkowej choroby nerek [63], [64], [65], [66].

Podobnie, redukcja nasilenia białkomoczu została uznana za zastępczy wskaźnik długoterminowego zapobiegania przewlekłej chorobie nerek i niewydolności nerek przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [67] Europejską Agencję Leków (EMA) [63].

Z powodu nawrotu choroby u wysokiego odsetka pacjentów po transplantacji nerki z powodu C3G lub IC-MPGN występuje ryzyko utraty przeszczepu, dlatego ocena ryzyka wystąpienia tego typu zdarzeń również jest kluczowa po zastosowaniu rozpatrywanej interwencji [58].

Obecnością kłębuszkowych złogów złożonych głównie z C3 składowej dopełniacza jest typowym efektem rozpatrywanej jednostki chorobowej, zatem ocena występowania tego typu złogów biopsji nerki może być cennym zastępczym punktem końcowym korelującym z efektami terapii [49].

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

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z GLOMERULOPATIĄ C3G LUB KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA BŁONIASTO-ROZPLEMOWEGO NEREK WYWOŁANEGO KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/ lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z glomerulopatią C3 oraz kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplemowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi, przeszukano stronę internetową AOTMiT.

Jak do tej pory (listopad 2025) nie zostały wydane stanowiska Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Prezesa AOTMiT odnoszące się do zastosowania pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu [69].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla technologii wnioskowanej (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z glomerulopatią C3 oraz kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplemowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi.

Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana (pegcetakoplan), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie pacjentów z glomerulopatią C3 oraz kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplemowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi (listopad 2025).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [70]	-
Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [71] Agencja prowadzi aktualnie ocenę zasadności finansowania pegcetakoplanu w leczeniu glomerulopatii C3G i pierwotnego kłębuszkowego zapaleniem błoniasto-rozplemowego nerek wywołanego kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN) u osób w wieku 12 lat i starszych	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [72] NICE prowadzi aktualnie ocenę zasadności finansowania pegcetakoplanu w leczeniu pierwotnej glomerulopatii C3G i pierwotnego kłębuszkowego zapaleniem błoniasto-rozplemowego nerek wywołanego kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN) u osób w wieku 12 lat i starszych. Spodziewana data publikacji: czerwiec 2026 roku.	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [73]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [74]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [75]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [76]	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [77]	-

Jak do tej pory (listopad 2025 roku), następujące światowe agencje HTA: australijska PBAC, szkocka SMC, walijska AWMSG, francuska HAS, niemiecka G-Ba jak również irlandzka NCPE nie oceniały zasadności finansowania pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3G oraz kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplemowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi.

Wniosek o finansowanie Aspaveli® w leczeniu pierwotnej glomerulopatii C3 i pierwotnego kłębuszkowego zapaleniem błoniasto-rozplemowego nerek wywołanego kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN) u osób w wieku 12 lat i starszych jest obecnie rozpatrywany przez brytyjską agencję NICE (G-Ba) z planowaną datą publikacji w czerwcu 2026 roku [72] oraz kanadyjską agencję CDA-AMC [71].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_pl.pdf
- [2] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (listopad 2025)
- [3] 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)”
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Stompór T, Hruby Z, Dziemianko I i wsp. Błoniastorozplemowe uszkodzenie kłębuszków nerkowych (mezangialno-włośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek) <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.3.1.5>.
- [7] 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/>
- [8] 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.
- [9] Błoniastorozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.181.49.6>.
- [10] 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.
- [11] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/N00-N08>
- [12] <https://www.termedia.pl/mednauka/icd10/choroby-ukladu-moczowo-plciowego/choroby-klebuszkow-nerkowych/przewlekly-zespol-zapalenia-nerek>
- [13] SOBI. Understanding my rare kidney disease. Patient Guide. <https://www.worldkidneyday.org/wp-content/uploads/2023/12/Sobi-C3G-ICMPGN-Patient-Information-Guide-non-WKD-Updated-April-2025.pdf>
- [14] C3 Glomerulonephritis & IC-MPGN <https://www.erknet.org/patients/your-kidney-disease/c3g-ic-mpgn/disease-information#c19694>
- [15] Politano, SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic Syndrome. *Prim Care*, 2020. 47(4): 597-613.
- [16] Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med*, 2011. 108(1): 33-36.
- [17] Walatek B, Sułowicz W. Postępy w diagnostyce i leczeniu glomerulopatii C3. *NEFROL DIAL POL.* 2020; 24: 57-63.
- [18] Heiderscheit AK, Hauer JJ, Smith RJH. C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. *Am. J. Med Genet C. Semin Med Genet*, 2022, 190 (3), 344-357.
- [19] Renke M, Parszuto J, Rybacki M i wsp. PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK – ISTOTNE INFORMACJE DLA LEKARZA MEDYCYNY PRACY. *Medycyna Pracy* 2018;69(1):67–75 <https://medpr.imp.lodz.pl/pdf-71189-16728?filename=16728.pdf>
- [20] Rovin BH, Adler SG, Barratt J i wsp. Postępowanie w chorobach kłębuszków nerkowych. Podsumowanie wytycznych KDIGO 2021. *Med. Prakt.*, 2022; 2: 45–75.
- [21] Orphanet <https://www.orpha.net/en/disease/detail/329918>
- [22] Orphanet <https://www.orpha.net/en/disease/detail/329903>
- [23] 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.

- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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).
- [27] 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.
- [28] Perkowska-Ptasinska A, Deborska-Materkowska D, Bartczak A i wsp. Kidney disease in the elderly: biopsy based data from 14 renal centers in Poland. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):194
- [29] Olewicz-Gawlik A, Sikorska D, Pluto-Pradzyńska A i wsp. Patterns of glomerular disease based on 4-year kidney biopsy material analyzed by light microscopy and immunofluorescence: a retrospective single-center analysis in Poland. *Pol J Pathol*. 2016;67(4):364-369.
- [30] 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=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdzjLWE4ZTgtZDNkODhjOWFiOTZi~ (listopad 2025)
- [31] 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)
- [32] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze. Ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Farmakoterapia* 22; 312(251).
- [33] 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>
- [34] Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Raport. Warszawa. 2014.
- [35] MAHTA. DOSTĘP DO ŚWIADCZEŃ NEFROLOGICZNYCH W POLSCE. Raport 2019. http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swadczen_nefrologicznych.pdf
- [36] Rich C, Decker D, Quintana-Gallardo L i wsp. Real-world survey on healthcare resource utilisation and physician-reported burden in patients with primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. https://scielibrary.sobi.com/sites/default/files/documents/Rich_C3G_HCRU_and_patient_burden_ISPOEu2024_poster.pdf
- [37] Fundacja „Nadzieja dla Zdrowia” oraz konsultanci merytoryczni. Raport 2019. Ogólnopolskie Badanie Pacjentów Nefrologicznych. *Forum Nefrologiczne* 2020, 13(3): 149–163.
- [38] Nester C, Decker DA, Meier M i wsp. Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2024. 19(9): 1201-8.
- [39] Bruu Carver R, Budin-Ljøsne I. What influences people's decision to participate in clinical trials? A qualitative interview study with patients and parents of patients diagnosed with primary membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Rare Volume* 2, 2024, 100048.
- [40] Lafayette R, Sidhu R, Proudfoot C i wsp. SELF-REPORTED QUALITY OF LIFE IN COMPLEMENT 3 GLOMERULOPATHY PATIENTS DELINEATED BY CKD STAGE: A REAL-WORLD, MULTI-COUNTRY SURVEY. *Kidney International Reports*. 2024, Volume 9, (4), S60-S61.
- [41] 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.
- [42] Gellert R, Durlík M, Małgorzewicz S. Raport 2019. Ogólnopolskie Badanie Pacjentów Nefrologicznych. *Forum Nefrologiczne* 2020, 13 (3); 150-163.
- [43] <https://badaniakliniczne.pl/choroba/membranoproliferative-glomerulonephritis-2/>
- [44] Ponczek D, Głowacka M, Markiewicz D. Jakość życia pacjentów hemodializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek. *Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej / Long-Term Care Nursing*. 2019;4(4):5-13. doi:[https://doi.org/10.19251/pwod/2019.4\(1\)](https://doi.org/10.19251/pwod/2019.4(1)).

- [45] Starczewska M, Stasiak E, Augustyniuk K i wsp. Ocena jakości życia pacjentów hemodializowanych z uwzględnieniem czynników socjodemograficznych i medycznych. *PIELĘGNIARSTWO POLSKIE* 2018, 1 (67): 44-50.
- [46] Rout P, Aslam A. End-Stage Renal Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499861/>
- [47] Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*, 2024. 39(2): 202-214.
- [48] <https://www.kidney.org/kidney-topics/complement-3-glomerulopathy-c3g>
- [49] WALATEK B, PERKOWSKA-PTASIŃSKA A, SUŁOWICZ W. Glomerulopatia C3. *NEFROL. DIAL. POL.* 2016, 20, 75-82.
- [50] Smith RJH, Appel GB, Blom A i wsp. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019. 15(3): p. 129-143.
- [51] <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- [52] 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.
- [53] Vivarelli M, van der Kr N, Labbadia R i wsp. A clinical approach to children with C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*, 2022. 37(3): 521-535.
- [54] International Society of Nephrology (ISN) 2023 <https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2023/09/C3G.pdf>
- [55] KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2024. 105 (4s): S117-s314.
- [56] Regunathan-Shenk R, Avasare RS, CAnetta PA i wsp. Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis*, 2019. 73(3): 316-323.
- [57] 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)
- [58] Obata S, de Castro PAS, Riella LV i wsp. Recurrent C3 glomerulopathy after kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 2024; 38, Issue 2, 100839. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955470X24000223>
- [59] 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.
- [60] 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 (VALIANT) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05067127?tab=results>
- [61] An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Participants With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (VALE) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05809531?term=Pegcetacoplan&viewType=Table&rank=5>
- [62] Phase II Study Assessing Safety and Efficacy of APL-2 in Glomerulopathies <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03453619>
- [63] European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf.
- [64] https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/briefing-document-gfr-slope-surrogate-endpoint-rct-ckd_en.pdf
- [65] Sugawara Y, Kanda E, Hamano T i wsp. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease in early stages. *Clinical and Experimental Nephrology* (2024) 28:847–865.
- [66] Hartung EA. Biomarkers and surrogate endpoints in kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2015 May 16;31(3):381–391.
- [67] U.S. Food and Drug Administration. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>
- [68] Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>. (listopad 2025).

- [69] <http://bipold.aotm.gov.pl/> (listopad 2025)
- [70] <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (listopad 2025)
- [71] <https://www.cda-amc.ca/pegcetacoplan-1> (listopad 2025)
- [72] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11633> (listopad 2025)
- [73] <https://scottishmedicines.org.uk/> (listopad 2025)
- [74] <https://awmsg.nhs.wales/> (listopad 2025)
- [75] <https://www.has-sante.fr/> (listopad 2025)
- [76] <https://www.g-ba.de/> (listopad 2025)
- [77] <https://www.ncpe.ie/> (listopad 2025)
- [78] Wyniki badania ankietowego, skierowanego do polskich ekspertów, dotyczącego epidemiologii i leczenia C3G i IC-MPGN [dane od Zamawiającego].
- [79] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-19-2201>
- [80] Stompór T, Adamczak M, Kurnatowska I i wsp. Pharmacological Nephroprotection in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease-Clinical Practice Position Statement of the Polish Society of Nephrology. J Clin Med. 2023 Aug 9;12(16):5184.
- [81] 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]
- [82] 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)
- [83] Bryl M. Nerki: czas życia, czas śmierci. <https://www.termedia.pl/poz/Nerki-czas-zycia-czas-smierci,21295.html#:~:text=Kluczowy%20moment%20stanowi%20prze%C5%BCycie%20okre%C5%9Blonego,staje%20si%C4%99%20dializa%20lub%20przeszczepienie.>
- [84] <https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/przewlekla-choroba-nerek/>

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia pegcetakoplanem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „LECZENIE GLOMERULOPATII C3 (C3G) LUB PIERWOTNEGO KŁĘBUSZKOWEGO ZAPALENIA BŁONIASTO-ROZPLEMOWEGO NEREK WYWOŁANEGO KOMPLEKSAMI IMMUNOLOGICZNYMI (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)” [3].....	11
Tabela 2. Objawy IC-MPGN i C3G [5], [6], [13], [14], [15], [16].	15
Tabela 3. Stadia przewlekłej choroby nerek [19].	17
Tabela 4. Zapadalność i chorobowość C3G i IC-MPGN na podstawie badań opublikowanych w latach 2022 – 2024.....	19
Tabela 5. Epidemiologia nefropatii C3G i IC-MPGN w Polsce, na podstawie dostępnych badań pierwotnych.....	20
Tabela 6. Status refundacyjny w Polsce leków stosowanych w leczeniu C3G i pierwotnego IC-MPGN (stan na listopad 2025) [2], [51].	27
Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia C3G i IC-MPGN (stan na listopad 2025).....	30
Tabela 8. Kluczowe informacje o badaniach klinicznych dla pegcetakoplanu dla C3G i pierwotnego IC-MPGN.....	36
Tabela 9. Wybór odpowiedniego komparatora dla pegcetakoplanu w rozpatrywanym wskazaniu.....	40
Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana (pegcetakoplan), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie pacjentów z glomerulopatią C3 oraz kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplemowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi (listopad 2025).....	44
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Aspaveli® [1].	51
Tabela 12. Zestawienie wyników ankiet skierowanych do ekspertów, dotyczących epidemiologii i leczenia C3G i IC-MPGN w Polsce.	56

9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ASPAVELI® [1]

Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Aspaveli® [1].

Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza, kod ATC: L04AJ03
Postać farmaceutyczna	Roztwór do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór wodny o wartości pH 5,0.
Mechanizm działania	Pegcetakoplan jest symetryczną cząsteczką złożoną z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalentnie z końcami liniowej cząsteczki PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa. Fragmenty peptydowe wiążą się ze składową dopełniacza C3 i C3b 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. U pacjentów z PNH do hemolizy pozanaczyniowej (ang. extravascular haemolysis, EVH) przyczynia się opsonizacja przez C3b, podczas gdy do hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. intravascular haemolysis, IVH) dochodzi z udziałem kompleksu atakującego błonę (ang. membrane attack complex, MAC) znajdującego się na dalszym etapie kaskady aktywacji. Pegcetakoplan wywiera rozległe działanie regulujące kaskadę dopełniacza poprzez działanie na wcześniejszych etapach kaskady aktywacji w stosunku do C3b i formowania MAC, w ten sposób kontrolując mechanizmy, które prowadzą do EVH i IVH. W przypadku C3G i pierwotnego IC-MPGN dochodzi do nadmiernego odkładania się produktów rozkładu C3 w kłębuszkach nerkowych, co prowadzi do uszkodzenia miąższu nerkowego i zaburzeń czynności nerek. Pegcetakoplan jest ukierunkowany na wcześniej działające efekторы aktywacji układu dopełniacza (C3 i C3b), hamując w ten sposób aktywację zainicjowaną przez wszystkie szlaki dopełniacza (alternatywny, klasyczny i lektynowy). Poprzez hamowanie C3 pegcetakoplan bezpośrednio przeciwdziała nieprawidłowej aktywacji C3 i modyfikuje chorobę podstawową poprzez zmniejszenie nadmiernego odkładania się produktów rozkładu C3 w kłębuszkach nerkowych. Poprzez ukierunkowanie na C3b pegcetakoplan hamuje również aktywność konwertazy C3 szlaku alternatywnego (AP) poprzez dodatkowy mechanizm działania w kaskadzie dopełniacza. Zapobiega to dodatkowo odkładaniu się produktów rozkładu C3 w kłębuszkach nerkowych.
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy ASPAVELI jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna. Produkt leczniczy ASPAVELI jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 (ang. C3 glomerulopathy, C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi (ang. immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis, IC-MPGN) w skojarzeniu z inhibitorem układu renina-angiotensyna (ang. renin-angiotensin system, RAS), z wyjątkiem przypadków, w których leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane.
Dawkowanie i sposób podania	Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami hematologicznymi lub nerek. U pacjentów, którzy dobrze tolerowali leczenie podawane w doświadczonych ośrodkach medycznych, można rozważyć samodzielne podawanie i wykonywanie infuzji w warunkach domowych. Decyzję o możliwości samodzielnego podawania i wykonywania infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego. Dawkowanie Pegcetakoplan może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub przez pacjenta, lub opiekuna po odpowiednim poinstruowaniu.

Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]

PNH - Dorośli pacjenci z PNH

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

PNH jest chorobą przewlekłą i zaleca się, aby leczenie produktem leczniczym ASPAVELI kontynuować przez całe życie pacjenta, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerwania stosowania tego produktu leczniczego.

Pacjenci z PNH zmieniający leczenie na produkt leczniczy ASPAVELI z inhibitora C5

Przez pierwsze 4 tygodnie pegcetakoplan należy podawać dwa razy na tydzień podskórnie w dawce 1 080 mg dodatkowo do aktualnie przyjmowanej przez pacjenta dawki inhibitora C5 w celu zminimalizowania ryzyka hemolizy po nagłym przerwaniu leczenia. Po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie inhibitora C5, a następnie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego ASPAVELI w monoterapii.

Nie poddano badaniu zmiany leczenia z innych inhibitorów dopełniacza niż ekulizumab. Przerywając stosowanie innych inhibitorów dopełniacza przed osiągnięciem stanu stacjonarnego pegcetakoplanu, należy zachować ostrożność.

Dostosowywanie dawki w PNH

Schemat dawkowania można zmienić na 1 080 mg co trzy dni (np. dzień 1, dzień 4, dzień 7, dzień 10, dzień 13 itd.), jeśli u pacjenta występuje stężenie dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH) 2 x powyżej górnej granicy normy (GGN; ang. upper limit of normal, ULN). W przypadku zwiększenia dawki należy monitorować stężenie LDH dwa razy na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.

C3G i pierwotne IC-MPGN

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 przerwania stosowania tego produktu leczniczego, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerwania.

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 i jest następujący:

Masa ciała	Pierwsza dawka (objętość infuzji)	Druga dawka (objętość infuzji)	Dawka podtrzymująca (objętość infuzji)
≥50 kg	1 080 mg dwa razy w tygodniu (20 mL)		
35 do <50 kg	648 mg (12 mL)	810 mg (15 mL)	810 mg dwa razy w tygodniu (15 mL)
30 do <35 kg	540 mg (10 mL)	540 mg (10 mL)	648 mg dwa razy w tygodniu (12 mL)

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pegcetakoplanu stosowanego w leczeniu PNH, C3G lub pierwotnego IC-MPGN należy ją podać możliwie jak najszybciej, a następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania, nawet jeśli spowoduje to skrócenie odstępu między dawką zastępczą a kolejną dawką do mniej niż 3 dni. Pacjenci z potransplantacyjną nawrotową C3G lub pierwotnym IC-MPGN Rozpoznanie potransplantacyjnej nawrotowej C3G lub pierwotnego IC-MPGN należy ustalić na podstawie biopsji przeszczepu nerki. Nawrót C3G lub pierwotnego IC-MPGN można wykryć podczas rutynowej biopsji po przeszczepie; w przeciwnym razie biopsję należy wykonać, gdy objawy kliniczne wskazują

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]
	na nawrót choroby. Podobnie jak w badaniu APL2-C3G-204, leczenie pegcetakoplanem można rozpocząć przed wystąpieniem objawów klinicznych, takich jak zmniejszenie szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) lub zwiększenie stosunku białka do kreatyniny w moczu (ang. urine to protein-to-creatinine ratio, uPCR). Doświadczenie w stosowaniu pegcetakoplanu u pacjentów z nawrotową C3G lub pierwotną IC-MPGN po przeszczepie w badaniach klinicznych jest ograniczone. Szczególne grupy pacjentów Osoby w podeszłym wieku Mimo że w badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych wyraźnych różnic w zależności od wieku, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca, aby móc określić, czy odpowiedź tych pacjentów na leczenie różni się od odpowiedzi na leczenie młodszych pacjentów. Nie ma dowodów wskazujących, że wymagane jest stosowanie jakichkolwiek specjalnych środków ostrożności podczas leczenia osób w podeszłym wieku. Zaburzenia czynności nerek Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) nie miały wpływu na farmakokinetykę pegcetakoplanu; dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania pegcetakoplanu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymagających dializy. Zaburzenia czynności wątroby Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest jednak zalecane, ponieważ nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na klirens pegcetakoplanu. Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ASPAVELI u dzieci z PNH w wieku od 0 do <18 lat. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ASPAVELI u dzieci z C3G lub pierwotnym IC-MPGN w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku <12 lat, ponieważ dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie są dostępne dla tej grupy wiekowej. Sposób podawania Produkt leczniczy ASPAVELI należy podawać wyłącznie podskórnie za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej lub umieszczonego na ciele systemu do podawania leku. Ten produkt leczniczy może być podawany samodzielnie przez pacjenta. W przypadku rozpoczynania samodzielnego podawania pacjent zostanie poinstruowany przez wykwalifikowaną osobę należącą do personelu medycznego w zakresie technik infuzji, stosowania strzykawkowej pompy infuzyjnej lub umieszczonego na ciele systemu do podawania leku, prowadzenia notatek dotyczących leczenia, rozpoznawania możliwych działań niepożądanych i działań, które w takim przypadku należy podjąć. • W przypadku stosowania strzykawkowej pompy infuzyjnej produkt leczniczy ASPAVELI należy podawać w postaci infuzji w brzuch, uda, biodra lub górną część ramion. Miejsca infuzji powinny być oddalone od siebie o co najmniej 7,5 cm. Należy zmieniać miejsca infuzji pomiędzy podaniami. Czas trwania infuzji wynosi około 30 minut (w przypadku stosowania dwóch miejsc infuzji) lub około 60 minut (w przypadku stosowania jednego miejsca infuzji). • W przypadku stosowania umieszczonego na ciele systemu do podawania produkt leczniczy ASPAVELI należy podawać w postaci infuzji w miejsce na brzuchu. Należy zmieniać miejsca infuzji pomiędzy podaniami zgodnie z instrukcjami producenta urządzenia. Czas trwania infuzji różni się w zależności od pacjenta i zazwyczaj wynosi od 30 do 60 minut. Należy unikać wykonywania infuzji w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona lub twarda. Należy unikać wykonywania infuzji w tatuaże, blizny lub rozstępy. Infuzję należy rozpocząć niezwłocznie po pobraniu tego produktu leczniczego do strzykawki. Produkt leczniczy należy podać w ciągu 2 godzin po przygotowaniu strzykawki. Instrukcja dotycząca przygotowania i infuzji produktu leczniczego

Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]	
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 <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>. • aktualnie niezaszczepionych przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>, dopóki nie otrzymają 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 wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>. 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 rozwinienia 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 <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> typu A, C, W, Y i B oraz <i>Haemophilus influenzae</i> 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 wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>. 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

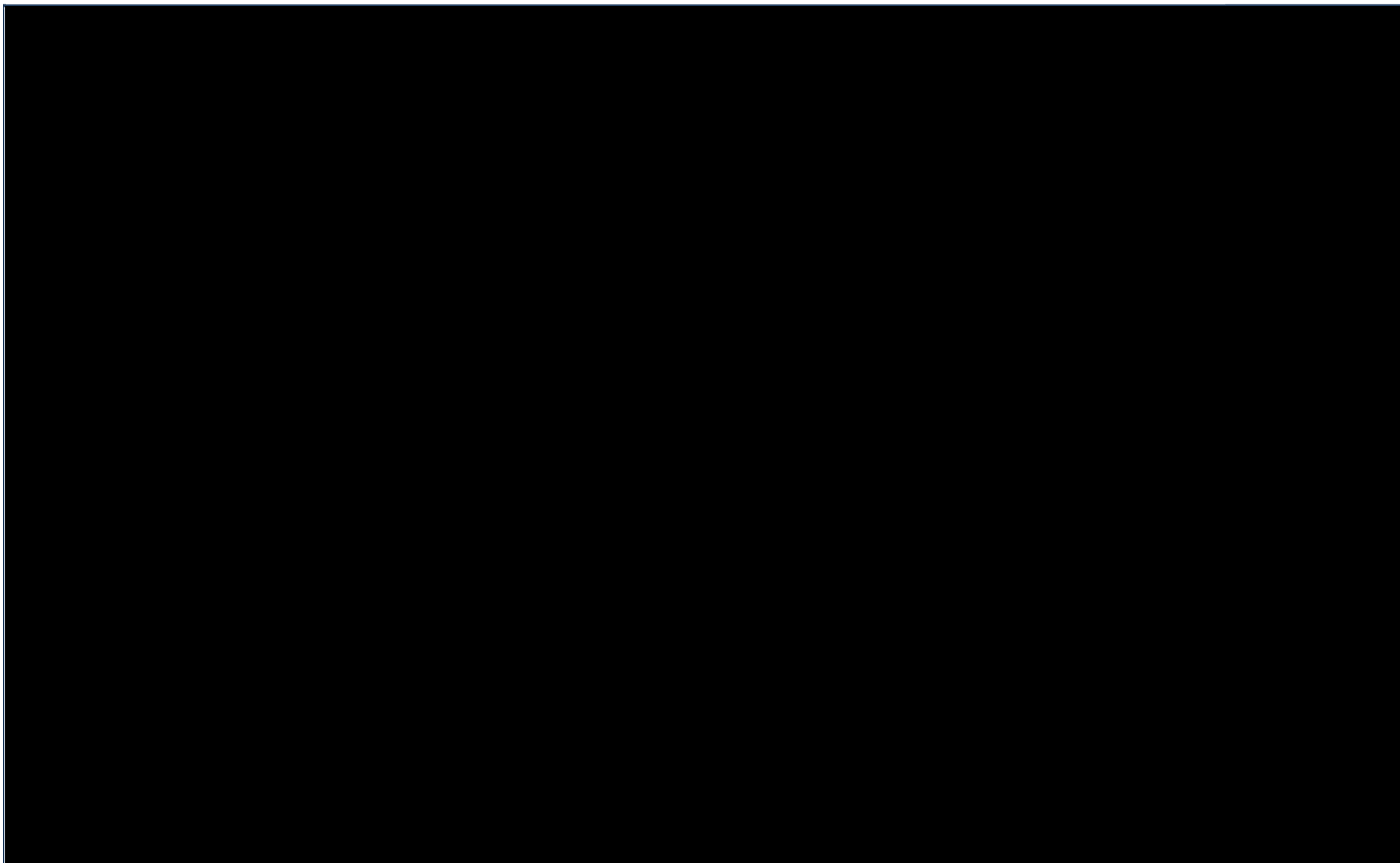
	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]
	Pegcetakoplan może wpływać na odczynniki krzemionkowe wykorzystywane podczas badań koagulologicznych, co skutkuje sztucznie wydłużonym czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time, aPTT); z tego powodu należy unikać stosowania 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 wymiennej 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, spłot naczyńkowy mózgu i inne narządy jest nieznan. 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.

	Aspaveli® (pegcetakoplan) [1]
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Sztokholm Szwecja
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1595/001 EU/1/21/1595/002
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	13 grudnia 2021 r.

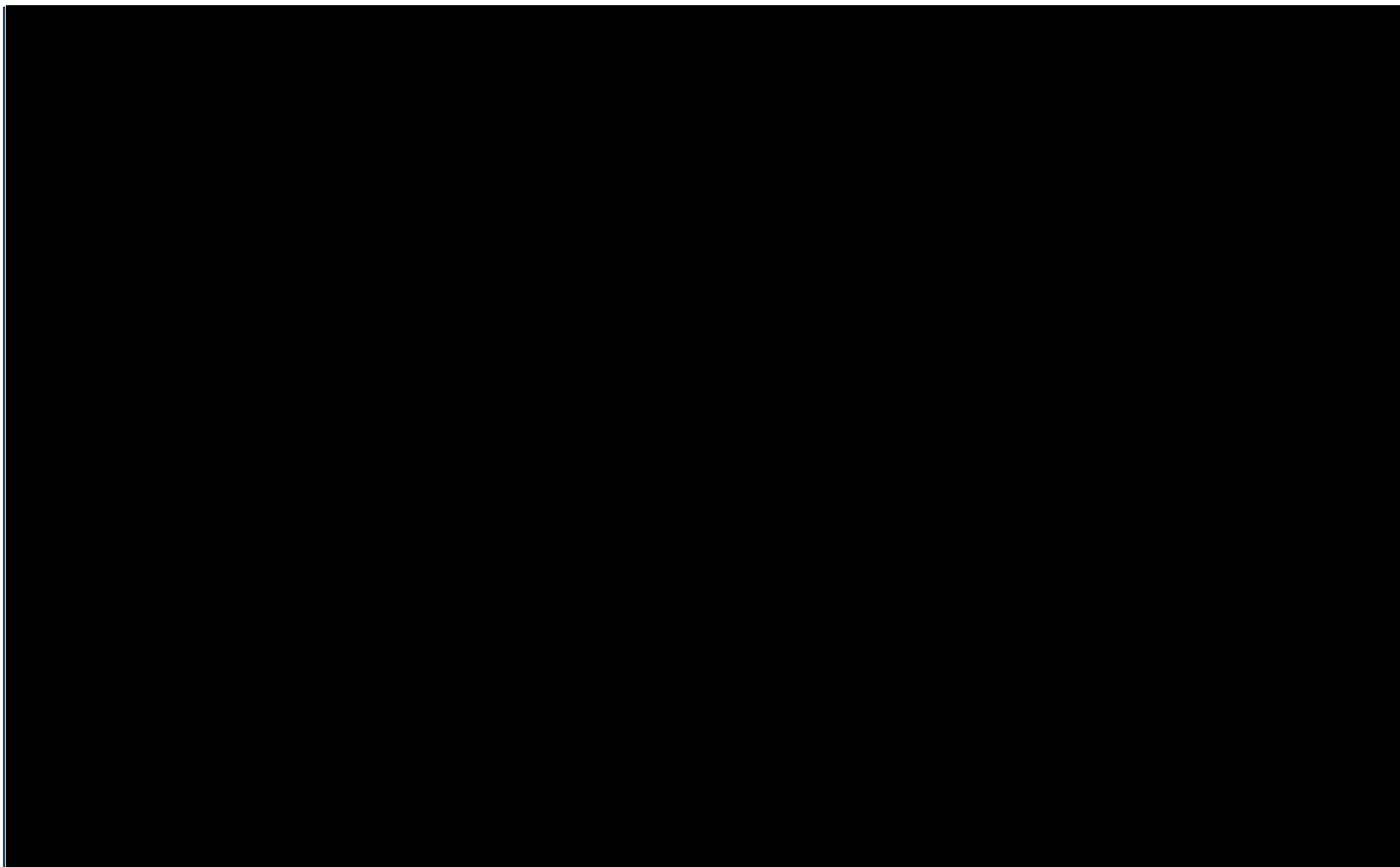
9.2. WYNIKI ANKIET SKIEROWANYCH DO EKSPERTÓW, DOTYCZĄCYCH EPIDEMIOLOGII I LECZENIA WNIOSKOWANEGO WSKAZANIA

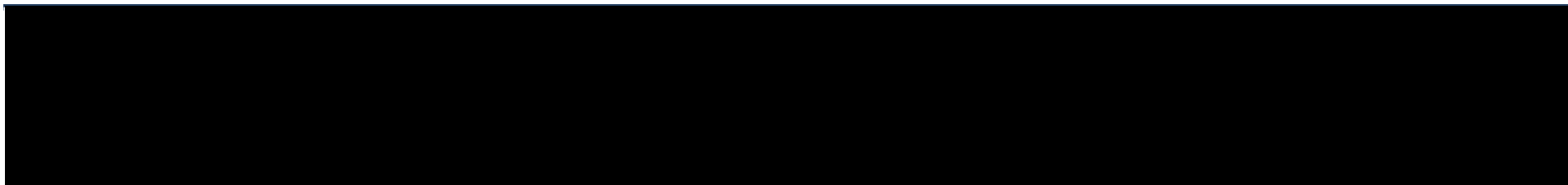
Tabela 12. Zestawienie wyników ankiet skierowanych do ekspertów, dotyczących epidemiologii i leczenia C3G i IC-MPGN w Polsce.

--









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

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Listopad 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?	Tak, str.2
Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?	Tak, str.2
Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str.2
Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str.2
Czy zdefiniowano cel analizy?	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i Streszczenie
Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?	Tak, rozdz. 2
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?	Tak, rozdz. 2.1.
Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?	Tak, rozdz. 2.2
Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?	Tak, rozdz. 2.2
2.1.3. Rozpoznawanie	
Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?	Tak, rozdz. 2.4
Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?	Tak, rozdz. 2.4
Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?	Tak, rozdz. 2.4
Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?	Nie dotyczy.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
Czy opisano naturalny przebieg choroby?	Tak, rozdz. 2.3
Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?	Tak, rozdz. 2.3
Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?	Tak, rozdz. 2.6

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział /rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.7
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 2.8
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.3
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.1
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz.2 i 3
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano, że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz.2
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 4 i 9.1
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 10.1
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2 oraz 3
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia</i>	Tak, rozdz. 2 (program lekowy) i 3

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<i>stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2 (program lekowy) i 3 oraz 9.1
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2 (program lekowy) i 3 oraz 9.1
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.10
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejestry?	Tak, rozdz. 4
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5