



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

UZUPEŁNIENIE

Kraków, sierpień 2026

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianych raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma OTAP.4131.8.2026) dla wniosku o objęcie refundacją produktu Aspaveli (pegcetakoplan) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniastorozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek związanym z dysregulacją dopełniacza (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)”.

Uwagi AOTMiT:

1. *Uwaga I - treść: Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia). Ostatnie wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę 18 listopada 2025 r. Mając na uwadze datę złożenia wniosku refundacyjnego (27 lutego 2026 r.), proszę o aktualizację strategii wyszukiwania i uzupełnienie niezbędnych danych w zakresie przedmiotowych analiz. Zwracam się z prośbą o uzupełnienie analiz, m.in. o publikację źródłową dotyczącą RCT VALIANT (Fakhouri i wsp. 2025, NEJM), aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL Aspaveli z 26.01.2026 r.) oraz adekwatne opisy przypadków jak np. Román Ortiz i wsp. 2025 (§ 3, § 4 ust. 1 pkt 5, § 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).*

Odpowiedź:

Zweryfikowano aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego Aspaveli, zaktualizowaną przez EMA 31 lipca 2026 r., względem wersji wykorzystanej w pierwotnej analizie klinicznej (aktualnej na listopad 2025 roku). Zmodyfikowano zapisy odnoszące się przede wszystkim do bezpieczeństwa i dawkowania z aktualnego ChPL Aspaveli (z 31.07.2026 roku) względem wersji dołączonej do analiz.

W poniższej tabeli zestawiono różnice w zapisach pomiędzy obiema wersjami.

Tabela 1. Porównanie treści ChPL Aspaveli – wersji znajdującej się w Analizie Klinicznej z najnowszą wersją z 31.07.2026 roku.

Sekcja	Wersja ChPL Aspaveli w AKL (aktualna na listopad 2025)	Wersja ChPL 31.07.2026 (nowa)*	Komentarz
PNH – podsumowanie profilu bezpieczeństwa	„Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z PNH leczonych pegcetakoplanem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Inne działania niepożądane zgłaszane	„Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z PNH leczonych pegcetakoplanem są reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia (29%), świąd w miejscu wstrzyknięcia (13%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (12%), ból w miejscu wstrzyknięcia (8%), zasinienie w miejscu wstrzyknięcia (10%), infekcja górnych dróg oddechowych (26%), biegunka (18%), hemoliza (19%), ból brzucha (19%), ból głowy (18%), zmęczenie (15%),	Parafraza – nowszy ChPL podaje konkretne działania niepożądane wraz z częstościami (%)

Sekcja	Wersja ChPL Aspaveli w AKL (aktualna na listopad 2025)	Wersja ChPL 31.07.2026 (nowa)*	Komentarz
	podczas badań klinicznych u więcej niż 10% pacjentów obejmowały infekcję górnych dróg oddechowych, biegunkę, hemolizę, ból brzucha, ból głowy, zmęczenie, gorączkę, kaszel, zakażenie dróg moczowych, powikłania poszczepienne, ból kończyn, zawroty głowy, ból stawów i ból pleców. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hemoliza i posocznica	gorączka (14%), kaszel (11%), zakażenie dróg moczowych (9%), powikłania poszczepienne (11%), ból kończyn (12%), zawroty głowy (10%), ból stawów (10%) i ból pleców (8%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są posocznica i ciężkie przypadki hemolizy.	
C3G i pierwotne IC-MPGN – podsumowanie profilu bezpieczeństwa	„Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN leczonych pegcetakoplanem były reakcje w miejscu infuzji i infekcje górnych dróg oddechowych. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ostre uszkodzenie nerek i zapalenie płuc”	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN leczonych pegcetakoplanem są reakcje w miejscu infuzji (33%) i infekcje górnych dróg oddechowych (33%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi są ostre uszkodzenie nerek (13%) i zapalenie płuc (9%).	Parafraza – nowszy ChPL podaje konkretne działania niepożądane wraz z częstościami (%)
Hemoliza (APL2-308)	„wystąpiły 3 przypadki hemolizy”	„wystąpiły 3 nieciężkie przypadki hemolizy”	Istotna drobna różnica
Pacjenci z potransplantacyjną nawrotową C3G lub IC-MPGN	„profil bezpieczeństwa ... zgodny z profilem całej populacji, chociaż częstość występowania poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa...”	„profil bezpieczeństwa wydawał się zgodny z profilem całej populacji.”	Dodatkowe zdanie w AKL
Dzieci i młodzież	„Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym...”	„Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi...”	Zmiana stylistyczna
Ciąża	„Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane...”	„Istnieją tylko ograniczone dane...”	Różnica redakcyjna
Kobiety planujące ciążę	„można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Aspaveli®...”	„można rozważyć stosowanie pegcetakoplanu...”	Różnica redakcyjna

*https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_pl.pdf

Z perspektywy oceny korzyści zdrowotnych, bezpieczeństwa, interpretacji skuteczności i wniosków HTA, różnice są nieistotne i nie zmieniają konkluzji raportu. Treść wskazania oraz dawkowanie pegcetakoplanu pozostały bez zmian.

Aktualizację przeszukania baz oraz opis referencji zidentyfikowanych podczas aktualizacji zamieszczono w osobnym dokumencie zatytułowanym **„Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplemowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi. Uzupełnienie danych klinicznych – aktualizacja przeszukania medycznych baz danych”**.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonej 31 lipca 2026 roku odnaleziono:

- dodatkowe referencje do uwzględnionego i opisanego w Analizie klinicznej badania VALIANT wraz z otwartą fazą przedłużoną;
- dodatkową referencję do uwzględnionego i opisanego w Analizie klinicznej badania NOBLE;
- badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej Bassanese i wsp. 2026;
- referencje do uwzględnionego i opisanego w Analizie klinicznej badania Mancuso i wsp.;
- 6 opisów przypadków;
- dane dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa pegcetakoplanu zgłoszone do bazy Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.

Aktualizacja przeszukania baz danych z sierpnia 2026 roku dostarczyła przede wszystkim finalnych, pełnotekstowych publikacji wyników, które wcześniej były dostępne jedynie w formie draftów lub abstraktów, w tym kluczową publikację z badania VALIANT w *New England Journal of Medicine* (Fakhouri i wsp. 2025). Dokument zawiera również szczegółową analizę w subpopulacji młodzieży (Vivarelli 2026) z badania VALIANT, prezentującą ocenę utrzymywania się efektów klinicznych pegcetakoplanu w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok.

Nowym, istotnym elementem jest wieloośrodkowe badanie Bassanese 2026, które dostarcza dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) na grupie 25 pacjentów, potwierdzając skuteczność leku w zakresie redukcji białkomoczu i poprawy funkcji nerek poza warunkami badań klinicznych. Wyniki te (szybka i trwała redukcja UPCR o 71% oraz wzrost eGFR o 12 ml/min/1,73 m² po 6 miesiącach) są spójne z wynikami badań rejestracyjnych, co zwiększa pewność odnośnie oceny skuteczności pegcetakoplanu poza warunkami eksperymentalnymi. Zidentyfikowano sześć nowych opisów przypadków klinicznych (w tym *Ortiz i wsp. 2025*), które wspierają dowody na skuteczność terapii u pacjentów z agresywnym lub opornym na leczenie przebiegiem choroby. Dodatkowo aktualizacja uwzględnia najnowsze dane o profilu bezpieczeństwa pegcetakoplanu z baz Lareb oraz VigiBase (WHO) według stanu na 31 lipca 2026 roku; nie wykazano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Wyniki uzyskane w ramach uzupełnienia danych klinicznych z sierpnia 2026 roku są w pełni spójne z wynikami przedstawionymi w pierwotnej Analizie Klinicznej i nie zmieniają dotychczasowego wnioskowania, lecz istotnie je wzmacniają i uwiarygodniają.

2. *Uwaga 2 – treść: W analizach nie przedstawiono prawidłowego wariantu obliczeń z zastosowaniem oraz bez zastosowania proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka (§ 5 ust. 5 pkt 1 i 2 Rozporządzenia). W wariancie z RSS uwzględniono wyłącznie obniżenie ceny wnioskowanego leku, pomijając inne elementy zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka. W wariancie bez RSS, cena za jedną fiolkę różni się w zależności od opakowania – w obliczeniach przyjęto cenę wyższą (opakowanie zawierające 1 fiolkę), bez przedstawienia spodziewanych udziałów obu prezentacji.*

Proszę o poprawienie obliczeń i przedstawienie wykorzystanych założeń. Ponadto, deklaracja nieodpłatnego zapewnienia pacjentom zestawu do podawania leku Aspaveli widnieje wyłącznie w RSS dla opakowania zawierającego 1 fiolkę leku (pozostałe punkty są tożsame). Proszę o weryfikację przedłożonych zapisów i ich ewentualną korektę.

Odpowiedź:

[Redacted]

[Redacted]

2) [Redacted]

[Redacted]

3) [Redacted]

3. Uwagi dodatkowe – analiza problemu decyzyjnego – treść: Zwracam się z uprzejmą prośbą o uzupełnienie wytycznych refundacyjnych dla produktu leczniczego Aspaveli (in. Empaveli) o rekomendacje kanadyjskie CDA-AMC 2026 (data wydania: 09.06.2026 r.).

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono treść rekomendacji refundacyjnych kanadyjskiej agencji CDA-AMC dla pegcetakoplanu.

Tabela 2. Oceniana interwencja wnioskowana (pegcetakoplan), w świetle rekomendacji finansowych kanadyjskiej agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenia pacjentów z glomerulopatią C3 oraz kłębuszkowym zapaleniem błoniasto-rozplamowym nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi.

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)^a	Pegcetakoplan (Aspaveli®) [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna warunkowa Canadian Drug Expert Committee (CDEC) przy CDA-AMC wydał warunkowo pozytywną rekomendację refundacyjną dla pegcetakoplanu (Empaveli) w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 12 lat z C3G lub pierwotnym IC-MPGN. Komitet uznał, że lek odpowiada na istotną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną i wykazuje korzystny wpływ na białkomocz, jednak pozostaje niepewność dotycząca jego wpływu na długoterminowe wyniki kliniczne, takie jak progresja do schyłkowej niewydolności nerek czy przeżycie. Refundacja została zarekomendowana pod warunkiem stosowania zgodnie z określonymi kryteriami kwalifikacji, okresowej oceny skuteczności leczenia, prowadzenia terapii przez doświadczonych nefrologów oraz obniżenia kosztu terapii. Rekomendacja obejmuje m.in.: - wiek ≥ 12 lat; - rozpoznanie potwierdzone biopsją; - eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²; - białkomocz ≥ 1 g/dobę lub uPCR ≥ 1 g/g; - wyłączenie wtórnej C3G/IC-MPGN, odrzucania przeszczepu i zmian przewlekłych $> 50\%$; - pierwszą autoryzację na 6 miesięcy; - kontynuację przy redukcji białkomoczu i spadku eGFR nieprzekraczającym 15% albo eliminacji złogów C3; - coroczną ocenę dalszej odpowiedzi; - redukcję ceny w paśmie 4, czyli co najmniej 75%; - konieczność rozwiązania problemu wykonalności budżetowej.	Czerwiec 2026

a) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0898-Empaveli_Final_REC.pdf

4. *Uwagi dodatkowe – analiza kliniczna – treść: Proszę rozważyć aktualizację oceny ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane RoB 2 (wraz z adekwatnymi załącznikami ww. oceny), gdyż zastosowane w przedłożonej analizie klinicznej kryteria odpowiadają wcześniejszej wersji narzędzia (RoB 1).*

Odpowiedź:

W poniższych tabelach przedstawiono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań randomizowanych VALIANT oraz NOBLE z zastosowaniem najnowszego narzędzia RoB2.

Tabela 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie VALIANT.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	Badanie o akronimie Valiant	
Projekt badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 3	
Porównywane interwencje	Pegcetakoplan + standardowa opieka vs placebo + standardowa opieka	
Punkt końcowy oceniany pod kątem ryzyka błędu	Logarytmicznie transformowany stosunek UPCR w tygodniu 26 względem wartości wyjściowej.	
Określ oceniany wynik liczbowy (w przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy) lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik	Analiza kliniczna, rozdział 5.1.1.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	Efekt przypisania do interwencji (ITT). Analizy skuteczności wykonano w populacji intention-to-treat	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	-	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	Publikacja wyników VALIANT + protokół badania Amendment 4 Abstrakty konferencyjne, dane z rejestrów	
PYTANIA SYGNALIZUJĄCE DLA POSZCZEGÓLNYCH DOMEN NARZĘDZIA ROB2		
Pytanie	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji)
Domena 1 – Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja komputerowa, centralna, w stosunku 1:1, odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją ze względu na status transplantacji nerki i dostępność wyjściowych wyników biopsji nerki	TAK
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie było podwójnie zaślepienie; brak sygnałów wskazujących na naruszenie utajnienia przydziału; centralna randomizacja komputerowa wskazuje, że uczestnicy i badacze rekrutujący uczestników nie mogli przewidzieć przydziału do grup	PRAWDOPODOBNIETAK
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy były ogólnie podobne. Odnotowano nieco wyższy wiek, większy białkomocz i niższy eGFR w grupie pegcetakoplanu, ale nie wskazuje to jednoznacznie na zaburzenie randomizacji	PRAWDOPODOBNIENIE
Ocena ryzyka błędu dla domeny 1		NISKIE

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Opcjonalnie: jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	-
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie było podwójnie zaślepienie. Uczestnicy, sponsor, badacze i cały personel ośrodka badawczego prowadzący działania związane z badaniem (w tym przeprowadzający procedury badawcze, oceniający uczestników oraz wprowadzający i/lub oceniający dane z badania) pozostali nieświadomi przydziału leczenia podczas fazy randomizowanej co najmniej do momentu, aż wszyscy uczestnicy ukończą oceny w 26. tygodniu.	NIE
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		NIE
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była Tak/Prawdopodobnie Tak/brak informacji: czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	PRAWDOPODOBNIENIE NIE
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wyniki?	Nie dotyczy	-
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4. była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Nie dotyczy	-
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT dla wszystkich punktów skuteczności	TAK
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istniał potencjał znacznego wpływu na wyniki braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przypisani?	Nie dotyczy	-
Ocena ryzyka błędu dla domeny 2:		NISKIE
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanej interwencji?	-	-
Domena 3 – brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	93,7% i 93,4% uczestników ukończyło 26 tygodni randomizowanego leczenia	TAK
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie dotyczy	-

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była nie/prawdopodobnie nie: czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie dotyczy	-
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Nie dotyczy	-
Ocena ryzyka błędu dla domeny 3:		NISKIE
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	-
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	UPCR jest standardowym i obiektywnym wskaźnikiem czynności nerek/proteinurii	NIE
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	-	NIE
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepione; wynik laboratoryjny obiektywny	NIE
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była Tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie dotyczy	-
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Nie dotyczy	-
Ocena ryzyka błędu dla domeny 4		NISKIE
Opcjonalnie: jeśli jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	-
Domena 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Punkt końcowy i model MMRM były zdefiniowane w protokole przed odślepieniem	PRAWDOPODOBNIIE TAK
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z....		
5.2.wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego	Punkt końcowy był jasno zdefiniowany w protokole	PRAWDOPODOBNIIE NIE
5.3. ...wielu możliwych analiz danych	Niepełna przejrzystość dotycząca ewolucji protokołu i planu analiz między pierwotnym protokołem (open-label) a opublikowaną wersją badania	Brak informacji

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu dla domeny 5:		Pewne zastrzeżenia*
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	-
OGÓLNE RYZYKO WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO:		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywane ryzyko błędu systematycznego?	-	-

Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie NOBLE (APL2-C3G-204, NCT04572854).

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	Badanie o akronimie NOBLE	
Projekt badania	Randomizowane, badanie fazy 2	
Porównywane interwencje	Pegcetakoplan + standardowa opieka vs standardowa opieka	
Punkt końcowy oceniany pod kątem ryzyka błędu	Odsetek pacjentów z redukcją barwienia C3c w biopsji nerki o ≥2 rzędy wielkości (OOM) po 12 tygodniach leczenia	
Określ oceniany wynik liczbowy (w przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy) lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik	Analiza kliniczna rozdział 5.2.1	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	Efektu przypisania do interwencji (ITT). Wszystkie analizy skuteczności wykonano w populacji ITT.	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	-	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	Publikacja pełnotekstowa z suplementem, abstrakty konferencyjne, dane z rejestru.	
PYTANIA SYGNALIZUJĄCE DLA POSZCZEGÓLNYCH DOMEN NARZĘDZIA ROB2		
Pytanie	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji)
Domena 1 – Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Autorzy określają badanie jako randomizowane 3:1, ale nie opisują sposobu generowania sekwencji randomizacji	PRAWDOPODOBNIIE TAK
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BRAK INFORMACJI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Widoczne są pewne różnice (np. czas od transplantacji, C3, chronicity score), ale przy n=13 trudno interpretować je jako dowód błędu randomizacji.	PRAWDOPODOBNIIE NIE
Ocena ryzyka błędu dla domeny 1		PEWNE WĄTPLIWOŚCI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Opcjonalnie: jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	-
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie otwarte	TAK
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		TAK
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była Tak/Prawdopodobnie Tak/brak informacji: czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano ważnych odstępstw, wszyscy ukończyli 12 tygodni obserwacji	PRAWDOPODOBNI NIE
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wyniki?	Nie dotyczy	-
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4. była tak/prawdopodobnie tak: czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Nie dotyczy	-
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności oparta na ITT	TAK
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istniał potencjał znacznego wpływu na wyniki braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przypisani?	Nie dotyczy	-
Ocena ryzyka błędu dla domeny 2:		NISKIE
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanej interwencji?	-	-
Domena 3 – brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Wszyscy pacjenci ukończyli okres do tygodnia 12	TAK
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie dotyczy	-
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była nie/prawdopodobnie nie: czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nie dotyczy	-
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Nie dotyczy	-

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu dla domeny 3:		NISKIE
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	-
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Ocena C3c w biopsji jest właściwym pomiarem dla celu badania	NIE
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	-	NIE
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była nie/prawdopodobnie nie/brak informacji: czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		PRAWDOPODOBNIIE TAK
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była Tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena intensywności barwienia zawiera element interpretacyjny	PRAWDOPODOBNIIE TAK
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była tak/prawdopodobnie tak/brak informacji: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Brak danych dotyczących zaślepienia oceny biopsji.	BRAK INFORMACJI
Ocena ryzyka błędu dla domeny 4		PEWNE zastrzeżenia
Opcjonalnie: jeśli jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	-
Domena 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	-	PRAWDOPODOBNIIE TAK
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z....		
5.2.wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego	-	PRAWDOPODOBNIIE NIE
5.3. ...wielu możliwych analiz danych	-	BRAK INFORMACJI
Ocena ryzyka błędu dla domeny 5:		PEWNE zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	--	-
OGÓLNE RYZYKO WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO:		PEWNE zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywane ryzyko błędu systematycznego?	-	-

5. *Uwagi dodatkowe – analiza ekonomiczna (AE) i wpływu na budżet (BIA) – treść: Mając na uwadze dokument dot. BIA z lutego 2026 r., zwracam uwagę na rozbieżności w zakresie liczebności populacji przedstawionej w rozdziale 2.5.2. (m.in. Tabela 5). Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w proponowanym programie lekowym w 2. roku refundacji nie jest zgodna z liczbą uwzględnioną w modelu BIA (147 vs 129 pacjentów). Analogiczne rozbieżności dotyczą również oszacowań minimalnych i maksymalnych. Proszę o wyjaśnienie przyczyn wskazanych niezgodności.*

Odpowiedź:

Raporty zweryfikowano pod względem zgodności z modelem. W poprzedniej wersji pomyłkowo wpisano nieprawidłowe liczebności populacji w zasadniczej części raportów, przy braku błędów w pozostałych częściach raportu (m.in. wynikach finansowych) o czym świadczą liczebności populacji przedstawione w tabeli 13 (raportującej najważniejsze wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości).

Przedłożona wraz z niniejszym pismem analiza wpływu na budżet została skorygowana w tym aspekcie.

6. *Uwagi dodatkowe – analiza ekonomiczna (AE) i wpływu na budżet (BIA) – treść: Strukturę leków stosowanych w ramach SoC/BSC (leczenie standardowe /najlepsze leczenie wspomagające) w wariancie podstawowym obliczeń AE i BIA przyjęto na podstawie danych z fazy otwartej RCT VALIANT. W modelu jako odsetek pacjentów stosujących glikokortykoidy systemowe uwzględniono osoby przyjmujące prednizolon oraz prednizon, w analizach zastosowano jednak wyłącznie koszty preparatów prednizolonu. W szacowaniu kosztów stosowania SoC/BSC nie ujęto wszystkich – zawierających wytypowane substancje czynne – preparatów refundowanych w ramach listy A1. Uprzejmie proszę o poprawienie obliczeń lub przedstawienie uzasadnienia przyjętych założeń.*

Odpowiedź:

[Redacted response text]

7. *Uwagi dodatkowe – analiza ekonomiczna (AE) i wpływu na budżet (BIA) – treść: Biorąc pod uwagę aktualny projekt programu lekowego zaakceptowany przez MZ należy podkreślić istotne zmiany w kontekście wymaganych badań kwalifikacyjnych do programu oraz monitorowania skuteczności leczenia. Oceniana wersja zawiera m.in. badania genetyczne jak np. panel NGS dla C3G/IC-MPGN oraz MLPA dla CFH, CFHR1-5, wykonane w ciągu 6 miesięcy od włączenia leczenia czy badania*

okulistyczne. W związku z powyższym proszę o aktualizację kosztów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oraz monitorowania skuteczności leczenia, z uwzględnieniem wszystkich badań wymaganych zgodnie z aktualnym projektem programu.

Odpowiedź:

Kalkulacja kosztu świadczeń diagnostycznych w trakcie leczenia oraz przy kwalifikacji do leczenia została zaktualizowana w oparciu o zaakceptowany opis programu lekowego. Uwzględniono wszystkie dodatkowe świadczenia, konserwatywnie przyjmując, że wszystkie badania i procedury fakultatywne wykonywane będą u 50% pacjentów.

- 8. Uwagi dodatkowe – analiza ekonomiczna (AE) i wpływu na budżet (BIA) – treść: Zarówno w AE, jak i BIA, jako koszt biopsji nerki umożliwiającej potwierdzenie rozpoznania C3G/IC-MPGN przyjęto koszt produktu 86.38 „Inne miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry” udzielanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Zwracam uwagę, że procedury biopsji nerki są realizowane i rozliczane jako świadczenia szpitalne. Proszę o zaktualizowanie obliczeń o koszt adekwatnych procedur dla wyżej wspomnianego zabiegu.*

Odpowiedź:

Przedłożone wraz z niniejszym pismem analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet zostały zaktualizowane o właściwy koszt pełnej procedury biopsji nerki i badania histopatologicznego biopsjatu nerki. Uwzględniono procedury klasyfikowane jako 55.231 „Przezskórna biopsja igłowa nerki” oraz Y90 „badanie histopatologiczne”, które można rozliczyć w ramach świadczeń szpitalnych (uwzględniono produkt rozliczeniowy o kodzie 5.51.02.0011001, czyli JGP LU09 „Małe zabiegi nerek”).

[REDACTED]

- 9. Uwagi dodatkowe – analiza ekonomiczna (AE) i wpływu na budżet (BIA) – treść: Dodatkowo, w AE i BIA wykorzystano dane zawarte w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Uprzejmie proszę o sprawdzenie aktualności danych względem obowiązującego Obwieszczenia z dnia 17 czerwca 2026 r. i aktualizację analiz oraz kalkulacji.*

Odpowiedź:

Przedłożone wraz z niniejszym pismem analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet zostały zaktualizowane w oparciu o (stan na 31 lipca 2026 roku):

- aktualnie obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia (pozycja [37] bibliografii);
- aktualnie obowiązujące załączniki do zarządzeń Prezesa NFZ określające wycenę punktową produktów rozliczeniowych za świadczenia medyczne (referencje [59]-[64] bibliografii);
- aktualnie obowiązujące ceny punktu za produkty rozliczeniowe (aktualizacja na podstawie Informatora o umowach; dodano pozycję bibliograficzną [100] wskazującą na wzrost ceny punktu z PSZ o 8 groszy oraz koszt programów lekowych o 7 groszy);
- najnowsze dane z tablicy trwania życia Polaka (referencja [46]);
- najnowszy komunikat DGL NFZ w sprawie liczby zrefundowanych opakowań leków w Polsce (referencja [49]);
- dane refundacyjne leków i zużycie tych leków w programach lekowych w 2025 roku, zgodnie z Uchwałą Rady NFZ za 2025 rok oraz raportem refundacyjnym NFZ za ten rok (dodano pozycje bibliograficzne [101] i [102]);
- Katalog zakresów świadczeń w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, dodany do bibliografii (pozycja [103]).

Jakakolwiek zmiana innych źródeł informacji podawanych w raportach nie zmienia wyników analiz.

10. Uwagi dodatkowe – ogólne – treść: Zwracam też uwagę na możliwe nieścisłości dotyczące dat wskazanych w poszczególnych analizach. Analiza ekonomiczna oraz BIA zostały zaktualizowane w lutym 2026 r., podczas gdy w analizie klinicznej wskazano datę zakończenia prac na luty 2025 r., a w analizie problemu decyzyjnego na listopad 2025 r. Proszę o potwierdzenie prawidłowości wskazanych dat oraz ich ewentualne ujednolicenie.

Proszę też o weryfikację linków i referencji bibliograficznych w przedłożonych analizach.

Odpowiedź: Pragniemy wyjaśnić, że rozbieżności wynikają z faktu, że analizę problemu decyzyjnego opracowano w listopadzie 2025 roku; przeszukanie baz w ramach analizy klinicznej przeprowadzono w listopadzie 2025 roku, natomiast same prace nad obiema analizami (finalne wersje) zakończono w lutym 2026 roku. Natomiast analizy ekonomiczna oraz BIA zostały zaktualizowane w lutym 2026 roku.

Dodatkowo w zaktualizowanych wersjach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet zostały zweryfikowane i zaktualizowane referencje opisane w odpowiedzi na uwagę nr 9. W Analizie Problemu decyzyjnego zidentyfikowano niedziałający link do referencji nr 35 - MAHTA. DOSTĘP DO ŚWIADCZEŃ NEFROLOGICZNYCH W POLSCE - Raport 2019; pełny tekst Raportu dołączono do odpowiedzi na niniejsze pismo odnośnie minimalnych wymogów.