



Wniosek o objęcie refundacją leku  
**Aspaveli (pegcetakoplan)**  
w ramach nowego programu lekowego  
„Leczenie pacjentów z glomerulopatią C3  
lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym  
kłębuszkowym zapaleniem nerek  
związanym z dysregulacją (ICD-10: N03.5, N05.5)”

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4131.8.2026

Data ukończenia: 26.08.2026 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Swedish Orphan Biovitrum AB w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Astra Zeneca AB

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Astra Zeneca AB

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |                                                                                                                                       |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACEi</b>             | inhibitor konwertazy angiotensyny                                                                                                     |
| <b>AE</b>               | analiza ekonomiczna                                                                                                                   |
| <b>AEs</b>              | zdarzenia niepożądane (adverse events)                                                                                                |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                    |
| <b>AKL</b>              | analiza kliniczna                                                                                                                     |
| <b>APD</b>              | analiza problemu decyzyjnego                                                                                                          |
| <b>ARB</b>              | antagonista receptora angiotensyny II                                                                                                 |
| <b>AWA</b>              | analiza weryfikacyjna Agencji                                                                                                         |
| <b>AWB</b>              | analiza wpływu na budżet                                                                                                              |
| <b>C3</b>               | składowa dopełniacza 3 (complement component 3)                                                                                       |
| <b>C3G</b>              | glomerulopatia C3                                                                                                                     |
| <b>CCA</b>              | analiza konsekwencji kosztów (cost-consequence analysis)                                                                              |
| <b>CD</b>               | cena detaliczna                                                                                                                       |
| <b>CDA-AMC</b>          | Canada's Drug Agency                                                                                                                  |
| <b>CHB</b>              | cena hurtowa brutto                                                                                                                   |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                  |
| <b>CI</b>               | przedział ufności (confidence interval)                                                                                               |
| <b>CIPM</b>             | Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos                                                                              |
| <b>CUA</b>              | analiza użyteczności kosztów (cost-utility analysis)                                                                                  |
| <b>CZN</b>              | cena zbytu netto                                                                                                                      |
| <b>DDD</b>              | określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)                                                                      |
| <b>EBM</b>              | medycyna oparta na dowodach (evidence-based medicine)                                                                                 |
| <b>EC</b>               | European Commission                                                                                                                   |
| <b>eGFR</b>             | szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate)                                                  |
| <b>EFTA</b>             | Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)                                                           |
| <b>EMA</b>              | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)                                                                                  |
| <b>FACIT-F</b>          | skala funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych w zakresie zmęczenia (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue) |
| <b>FDA</b>              | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)                                                                           |
| <b>G-Ba</b>             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                                           |
| <b>GKS</b>              | glikokortykosteroidy                                                                                                                  |
| <b>GMR</b>              | stosunek średnich geometrycznych (geometric mean ratio)                                                                               |
| <b>HAS</b>              | Haute Autorité de Santé                                                                                                               |
| <b>HRQoL</b>            | jakość życia związana ze zdrowiem (health-related quality of life)                                                                    |
| <b>HTA</b>              | ocena technologii medycznych (health technology assessment)                                                                           |
| <b>IC-MPGN / ICGN</b>   | bloniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek zależne od kompleksów immunologicznych                                               |
| <b>ICUR</b>             | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost-utility ratio)                                                      |
| <b>IQR</b>              | rozstęp międzykwartyłowy (interquartile range)                                                                                        |
| <b>ISN</b>              | International Society of Nephrology                                                                                                   |
| <b>ITT</b>              | populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)                                                                        |
| <b>KDIGO</b>            | Kidney Disease: Improving Global Outcomes                                                                                             |
| <b>KDQOL</b>            | kwestionariusz jakości życia w chorobach nerek (Kidney Disease Quality of Life)                                                       |
| <b>KK</b>               | Konsultant Krajowy/a                                                                                                                  |
| <b>Komparator</b>       | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej                                                                      |
| <b>KW</b>               | Konsultant Wojewódzki/a                                                                                                               |
| <b>Lek</b>              | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2026, poz. 612 z późn. zm.)             |
| <b>LSMD</b>             | różnica średnich wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (least-squares mean difference)                                          |
| <b>MCID</b>             | minimalna klinicznie istotna różnica                                                                                                  |
| <b>MD</b>               | różnica średnich (mean difference)                                                                                                    |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MMF</b>                                               | mykofenolan mofetylu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>MZ</b>                                                | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>NCPE</b>                                              | National Centre for Pharmacoeconomics                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>nd</b>                                                | nie dotyczy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>NFZ</b>                                               | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>NICE</b>                                              | National Institute for Health Excellence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>OLE</b>                                               | otwarta faza przedłużona badania (open-label extension)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>OR</b>                                                | iloraz szans (odds ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>PEG</b>                                               | pegcetakoplan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>PChN</b>                                              | przewlekła choroba nerek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>PLC</b>                                               | placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>PLN</b>                                               | złoty polski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>PNH</b>                                               | nocna napadowa hemoglobinuria (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>PO</b>                                                | poziom odpłatności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>PSUR</b>                                              | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>QALY</b>                                              | rok życia skorygowany o jakość (quality-adjusted life year)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rozporządzenie<br/>ws. analizy<br/>weryfikacyjnej</b> | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Rozporządzenie<br/>ws. wymagań<br/>minimalnych</b>    | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345) |
| <b>RAA</b>                                               | układ renina-angiotensyna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>RAAS</b>                                              | układ renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>RAS / RASI</b>                                        | układ / inhibitor renina-angiotensyna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>RCT</b>                                               | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>RoB-2</b>                                             | narzędzie Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego, wersja 2 (Cochrane Risk of Bias 2 tool)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>RR</b>                                                | ryzyko względne (relative risk)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>RSS</b>                                               | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>RWE</b>                                               | dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world evidence)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>s.c.</b>                                              | podskórnie (subcutaneous)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>SGLT2</b>                                             | kotransporter sodowo-glukozowy typu 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>SMC</b>                                               | Scottish Medicines Consortium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>SoC</b>                                               | leczenie standardowe (standard of care)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>TEAEs</b>                                             | zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Technologia</b>                                       | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>UCZ</b>                                               | urzędowa cena zbytu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>UPCR</b>                                              | wskaźnik białko/kreatynina w moczu (urine protein-to-creatinine ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>URPL</b>                                              | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ustawa<br/>o refundacji</b>                           | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253 z późn. zm.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ustawa<br/>o świadczeniach</b>                        | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025, poz. 1461 z późn. zm.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>WDŚ</b>                                               | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>WHO</b>                                               | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>WLF</b>                                               | wysokość limitu finansowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Wnioskodawca</b>                                      | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>                                   | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## Spis treści

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykaz wybranych skrótów .....                                                 | 3  |
| Spis treści .....                                                             | 5  |
| 1. Informacje o wniosku .....                                                 | 7  |
| 2. Kluczowe informacje i wnioski .....                                        | 8  |
| 3. Problem decyzyjny .....                                                    | 13 |
| 3.1. Technologia wnioskowana .....                                            | 13 |
| 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                                  | 15 |
| 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....               | 18 |
| 4. Ocena analizy klinicznej .....                                             | 19 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....              | 19 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....                            | 19 |
| 4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....     | 21 |
| 4.1.1.2. Ocena badań .....                                                    | 24 |
| 4.1.1.3. Ocena syntezy wyników .....                                          | 25 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....                       | 26 |
| 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej: PEG + SoC vs (PLC) + SoC ..... | 26 |
| 4.2.1.1. RCT VALIANT .....                                                    | 26 |
| 4.2.1.2. RCT NOBLE .....                                                      | 30 |
| 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa: PEG + SoC vs (PLC) + SoC .....          | 32 |
| 4.2.2.1. RCT VALIANT .....                                                    | 32 |
| 4.2.2.2. RCT NOBLE .....                                                      | 34 |
| 4.2.3. Wyniki analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa PEG .....     | 34 |
| 5. Ocena analizy ekonomicznej .....                                           | 35 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....          | 35 |
| 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....                             | 35 |
| 5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....                                         | 36 |
| 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....                           | 37 |
| 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....                                       | 37 |
| 5.2.2. Wyniki analizy progowej .....                                          | 37 |
| 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości .....                                        | 37 |
| 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....                   | 38 |
| 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej .....                                       | 39 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji .....                                        | 40 |
| 6. Ocena analizy wpływu na budżet .....                                       | 42 |
| 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet .....                   | 42 |
| 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....                                         | 42 |
| 6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....                                         | 42 |
| 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet .....                                    | 43 |

---

|        |                                                           |    |
|--------|-----------------------------------------------------------|----|
| 6.2.1. | Wyniki analizy podstawowej .....                          | 43 |
| 6.2.2. | Wyniki analiz wrażliwości .....                           | 44 |
| 6.3.   | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 44 |
| 6.3.1. | Ocena analizy wpływu na budżet .....                      | 45 |
| 6.3.2. | Obliczenia własne Agencji.....                            | 45 |
| 7.     | Uwagi do zapisów programu lekowego.....                   | 46 |
| 8.     | Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....                | 47 |
| 9.     | Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....        | 51 |
| 10.    | Źródła .....                                              | 52 |
| 11.    | Załączniki.....                                           | 55 |

## 1. Informacje o wniosku

|                                                                                                     |                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopie wniosków wraz z analizami | 30.06.2026<br>PLR.4500.285.2026.16.ZLE<br>PLR.4500.286.2026.14.ZLE<br>proponowana data rozpoczęcia: 06.07.2026 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 54 mg/ml, 1 fiol., GTIN 07350031443950;
  - Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 54 mg/ml, 8 fiol., GTIN 07350031443967
- Wnioskowane wskazanie:
  - leczenie pacjentów w wieku  $\geq 12$  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), chyba że leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek związanym z dysregulacją dopełniacza (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)”

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- istniejąca: 1286.0, Pegcetakoplan

Proponowana cena zbytu netto:

- Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 54 mg/ml, 1 fiol.:
- Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 54 mg/ml, 8 fiol.:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK      ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny:

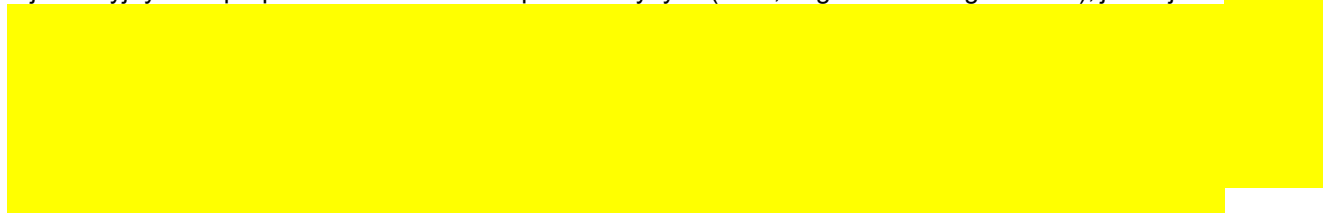
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Szwecja, SE 112 76, Sztokholm

## 2. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Aspaveli (pegcetakoplan) we wskazaniu leczenie pacjentów w wieku  $\geq 12$  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, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek związanym z dysregulacją dopełniacza (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)”

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Aspaveli (pegcetakoplan) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme), jakim jest:



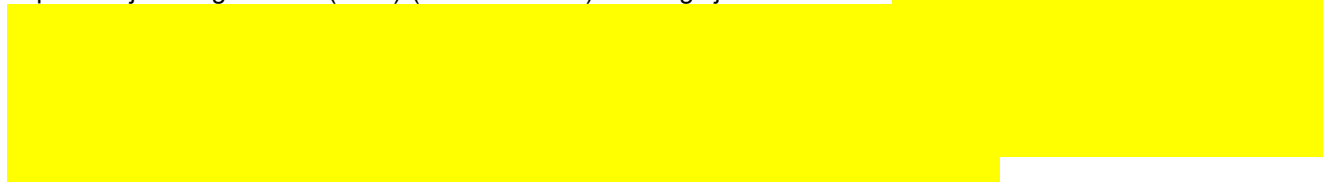
Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa prawidłowe.

**Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Aspaveli (pegcetakoplan)**

| Wariant | Opakowanie                                | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO [PLN]  | WDŚ [PLN] |
|---------|-------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| bez RSS | roztwór do infuzji,<br>54 mg/ml, 1 fiolka |           |           |           |           | bezpłatny | 0         |
| z RSS   |                                           |           |           |           |           |           |           |
| bez RSS | roztwór do infuzji,<br>54 mg/ml, 8 fiolek |           |           |           |           | bezpłatny | 0         |
| z RSS   |                                           |           |           |           |           |           |           |

CZN, cena zbytu netto; CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; PO, poziom odpłatności; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania

Lek Aspaveli (pegcetakoplan) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” w drugiej linii leczenia.



### Problem zdrowotny

Glomerulopatia C3 (C3G) oraz pierwotne błoniasto-rozplelowo kłębuszkowe zapalenie nerek z kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN) są bardzo rzadkimi, postępującymi chorobami nerek związanymi z nieprawidłową aktywacją układu dopełniacza. W C3G dominują złogi składowej C3 dopełniacza w kłębuszkach nerkowych, natomiast w IC-MPGN oprócz złogów C3 obecne są również złogi immunoglobulin. Choroby te prowadzą do przewlekłego uszkodzenia nerek, objawiającego się m.in. białkomoczem, krwinkomoczem oraz stopniowym pogarszaniem funkcji nerek.

C3G i IC-MPGN należą do chorób ultrarzadkich. Szacuje się, że roczna zapadalność na C3G wynosi około 0,3-1 przypadku na milion mieszkańców, natomiast na IC-MPGN około 0,9-2 przypadków na milion mieszkańców. Chorobowość obu schorzeń jest niższa niż 5 przypadków na 10 000 osób, co spełnia kryteria choroby rzadkiej. Dane dotyczące Polski są ograniczone, jednak eksperci kliniczni oceniają, że liczba chorych z C3G wynosi od kilkudziesięciu do około 100 osób, a z IC-MPGN około 40-60 osób.

Rokowanie jest niekorzystne. Choroby mają charakter przewlekły i postępujący, a znaczna część pacjentów rozwija schyłkową niewydolność nerek wymagającą dializoterapii lub przeszczepienia nerki. Szacuje się, że około 30-50% pacjentów osiąga schyłkową niewydolność nerek w ciągu 10 lat od rozpoznania, przy czym w przypadku



C3G progresja może wystąpić u 30-50% dorosłych i nawet 70% dzieci. Nawroty choroby po przeszczepieniu nerki są częste.

Standard leczenia obejmuje terapię nefroprotekcijną (w tym inhibitory RAS), immunosupresję oraz nowe terapie ukierunkowane na hamowanie układu dopełniacza (takie jak pegcetakoplan czy iptakoplan).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Za wybrane komparatory dla wnioskowanej technologii uznano leczenie standardowe/leczenie wspomagające (SoC/BSC). Wybrane opcje odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną i refundacyjną w Polsce na analizowanym etapie leczenia.

### **Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów**

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 4 opinie eksperckie: prof. dr hab. n. med. Magdaleny Krajewskiej – Konsultant Krajowej (KK) w dziedzinie nefrologii, prof. dr hab. n. med. Danuty Zwolińskiej – KK w dziedzinie nefrologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Magdaleny Durlik – Konsultant Wojewódzkiej (KW) w dziedzinie nefrologii oraz dr hab. n. med. Ireny Makulskiej – KW w dziedzinie nefrologii dziecięcej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Opinie ankietowanych ekspertek klinicznych były zgodne co do tego, że C3G oraz pierwotne IC-MPGN są chorobami ultrarzadkimi, a rzeczywista liczba pacjentów w Polsce jest trudna do oszacowania z uwagi na brak krajowego rejestru oraz ograniczoną dostępność specjalistycznej diagnostyki histopatologicznej. Ekspertki szacowały, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia PEG wynosi od kilkunastu do ok. 100 osób, przy czym większość chorych spełniających kryteria programu mogłaby potencjalnie skorzystać z nowej terapii. Zarówno prof. Durlik, jak i dr Makulska wskazały, że po objęciu refundacją PEG mógłby być stosowany u ok. 70-80% pacjentów dorosłych oraz ok. 90% pacjentów pediatrycznych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Ekspertki zwróciły uwagę na potrzebę rozwoju ośrodków referencyjnych oraz poprawy dostępu do diagnostyki opartej na biopsji nerki z oceną immunofluorescencyjną i mikroskopią elektronową.

Za najważniejsze cele terapii uznano redukcję białkomoczu oraz stabilizację lub spowolnienie pogarszania się funkcji nerek. Prof. Krajewska zaznacza, że minimalną istotną klinicznie różnicą (MCID) – zarówno dla pacjenta, jak i przebiegu choroby oraz rokowania – jest każda redukcja proteinurii i stabilizacja eGFR. Ekspertki podkreślały również ograniczoną skuteczność obecnie stosowanego leczenia zachowawczego i immunosupresyjnego oraz wskazywały na istotną potrzebę udostępnienia terapii ukierunkowanej na patomechanizm choroby.

Zdaniem ekspertek największe korzyści z leczenia PEG mogą odnieść pacjenci z aktywną postacią choroby, utrzymującym się istotnym białkomoczem, zachowaną lub częściowo zachowaną funkcją nerek oraz szybkim tempem progresji choroby, w szczególności dzieci, młodzi dorośli i pacjenci z zespołem nerczycowym. Jednocześnie wskazywano, że skuteczność terapii może być ograniczona w przypadku zaawansowanej i nieodwracalnej niewydolności nerek lub późnego rozpoznania choroby.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Ocena skuteczności klinicznej pegcetakoplanu (PEG) opiera się przede wszystkim na wynikach badania III fazy, RCT VALIANT (N=124), obejmującego pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN w wieku  $\geq 12$  lat. W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę PEG + SoC nad placebo (PLC) + SoC w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. redukcji białkomoczu mierzonego wskaźnikiem UPCR po 26 tyg. leczenia (różnica względna 68,1% [95%CI: 57,3; 76,2]  $p < 0,001$ ). Odnotowano średni spadek białkomoczu ok. 67% w grupie PEG + SoC vs 3% w grupie PLC + SoC. Korzyści obserwowano również dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, w tym złożonego punktu końcowego nerkowego (49% vs 3%; RR=14,4 [95%CI: 3,7; 56,9]  $p < 0,001$ ) oraz odsetka pacjentów osiągających  $\geq 50\%$  redukcję UPCR (60% vs 5%; RR=12,0 [95%CI: 4; 36,1]  $p < 0,001$ ). Leczenie PEG + SoC wiązało się także z istotnie mniejszym spadkiem eGFR vs PLC + SoC (LSMD=6,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [95%CI: 0,5; 12,1]), co może wskazywać na spowolnienie pogorszenia funkcji nerek. Korzystne efekty obserwowano również w zakresie zmian histopatologicznych, w tym redukcji odkładania złogów C3c w biopsji nerki. Wyniki były spójne w analizowanych podgrupach, w tym u pacjentów pediatrycznych oraz po przeszczepieniu nerki. W dłuższej, 52-tyg. obserwacji utrzymywała się redukcja białkomoczu oraz względna stabilizacja funkcji nerek, jednak ze względu na otwarty charakter fazy przedłużonej nie było możliwe dalsze porównanie z grupą kontrolną. Istotnych różnic pomiędzy grupami nie wykazano natomiast w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy FACIT-F i KDQOL.

Uzupełniających danych dostarczyło RCT NOBLE (N=13) przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotem choroby po przeszczepieniu nerki. W badaniu obserwowano korzystny wpływ PEG na parametry aktywności

choroby, w tym redukcję odkładania złogów C3c w biopsji nerki oraz zmniejszenie białkomoczu, natomiast ze względu na niewielką liczebność populacji, krótki okres randomizowanej obserwacji (12 tygodni) oraz eksploracyjny charakter badania wyniki należy interpretować ostrożnie. Długoterminowa obserwacja sugerowała utrzymanie funkcji przeszczepionej nerki u większości pacjentów leczonych PEG.

Dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej dostarczyło wieloośrodkowe badanie obserwacyjne Bassanese 2026 (N=25). Wyniki potwierdziły obserwacje z badań randomizowanych, wskazując na szybką i utrzymującą się redukcję białkomoczu, która po 12 mies. wynosiła ok. 71% względem wartości wyjściowej. Jednocześnie obserwowano poprawę funkcji nerek po 3 i 6 mies. leczenia oraz jej stabilizację w dalszym okresie obserwacji. Całkowitą remisję białkomoczu uzyskano u 12% pacjentów. PEG był dobrze tolerowany, podczas 222 pacjentomiesięcy ekspozycji odnotowano 2 zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, bez przypadków ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe. Dane pochodzące z opisów przypadków i badań jednoramiennych były zasadniczo zgodne z wynikami badań głównych, jednak ich wartość dowodowa pozostaje ograniczona.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Ocena bezpieczeństwa PEG opierała się głównie na wynikach RCT VALIANT oraz uzupełniającą na wynikach RCT NOBLE. Wyniki tych badań wskazują, że stosowanie PEG + SoC wiąże się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, bez wyraźnego zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych względem standardowego postępowania, przy czym ze względu na rzadki charakter choroby oraz ograniczoną liczebność populacji dostępne dane długoterminowe nadal pozostają ograniczone.

Zgodnie z RCT VALIANT, profil bezpieczeństwa PEG + SoC oceniono jako akceptowalny i zasadniczo porównywalny z PLC + SoC. W 26-tyg. okresie randomizowanym zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u 84% pacjentów otrzymujących PEG + SoC oraz u 93% pacjentów stosujących PLC + SoC, przy czym większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości TEAEs ogółem, ciężkich TEAEs, zdarzeń związanych z leczeniem, zdarzeń prowadzących do przerwania terapii ani ciężkich infekcji. Odnotowano jeden zgon w grupie PEG związany z zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19, którego nie wiązano z leczeniem. W trakcie randomizowanej części badania nie odnotowano zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, odrzucenia ani utraty przeszczepu nerki. Wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów pediatrycznych były spójne z obserwacjami w całej populacji i nie wskazywały na pogorszenie profilu bezpieczeństwa względem PLC + SoC. Dane z 52-tygodniowej obserwacji nie wykazały nowych sygnałów bezpieczeństwa, a częstość ciężkich i nieciężkich TEAEs pozostawała porównywalna, nie odnotowano zgonów ani utraty przeszczepu, natomiast zgłoszono pojedynczy przypadek odrzucenia przeszczepu oraz 4 zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe, w tym jeden ciężki przypadek pneumokokowego zapalenia płuc.

Badanie NOBLE, obejmujące pacjentów z nawrotem C3G lub pierwotnego IC-MPGN po przeszczepieniu nerki, dostarczyło dodatkowych danych dot. bezpieczeństwa w tej specyficznej populacji. PEG był ogólnie dobrze tolerowany, większość TEAEs miała charakter łagodny lub umiarkowany, a w trakcie 12-tyg. fazy randomizowanej nie odnotowano zgonów, trwałego przerwania leczenia, utraty przeszczepu ani potwierdzonych epizodów jego odrzucenia. Zdarzenia potencjalnie związane z leczeniem wystąpiły u 30% pacjentów otrzymujących PEG i obejmowały m.in. neutropenię, biegunkę, wysypkę, obrzęk w miejscu podania, grypę oraz ostre uszkodzenie nerek. Zakażenia występowały częściej w grupie SoC niż w grupie PEG, miały charakter łagodny lub umiarkowany i nie były uznawane za związane z leczeniem. W trakcie obserwacji nie stwierdzono zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe. Długoterminowa obserwacja do 52 tyg. wskazywała na utrzymanie podobnego profilu bezpieczeństwa jak w fazie randomizowanej.

### **Ograniczenia analizy**

Analiza obarczona jest istotną niepewnością wynikającą przede wszystkim z ultraradkiego charakteru C3G i pierwotnego IC-MPGN, co przełożyło się na niewielką liczebność populacji we wszystkich dostępnych badaniach. Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych ani metaanaliz, a całość wnioskowania oparto na badaniach pierwotnych. Długoterminowe dane dla VALIANT pochodzą głównie z otwartej fazy przedłużonej bez utrzymania randomizowanego porównania. Badanie NOBLE było niewielkim, otwartym badaniem eksploracyjnym obejmującym wyłącznie pacjentów po przeszczepieniu nerki, a jego główny punkt końcowy miał charakter surogatowy. Dane RWE pochodziły z jednego badania obserwacyjnego o umiarkowanej jakości metodologicznej, natomiast pozostałe dowody obejmowały głównie badania jednoramienne i opisy przypadków. Ponadto nadal brakuje długoterminowych badań kontrolowanych pozwalających ocenić wpływ leczenia na twarde punkty końcowe, takie jak schyłkowa niewydolność nerek, konieczność dializoterapii, utrata przeszczepu czy śmiertelność.

## Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca w przedstawionych analizach wykorzystał technikę analizy użyteczności kosztów (CUA), porównując stosowanie PEG + SoC ze stosowaniem SoC.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEG + SoC w porównaniu z SoC jest droższe zarówno w wariancie uwzględniającym RSS oraz bez jego zastosowania dla tożsamyh perspektyw NFZ i wspólnej oraz wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi.

Wartość ICUR w wariancie bez zastosowanego RSS wyniosła ok. 3,71 mln PLN/QALY, a w wariancie z RSS –

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, modyfikując koszty i założenia przyjęte przez wnioskodawcę. Kierunek wnioskowania nie uległ zmianie.

### Ograniczenia analizy

Wśród kluczowych ograniczeń analizy należy wskazać: ograniczoną liczbę danych dotyczących epidemiologii C3G/IC-MPGN i charakterystyki tych pacjentów, szczególnie z populacji polskiej, niepełne dostosowanie modelu do warunków polskich, rozbieżności między częścią opisów lub wyników w analizie ekonomicznej i arkuszu kalkulacyjnym, pominięcie lub niedoszacowanie niektórych składowych kosztów, w tym wynikających z implementacji zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

## Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego z RSS i bez RSS. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie obejmowało:

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach załączonego projektu programu lekowego będzie generować:

w wariancie z RSS. W wariancie bez RSS wzrost wydatków oszacowano na 73,6 mln PLN w I roku i 263,6 mln PLN w II roku refundacji.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości w zależności od rozpatrywanego scenariusza zakres zmienności wyników wynosi [redacted] względem analizy podstawowej.

### Ograniczenia analizy

Wśród kluczowych ograniczeń analizy należy wskazać: oszacowanie populacji na podstawie przybliżonych wskaźników epidemiologicznych, łączenia danych międzynarodowych oraz polskich, założeń oraz opinii ekspertów klinicznych. Oszacowanie liczebności populacji, rozkładu wieku i tempa włączania pacjentów do programu lekowego przekładają się na zużycie liczby fiolek, a tym samym wysokość wpływu na budżet publicznego płatnika.

## Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeszukania zidentyfikowano pięć zagranicznych ocen technologii medycznych dot. PEG we wnioskowanym wskazaniu: dwie warunkowo pozytywne rekomendacje refundacyjne (kanadyjska CDA-AMC 2026 i hiszpańska CIPM 2026), jedną wstępną rekomendację negatywną (NICE 2026) oraz dwa stanowiska G-Ba 2026 wskazujące na prawdopodobną dodatkową korzyść kliniczną o nieokreślonej wielkości. Ponadto ocena technologii jest nadal prowadzona przez Medicinrådet w Danii oraz Nye Metoder w Norwegii.

Pozytywne rekomendacje uzasadniono wykazaną przewagą PEG + SoC nad PLC + SoC w zakresie redukcji białkomoczu oraz potencjalnym wpływem na spowolnienie pogarszania funkcji nerek, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie refundację uzależniono od spełnienia określonych warunków, w tym obniżenia ceny leku. Z kolei wstępna negatywna rekomendacja NICE była związana przede wszystkim z niepewnością

analizy ekonomicznej oraz niekorzystnym stosunkiem kosztów do efektów zdrowotnych, a nie z brakiem skuteczności klinicznej PEG.

#### **Uwagi do proponowanego programu lekowego**

W opiniach ankietowanych ekspertek klinicznych nie było pełnej zgodności co do kryteriów kwalifikacji i monitorowania leczenia PEG. Prof. Krajewska wskazała, że badania genetyczne nie powinny stanowić warunku rozpoczęcia terapii ze względu na ich ograniczoną dostępność i ryzyko opóźnienia leczenia, a skuteczność terapii można oceniać na podstawie redukcji białkomoczu i/lub stabilizacji eGFR. Z kolei prof. Danuta Zwolińska i prof. Magdalena Durlik postulowały doprecyzowanie kryteriów skuteczności poprzez określenie minimalnego progu redukcji białkomoczu (sugerując próg co najmniej 25%) oraz doprecyzowanie metod jego oceny. Analitycy Agencji zwrócili uwagę, że chociaż redukcja białkomoczu jest uznanym markerem skuteczności leczenia i rokowania nerkowego, dostępne wytyczne, dokumenty regulacyjne i rekomendacje refundacyjne nie wskazują jednolitego progu redukcji UPCR warunkującego kontynuację terapii, podkreślają natomiast znaczenie łącznej oceny białkomoczu i funkcji nerek. W konsekwencji brak jest obecnie wystarczających podstaw do jednoznacznego określenia optymalnej wartości procentowej redukcji UPCR jako kryterium dalszego leczenia, mimo że w badaniu VALIANT jednym z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych była redukcja UPCR o co najmniej 50%.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

| Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN            | <ul style="list-style-type: none"><li>Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 54 mg/ml, 1 fiol., GTIN 07350031443950;</li><li>Aspaveli (pegcetakoplan), roztwór do infuzji, 54 mg/ml, 8 fiol., GTIN 07350031443967</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |                                        |                                |                                        |        |                                      |  |  |              |                |                |                                    |              |                |                |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|--------|--------------------------------------|--|--|--------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------|----------------|----------------|------------------------------------|
| Kod ATC                                                                               | L04AJ03 (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                |                                        |                                |                                        |        |                                      |  |  |              |                |                |                                    |              |                |                |                                    |
| Droga podania                                                                         | podanie podskórne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                |                                        |                                |                                        |        |                                      |  |  |              |                |                |                                    |              |                |                |                                    |
| Dawkowanie                                                                            | <p>Pegcetakoplan podaje się 2x 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 2x na tydzień należy podać w dniu 1 i dniu 4 każdego tygodnia leczenia.</p> <p>Nie zaleca się przerwania stosowania tego produktu leczniczego, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerwania.</p> <p><u>Dorośli pacjenci z C3G lub pierwotnym IC-MPGN</u></p> <p>Pegcetakoplan podaje się 2x na tydzień w postaci infuzji podskórnej w dawce 1 080 mg.</p> <p><u>Pacjenci w wieku nastoletnim z C3G lub pierwotnym IC-MPGN</u></p> <p>W przypadku młodzieży schemat dawkowania opiera się na masie ciała pacjenta i jest następujący:</p> <table><tr><th>Masa ciała</th><th>Pierwsza dawka (objętość infuzji)</th><th>Druga dawka (objętość infuzji)</th><th>Dawka podtrzymująca (objętość infuzji)</th></tr><tr><td>≥50 kg</td><td colspan="3">1 080 mg dwa razy w tygodniu (20 mL)</td></tr><tr><td>35 do &lt;50 kg</td><td>648 mg (12 mL)</td><td>810 mg (15 mL)</td><td>810 mg dwa razy w tygodniu (15 mL)</td></tr><tr><td>30 do &lt;35 kg</td><td>540 mg (10 mL)</td><td>540 mg (10 mL)</td><td>648 mg dwa razy w tygodniu (12 mL)</td></tr></table> <p>W przypadku pominięcia dawki pegcetakoplan należy podać jak najszybciej i kontynuować standardowy schemat leczenia, natomiast u pacjentów z nawrotową po przeszczepie C3G lub IC-MPGN terapię można rozpocząć na podstawie wyniku biopsji jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, ale doświadczenie kliniczne w tej populacji pozostaje ograniczone.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 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) |
| 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)     |                                |                                        |        |                                      |  |  |              |                |                |                                    |              |                |                |                                    |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL                                                 | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |                                |                                        |                                |                                        |        |                                      |  |  |              |                |                |                                    |              |                |                |                                    |
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym/kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <p>W ramach nowego programu lekowego B. „Leczenie pacjentów z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek związanym z dysregulacją dopełniacza (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)”:</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>rozpoznanie C3G lub pierwotnego IC-MPGN, potwierdzone biopsją nerki własnej lub przeszczepionej – po wykluczeniu wtórnych postaci IC-MPGN;</li><li>wiek 12 lat i powyżej;</li><li>spełnienie poniższych wymagań uzależnionych od stopnia progresji:<ul style="list-style-type: none"><li>w przypadku wolniej postępującego przebiegu choroby: eGFR ≥30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, lub</li></ul></li></ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                |                                        |                                |                                        |        |                                      |  |  |              |                |                |                                    |              |                |                |                                    |



|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku szybciej postępującego przebiegu choroby (rozumianego jako spadek szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej o co najmniej 5ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok lub bezwzględny całkowity spadek eGFR o 25% lub więcej w czasie ostatnich 12 mies.): eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>utrzymujący się białkomocz <math>\geq 1</math> g/dobę u pacjentów dorosłych lub 15mg/kg u pacjentów pediatrycznych w 24-godz. zbiorce moczu lub stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynoszący <math>\geq 1000</math> mg/g w <math>\geq 2</math> porannych próbkach moczu lub gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (RPGN);</li> <li>utrzymywanie się białkomoczu pomimo stosowania stabilnego schematu leczenia C3G/IC-MPGN inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS) przez co najmniej 3 ostatnie mies., jeżeli leczenie to jest tolerowane lub nie jest przeciwwskazane) lub stosowania innych leków, które mogą mieć wpływ na białkomocz (np. steroidów, mykofenolanu mofetylu lub innych dozwolonych leków immunosupresyjnych stosowanych w ramach leczenia C3G lub IC-MPGN);</li> <li>brak aktywnego, niekontrolowanego zakażenia bakteryjnego, w tym zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe: <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>;</li> <li>wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw <i>N. meningitidis</i> (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia), <i>S. pneumoniae</i> i <i>H. influenzae</i>, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia - u chorych nieszczepionych lub zaszczepionych przed upływem 2 tyg. po wykonaniu szczepień - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tyg. od momentu zaszczepienia;</li> <li>ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>brak istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym;</li> <li>uzyskanie świadomej zgody pacjenta, a w przypadku chorego &lt; 18 roku życia rodzica /opiekuna.</li> </ol> <p>Wszystkie powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p> <p>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.</p> |
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>                    | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2021 r.* (rozszerzenie wskazania o C3G/IC-MPGN zatwierdzone przez Komisję Europejską: 15.01.2026 r.)</p> <p>* Zgodnie z dokumentem EMA „Procedural steps taken and scientific information after the authorisation”, 20 lipca 2026 r. Komisja Europejska odnowiła pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Aspaveli na czas nieokreślony po potwierdzeniu przez Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) korzystnego profilu korzyści i ryzyka.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>monoterapia dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna;</li> <li>leczenie pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 (ang. C3 glomerulopathy, C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym 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</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Status leku sierocego</b>                                   | <p>Tak, w leczeniu C3G z obecnością lub bez obecności kompleksów immunologicznych – oznaczenie z 10.11.2022 r. (w leczeniu PNH z 22.05.2017 r.)</p> <p>Dla wskazania C3G/IC-MPGN Komisja Europejska przyznała również 10-letni okres wyłączności rynkowej leku sierociego, obowiązujący od 16.01.2026 r. do 16.01.2036 r.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)</li> <li>Ze względu na mechanizm działania (hamowanie układu dopełniacza) konieczne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących profilaktyki i monitorowania zakażeń, w tym odpowiednich szczepień opisanych w ChPL i planie zarządzania ryzykiem.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Aktualny status refundacyjny</b>                            | <p>Produkt leczniczy Aspaveli jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” w drugiej linii leczenia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Wcześniejsze oceny technologii wnioskowane przez AOTMiT</b> | <p>Aspaveli (pegcetakoplan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”:</p> <p>Rada Przejrzystości w stanowisku nr 38/2023 z 3 kwietnia 2023 r. uznała za zasadne objęcie refundacją leku Aspaveli w ramach programu lekowego B.96 dotyczącego leczenia PNH. Jednocześnie zaproponowała szereg modyfikacji programu lekowego, dotyczących m.in. monitorowania leczenia, kryteriów kwalifikacji i wyłączenia chorych, obowiązku szczepień oraz finansowania pompy infuzyjnej przez wnioskodawcę.</p> <p>Prezes Agencji w rekomendacji nr 37/2023 z 14 kwietnia 2023 r. nie rekomendował objęcia refundacją pegcetakoplanu w ocenianym wskazaniu, wskazując na ograniczoną dojrzałość danych klinicznych, niepewność długoterminowych efektów leczenia oraz wątpliwości ekonomiczne.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Źródło: BIP AOTMiT; ChPL Aspaveli; EMA Aspaveli; EC Aspaveli

### 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) <https://ptnefro.com.pl/>
- United Kingdom Kidney Association (UKKA) <https://www.ukkidney.org/>
- European Renal Association (ERA) <https://www.era-online.org/>
- American Society of Nephrology (ASN) <https://www.asn-online.org/>
- International Society of Nephrology (ISN): <https://www.theisn.org/>
- Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) <https://kdigo.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.08.2026 r. w zakresie wytycznych leczenia glomerulopatii C3 (C3G) oraz pierwotnego błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek z kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN).

Aktualne międzynarodowe wytyczne i rekomendacje wskazują, że podstawą leczenia pacjentów z C3G i pierwotnym IC-MPGN pozostaje leczenie nefroprotektoryjne obejmujące inhibitory układu RAS oraz postępowanie spowalniające progresję przewlekłej choroby nerek. Immunosupresja (najczęściej glikokortykosteroidy [GKS] i mykofenolan mofetylu [MMF]) może być rozważana u wybranych chorych z aktywną chorobą, jednak jakoś dowodów jest ograniczona. Nowe zalecenia eksperckie (od 2024 r.) coraz szerzej uwzględniają inhibitory dopełniacza jako terapie ukierunkowane na patomechanizm choroby.

Na dzień 17.08.2026 r. nie zidentyfikowano polskich wytycznych klinicznych dedykowanych leczeniu C3G lub IC-MPGN. W praktyce klinicznej w Polsce, postępowanie opiera się przede wszystkim na wytycznych KDIGO dot. chorób kłębuszków nerkowych oraz rekomendacjach międzynarodowych towarzystw nefrologicznych i grup eksperckich.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KDIGO 2021 (globalne)</b>   | <p><b>Wytyczne praktyki klinicznej Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) z 2021 r. dot. chorób kłębuszkowych, w tym C3G i pierwotnego IC-MPGN</b></p> <p><u>Leczenie C3G:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ustalono dotychczas optymalnej strategii leczenia C3G przy wykorzystaniu obecnie dostępnych terapii. Opinia ekspertów oraz stosowanie leków immunosupresyjnych pozwalają obecnie rekomendować stosowanie immunosupresji w umiarkowanej lub ciężko nasilonej chorobie, definiowanej jako umiarkowane do nasilonych zmian proliferacyjnych w biopsji nerki oraz białkomocz &gt;2 g/dobę. Opinia ta opiera się głównie na retrospektywnych badaniach kohortowych oraz ekstrapolacji danych pochodzących z innych niepowiązanych proliferacyjnych kłębuszkowych zapaleń nerek.</li> <li>• W przypadku braku gammopatii monoklonalnej pacjenci z C3G o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu choroby powinni być początkowo leczeni mykofenolanem mofetylu (MMF) w połączeniu z glikokortykosteroidami (GKS), a w przypadku niepowodzenia takiego leczenia należy rozważyć zastosowanie ekulizumabu.</li> </ul> <p>Do grupy tej należy zaliczyć pacjentów z C3G, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ białkomocz przekracza 1 g/dobę i współistnieje krwimocz, lub</li> <li>○ obserwuje się pogorszenie funkcji nerek przez okres co najmniej 6 miesięcy.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie opisane powyżej, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, jeśli jest ono dostępne.</li> </ul> <p><u>Leczenie IC-MPGN (w wytycznych jako ICGN):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopatyczne IC-MPGN stanowi grupę schorzeń, dla których nie opracowano szeroko akceptowanych zaleceń dotyczących immunosupresji, dlatego zalecane jest bardziej zindywidualizowane podejście. Dobór leczenia może również zależeć od obrazu uszkodzenia nerek charakterystycznego dla MPGN. Decyzja terapeutyczna jest często determinowana przez stopień białkomoczu i funkcję nerek.</li> <li>• Jeżeli ustalono przyczynę IC-MPGN, początkowe postępowanie terapeutyczne powinno koncentrować się na leczeniu podstawowego procesu chorobowego odpowiedzialnego za zmiany histopatologiczne.</li> <li>• Idiopatyczne IC-MPGN, niezależnie od tego, czy występuje samoistnie, czy jest związane z chorobą pierwotną, najlepiej leczyć poprzez postępowanie wspomagające, a immunosupresję rozważać ostrożnie.</li> <li>• U pacjentów z idiopatycznym IC-MPGN, białkomoczem &lt;3,5 g/dobę, bez zespołu nerczycowego oraz z prawidłową wartością eGFR należy stosować wyłącznie leczenie wspomagające z wykorzystaniem inhibitorów układu RAS.</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z idiopatycznym IC-MPGN, zespołem nerczycowym oraz prawidłowym lub prawie prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy należy zastosować ograniczony czasowo kurs leczenia glikokortykosteroidami.</li> <li>• U pacjentów z idiopatycznym IC-MPGN, nieprawidłową funkcją nerek (bez zmian półksiężycowatych), aktywnym osadem moczu, z zespołem nerczycowym lub bez niego oraz białkomoczem o nasileniu od umiarkowanego do znacznego, do leczenia wspomagającego należy dodać glikokortykosteroidy i leczenie immunosupresyjne.</li> <li>• U pacjentów z szybko postępującym półksiężycowatym idiopatycznym ICGN należy zastosować duże dawki glikokortykosteroidów oraz cyklofosfamid.</li> <li>• <b>U większości pacjentów z idiopatycznym IC-MPGN i wartością eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy stosować leczenie wspomagające.</b></li> <li>• U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie opisane powyżej, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, jeśli jest ono dostępne.</li> </ul> <p><i>W wytycznych KDIGO 2021 większość zaleceń dotyczących C3G i pierwotnego IC-MPGN przedstawiono jako Practice Points (zalecenia eksperckie), bez formalnej oceny siły rekomendacji i jakości dowodów wg GRADE, co odzwierciedla ograniczoną dostępność wysokiej jakości danych klinicznych dla tych ultrazadkich schorzeń.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ISN 2023 (globalne)            | <p><b>Dokument International Society of Nephrology (ISN 2023) „Key Takeaways for Clinicians in the Management of C3 Glomerulopathy” opublikowany w 2023 r. jest materiałem edukacyjnym, który podsumowuje najważniejsze zalecenia wynikające przede wszystkim z wytycznych KDIGO 2021 oraz wcześniejszej konferencji KDIGO Controversies Conference dotyczącej aHUS i C3G. Dokument nie stanowi jednak odrębnych wytycznych klinicznych ani formalnego konsensusu ekspertów i nie zawiera oceny siły rekomendacji ani jakości dowodów.</b></p> <p><u>Główne zalecenia dot. leczenia C3G:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U wszystkich pacjentów należy zapewnić optymalną kontrolę ciśnienia tętniczego z zastosowaniem inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz odpowiednią kontrolę gospodarki lipidowej.</li> <li>• U pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, tj. ze stężeniem białka w moczu &gt; 500 mg/24h pomimo leczenia wspomagającego, z umiarkowanym stanem zapalnym w biopsji oraz z pogorszeniem czynności nerek (wzrost stężenia kreatyniny i/lub białkomocz), należy podawać prednizon i MMF.</li> <li>• U pacjentów z ciężką postacią choroby, tj. ze stężeniem białka w moczu &gt; 2000 mg/24h pomimo leczenia wspomagającego i immunosupresji, z ciężkim stanem zapalnym w biopsji oraz pogorszeniem czynności nerek, w szczególności u tych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością C3G zaleca się leczenie MMF w skojarzeniu z GKS. W przypadku braku odpowiedzi na takie leczenie należy rozważyć zastosowanie ekulizumabu. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie warto rozważyć udział w badaniu klinicznym, jeśli jest ono dostępne.</li> <li>• Brakuje specyficznych danych dot. leczenia po przeszczepieniu. C3G wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu zmian histologicznych po transplantacji (ok. 90%), przy braku znanych skutecznych strategii zapobiegania nawrotowi.</li> </ul> <p>Zalecenia te należy traktować jako globalne podsumowanie eksperckie rekomendacji KDIGO, a nie jako odrębne wytyczne kliniczne.</p>                                                         |
| Noris 2024 (Włochy)            | <p><b>Noris i Remuzzi (2024) opublikowali eksperckie opracowanie („treatment standard”) podsumowujące aktualny standard postępowania u pacjentów z C3G i Ig-IC-MPGN. Dokument nie stanowi formalnych wytycznych klinicznych i nie wykorzystuje metodologii GRADE, jednak ze względu na autorytet autorów oraz kompleksowy przegląd dostępnych dowodów może być traktowany jako istotne źródło opinii eksperckiej uzupełniające rekomendacje KDIGO 2021.</b></p> <p><u>Główne rekomendacje dot. leczenia C3G i Ig-IC-MPGN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U wszystkich pacjentów należy stosować leczenie nefroprotektoryjne, w szczególności blokadę układu RAA (ACEi/ARB), kontrolę ciśnienia tętniczego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.</li> <li>• GKS i MMF są najczęściej stosowanymi lekami immunosupresyjnymi, jednak dane dotyczące ich długoterminowej skuteczności pozostają ograniczone.</li> <li>• Spośród dostępnych schematów immunosupresyjnych MMF wydaje się najlepiej udokumentowaną opcją u części pacjentów z aktywną chorobą.</li> <li>• Wyniki badań co do ekulizumabu są niejednoznaczne; odpowiedź obserwuje się tylko u części chorych, dlatego leczenie powinno być indywidualizowane.</li> <li>• <b>Autorzy wskazują, że hamowanie układu dopełniacza stanowi najbardziej obiecujący kierunek rozwoju terapii C3G i IC-MPGN.</b></li> <li>• Ze względu na heterogenność patogenetyczną C3G i IC-MPGN <b>leczenie powinno być możliwe spersonalizowane i uwzględniać mechanizm aktywacji dopełniacza u konkretnego pacjenta.</b></li> <li>• W przypadku postępu choroby i nieskuteczności dostępnych metod leczenia <b>warto rozważyć udział pacjenta w badaniach klinicznych nowych inhibitorów dopełniacza</b></li> </ul> <p>Eksperti kliniczni podkreślają, że obecnie najlepiej udokumentowaną podstawą leczenia pozostaje terapia nefroprotektoryjna, natomiast skuteczność klasycznej immunosupresji jest niepewna. <b>Przyszłość leczenia C3G i IC-MPGN związana jest z terapiami celowanymi hamującymi układ dopełniacza</b>, które mogą pozwolić na leczenie przyczynowe tych chorób.</p> |
| Vivarelli 2022                 | <p>Opracowanie eksperckie przygotowane przez członków International Pediatric Nephrology Association (IPNA), podsumowujące aktualne podejście diagnostyczno-terapeutyczne do C3G i IC-MPGN u dzieci. Dokument nie stanowi formalnych wytycznych klinicznych i nie przypisuje zaleceniom siły rekomendacji ani jakości dowodów.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |



| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>Mimo że publikacja koncentruje się na populacji pediatrycznej, przedstawione schematy leczenia są w dużej mierze zgodne z zaleceniami KDIGO 2021 dla chorych z C3G i często są przywoływane jako praktyczne opracowanie eksperckie również w odniesieniu do dorosłych pacjentów, ale z bardziej agresywnym progiem rozpoczęcia terapii przy stężeniu białkomoczu &gt;0,5 g/d i dodatkowym naciskiem na stopniowe zmniejszanie dawki sterydów i leków immunosupresyjnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U wszystkich pacjentów z C3G należy wdrożyć leczenie wspomagające obejmujące blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB), kontrolę ciśnienia tętniczego, ograniczenie podaży soli oraz leczenie zaburzeń lipidowych.</li> <li>• U pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby, definiowaną jako białkomocz &gt;500 mg/dobę, umiarkowane nasilenie zmian zapalnych w biopsji nerki lub zwiększone ryzyko progresji choroby, można rozważyć leczenie prednizonem, a w przypadku utrzymywania się istotnego białkomoczu dodatkowo zastosować MMF.</li> <li>• U pacjentów z ciężką postacią choroby, charakteryzującą się białkomoczem &gt;2 g/dobę, nasilonymi zmianami zapalnymi w biopsji nerki lub upośledzoną funkcją nerek, można rozważyć zastosowanie pulsów dożylnych metyloprednizolonu, a następnie leczenia prednizonem w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w szczególności cyklofosfamidem.</li> <li>• Odpowiedź na leczenie immunosupresyjne powinna zostać oceniona po 6-9 mies. terapii. W przypadku uzyskania odpowiedzi zaleca się stopniową redukcję dawki GKS oraz kontynuację leczenia MMF przez co najmniej 12 mies..</li> <li>• <b>U pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć zastosowanie terapii ukierunkowanych na układ dopełniacza.</b></li> <li>• Pacjenci nieodpowiadający na dostępne metody leczenia powinni być, jeżeli jest to możliwe, kwalifikowani do badań klinicznych oceniających nowe terapie hamujące układ dopełniacza.</li> <li>• Na podstawie dostępnych danych ekulizumab nie powinien być traktowany jako terapia pierwszej linii, jednak może być rozważany u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na standardowe leczenie immunosupresyjne.</li> <li>• Ze względu na wysokie ryzyko nawrotu choroby po przeszczepieniu nerki pacjenci po transplantacji wymagają ścisłego monitorowania nefrologicznego.</li> </ul><br><p><b>Rys. Postępowanie u dzieci z C3G oraz IC-MPGN</b><br/>Opracowanie własne na podstawie: Fig. 3 Vivarelli 2022</p> |

C3G, glomerulopatia C3; eGFR, szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; IC-MPGN, błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek zależne od kompleksów immunologicznych; ISN, International Society of Nephrology; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcome

### 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator                                                                                                  | Spójność w analizach | Uzasadnienie wnioskodawcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ocena Agencji                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie standardowe (SoC) / leczenie podtrzymujące (BSC)</li> </ul> | TAK                  | „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)”. | Wybór komparatora – prawidłowy i zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym. |

#### Komentarz analityków Agencji

W analizach wnioskodawcy za właściwy komparator dla ocenianej interwencji wskazano leczenie standardowe (SoC) / leczenie podtrzymujące (BSC), obejmujące m.in. stosowanie inhibitorów RAS (RASi), kortykosteroidów (GKS), leków cytotoksycznych, inhibitorów SGLT2 (SGLT2i) i/lub refundowanych leków immunosupresyjnych. Wybór ten jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną, co potwierdzają otrzymane opinie eksperckie i wytyczne kliniczne.

Ekspertki w dz. nefrologii wskazują, że dominującą terapią stosowaną w ramach SoC są RASi, w szczególności ACEi i ARB. Wśród istotnych terapii w ramach SoC wskazują również immunosupresję i GKS. Jednocześnie zwracają uwagę na potencjalne przyszłe możliwości terapeutyczne związane z wykorzystaniem ekulizumabu, rawulizumabu oraz iptakopanu. Prof. Durlik podkreśla jednak, że nie ustalono optymalnej skutecznej terapii C3G i IC-MPGN a aktualne terapie immunosupresyjne wykazują niską skuteczność w ich leczeniu, z kolei największy odsetek remisji (ok. 65%) w zakresie refundowanych terapii uzyskano przy zastosowaniu mykofenolanu mofetylu (MMF) i GKS doustnie.

Aktualne międzynarodowe wytyczne i rekomendacje (m.in. KDIGO 2021, ISN 2023) wskazują, że podstawą leczenia pacjentów z C3G i IC-MPGN pozostaje leczenie nefroprotektoryjne obejmujące RASi oraz postępowanie spowalniające progresję przewlekłej choroby nerek.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

**Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

| Parametr              | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria wykluczenia                                                                                                                      | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Populacja</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci dorośli i nastolatki w wieku od 12 do 17 lat z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym kłębuszkowym, błoniasto-rozplelowym zapaleniem nerek wywołanym kompleksami immunologicznymi (IC-MPGN), w skojarzeniu z inhibitorem układu renina-angiotensyna (RAS), chyba że leczenie inhibitorem RAS nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, zgodnie z kryteriami opisanymi w proponowanym programie lekowym</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja pacjentów &lt;12 r.ż.</li> </ul>                                                         | -                  |
| <b>Interwencja</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspaveli (pegcetakoplan, PEG; 1080 mg, roztwór do infuzji), zgodnie z ChPL oraz proponowanym programem lekowym</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>PEG w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w ChPL/proponowanym Programie Lekowym</li> </ul> | -                  |
| <b>Komparatory</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>najlepsza opieka wspomagająca (BSC)/standardowa opieka (SOC)*</li> </ul> <p>*rozumiana jako brak zastosowania pegcetakoplanu, obejmująca w szczególności stosowanie inhibitorów RAS, kortykosteroidów, leków cytotoksycznych, inhibitorów SGLT2 i/lub refundowanych leków immunosupresyjnych</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul>                                                                           | -                  |
| <b>Punkty końcowe</b> | <p>w zakresie skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena czynności nerek mierzona jako szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR);</li> <li>zmiana poziomu kreatyniny;</li> <li>odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą eGFR;</li> <li>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 zbiórce moczu;</li> <li>odsetek pacjentów ze stabilizacją lub poprawą stężenia kreatyniny w surowicy;</li> <li>ocena stanu nerki w biopsji nerki (w tym wynik aktywności i wynik przewlekłości w oparciu o indeks histologiczny C3G);</li> <li>zmniejszenie barwienia immunofluorescencyjnego C3c (zdefiniowane jako zmniejszenie o <math>\geq 2</math> rzędy wielkości od wartości wyjściowej) w biopsji nerki;</li> <li>ocena nasilenia krwimoczu;</li> <li>ryzyko utraty przeszczepu nerki, w tym z powodu nawrotu choroby;</li> <li>czas przeżycia;</li> <li>ocena jakości życia związanej ze zdrowiem;</li> </ul> <p>w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono</li> </ul>                                                                           | -                  |

| Parametr             | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Uwagi oceniającego |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. serious), poważnych (ang. severe);</li> <li>wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych,</li> <li>zmiany dawkowania z powodu zdarzeń/działów niepożądanych;</li> <li>wystąpienia zgonu;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| <b>Typ badań</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pegcetakoplanu, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne) dedykowane wnioskowanej interwencji;</li> <li>randomizowane badania kliniczne (uwzględniające porównanie z komparatorem), badania pierwotne o niższej wiarygodności;</li> <li>wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;</li> <li>raporty HTA, przeglądy systematyczne, meta-analizy, analizy zbiorcze</li> </ul> | badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;</li> <li>oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji;</li> <li>przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;</li> <li>przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;</li> <li>oceniających efektywność kosztową - opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;</li> <li>przeprowadzonych w warunkach <i>in vitro</i>;</li> <li>opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą)</li> </ul> | -                  |
| <b>Inne kryteria</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w j. angielskim i polskim</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w innych językach niż wymienione</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                  |

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

#### 4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla pegcetakoplanu (PEG) w zakresie leczenia pacjentów z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek związanym z dysregulacją dopełniacza (IC-MPGN), do analizy klinicznej włączono:

- 2 badania randomizowane z grupą kontrolną:
  - **RCT VALIANT** (N=124) z przedłużeniem (OLE), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEG + SoC vs PLC + SOC, w populacji pacjentów w wieku od 12 lat, z aktywnym C3G lub pierwotnym IC-MPGN, bez lub po przeszczepie nerki;
  - **RCT NOBLE** (N=13) z przedłużeniem, dot. chorych po transplantacji, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEG + SoC vs SOC, w populacji pacjentów w wieku od 18 lat, z aktywnym C3G lub pierwotnym IC-MPGN, po przeszczepie nerki;
- 1 wieloośrodkowe badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – **Bassanese 2026** (N=25), wykorzystujące dane z rejestru CompCure oraz międzynarodowej ankiety obejmującej ośrodki nefrologiczne z Europy i spoza Europy w kontekście stosowania PEG;
- oraz 12 badań o niższej wiarygodności czy opisy/studium przypadków: badanie jednoramienne DISCOVERY, badanie jednoramienne Mancuso 2025, Noor 2023, Mohamed 2025, Akutek 2025, Khankin 2025, Alconcher 2026, Langemeijer 2026, Ortiz 2026, Al-Muhaiteeb 2026, Levart 2025 oraz Torres 2025. Szczegółowo opisane w AKL wnioskodawcy – rozdz. 6 i Uzupełnieniu danych klinicznych 2026. – rozdz. 6.

W ramach przeszukania baz danych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych ani metaanaliz dot. stosowania PEG w leczeniu C3G lub IC-MPGN spełniających kryteria kwalifikacji do analizy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*Aspaveli, pegcetacoplan*) i wnioskowanego wskazania (*C3 glomerulopathy, C3G, IC-MPGN*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 19 sierpnia 2026 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka kluczowych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie                                                                                                                                                                                                                                                | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Porównywane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>RCT VALIANT</b><br/>(NCT05067127;<br/>APL2-C3G-310;<br/>Fakhouri 2025,<br/>Vivarelli 2026;<br/>abstrakty<br/>konferencyjne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Apellis<br/>Pharmaceuticals oraz<br/>Sobi (Swedish Orphan<br/>Biovitrum).</p> | <p><b>Typ:</b> randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT)</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 122, w 19 krajach</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak, 1:1</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójnie</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i> (wyższości)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p> <p><b>Mediana obserwacji:</b> 26 tyg. a następnie prowadzono otwartą fazę przedłużoną (VALIANT OLE), w której wszyscy uczestnicy otrzymywali pegcetakoplan; + szczegółowa analiza w subpopulacji młodzieży (Vivarelli 2026) w rocznym okresie obserwacji</p> | <p><b>Grupa interwencji*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pegcetakoplan (PEG) + standardowa opieka (SoC; n=63):</li> <li>dorośli oraz młodzież o masie <math>\geq 50</math> kg: PEG 1080 mg podskórnym (s.c.) 2x w tygodniu;</li> <li>młodzież <math>&lt; 50</math> kg: w zależności od masy ciała: 35-49 kg: dawka nasycająca 648 mg a następnie 810 mg 2x w tyg.; 30-34 kg: pierwsze dwie dawki po 540 mg a następnie 648 mg 2x w tyg.;</li> </ul> <p><b>Grupa kontrolna*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo (PLC) + SoC (n=61), dawkowanie tożsame z grupą interwencji (2x w tyg.)</li> <li>PLC w postaci sterylnego roztworu buforu octanowego (10 mM, pH 5,0) zawierającego 4,1% sorbitolu, identycznego pod względem składu substancji pomocniczych, wyglądu i sposobu podawania do PEG;</li> </ul> <p><b>Utracone obserwacje:</b> <math>&lt; 6\%</math> w obu grupach</p> <p>* Pacjenci musieli pozostawać przez <math>\geq 12</math> tyg. przed randomizacją na stabilnym leczeniu wspomagającym. Zarówno PEG, jak i PLC było stosowane w ramach terapii dodanej do intensywnego leczenia nefroprotektoryjnego i immunosupresyjnego. Ponad 90% chorych stosowało blokadę układu RAS, a ok. 72% otrzymywało leczenie immunosupresyjne. GKS stosowano u ok. 40% badanych, a SGLT2i u ok. 10-11% chorych.</p> | <p><b>Kryteria włączenia, m.in.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 12</math> lat;</li> <li>rozpoznanie glomerulopatii C3 (C3G, w tym C3GN lub DDD) albo pierwotnego IC-MPGN;</li> <li>rozpoznanie potwierdzone biopsją nerki (co do zasady wykonaną <math>\leq 28</math> tyg. przed randomizacją);</li> <li>aktywna choroba z dominującymi złogami C3 i nasileniem barwienia C3 <math>\geq 2+</math> w immunofluorescencji ocenianej centralnie;</li> <li>białkomocz <math>\geq 1</math> g/dobę;</li> <li>UPCR <math>\geq 1</math> g/g w <math>\geq 2</math> próbkach pierwszego porannego moczu;</li> <li>eGFR <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li><math>&lt; 50\%</math> globalnej glomerulosklerozy lub włóknienia śródmiąższowego/zaniku cewek w biopsji;</li> <li>stabilne leczenie wspomagające przez co najmniej 12 tyg. przed randomizacją (ACEi i/lub ARB, leczenie immunosupresyjne oraz SGLT2i);</li> <li>wykonane szczepienia przeciwko <i>N. meningitidis</i>, <i>S. pneumoniae</i> oraz <i>H. influenzae</i> typu b przed rozpoczęciem leczenia.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia, m.in.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wtórne IC-MPGN;</li> <li>eGFR <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>zaawansowane przewlekłe uszkodzenie nerek (<math>&gt; 50\%</math>);</li> <li>aktywne odrzucanie przeszczepu;</li> <li>ciężkie zakażenia;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych według oceny badacza;</li> <li>znana lub podejrzewana dziedziczna nietolerancja fruktozy.</li> </ul> | <p><b>Pierwszorządowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana UPCR względem wartości wyjściowej po 26 tyg.;</li> </ul> <p><b>Pozostałe (kluczowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osiągnięcie złożonego punktu końcowego nerkowego;</li> <li>redukcja UPCR <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>zmiany eGFR;</li> <li>ocena złogów C3c w biopsji;</li> <li>stężenie albuminy;</li> <li>jakość życia wg FACIT-F i KDQOL;</li> <li>profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane – AEs)</li> </ul> |



| Badanie                                                                                                                                                                                                 | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Porównywane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>RCT NOBLE</b><br/>(APL2-C3G-204;<br/>NCT04572854;<br/>Bomback 2025)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Apellis<br/>Pharmaceuticals, Inc.<br/>oraz Sobi (Swedish<br/>Orphan Biovitrum, AB)</p> | <p><b>Typ:</b> prospektywne, randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy, z grupą kontrolną</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> bd</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak, 3:1</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie, otwarte</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nie testowano</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p> <p><b>Mediana obserwacji:</b> 12 tyg. a następnie dalsza ocena po 52 tyg.</p> | <p><b>Grupa interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PEG + SoC (n=10), w dawce 1080 mg s.c. 2x w tyg., przez 12 tyg.</li> </ul> <p><b>Grupa kontrolna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SoC (n=3), przez 12 tyg.</li> </ul> <p>Po 12 tyg. planowano 40-tyg. okres niekontrolowany, w którym wszyscy pacjenci mieli otrzymywać PEG.</p> <p><b>Utracone obserwacje:</b> brak</p> | <p><b>Kryteria włączenia, m.in.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>kliniczne i patologiczne cechy nawrotowej C3G lub pierwotnego IC-MPGN w przeszczepionej nerce;</li> <li>rozpoznanie C3G lub IC-MPGN z barwieniem C3c co najmniej 2+ w biopsji przeszczepionej nerki, potwierdzone przez patologa centralnego;</li> <li>choroba stabilna, ale niepoprawiająca się, lub pogarszająca się w ciągu 2 mies. przed pierwszą dawką PEG, w ocenie badacza;</li> <li>eGFR <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>nie więcej niż 50% glomerulosklerozy lub włókienia śródmiąższowego w przesiewowej biopsji nerki;</li> <li>stabilny schemat leczenia nawrotowej C3G/IC-MPGN przez <math>\geq 4</math> tyg. przed przesiewową biopsją przeszczepionej nerki i od czasu biopsji do randomizacji;</li> <li>wymagane szczepienia przeciwko <i>N. meningitidis</i>, <i>S. pneumoniae</i> oraz <i>H. influenzae</i> typu b przed rozpoczęciem leczenia albo zgoda na ich wykonanie;</li> <li>zdolność i gotowość do samodzielnego podawania PEG albo dostępność opiekuna mogącego wykonać podanie.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia, m.in.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>neutropenia (ANC <math>&lt; 1000</math> kom./mm<sup>3</sup>);</li> <li>wcześniejsze leczenie lub nadwrażliwość na PEG;</li> <li>aktywne odrzucanie przeszczepu wymagające leczenia;</li> <li>zakażenie HIV, HBV lub HCV;</li> <li>masa ciała <math>&gt; 100</math> kg;</li> <li>wywiad choroby meningokokowej;</li> <li>istotna współistniejąca choroba przeszczepionej nerki mogąca zaburzać interpretację wyników;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych według oceny badacza;</li> <li>znana lub podejrzana dziedziczna nietolerancja fruktozy.</li> </ul> | <p><b>Pierwszorządowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z redukcją barwienia<sup>a</sup> C3c w immunofluorescencji w biopsji nerki po 12 tyg. leczenia PEG;</li> </ul> <p><b>Pozostałe (kluczowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stabilizacja/poprawa eGFR;</li> <li>stabilizacja/poprawa stężenia kreatyniny;</li> <li>zmiana barwienia C3c w biopsji nerki;</li> <li>zmiana eGFR;</li> <li>zmiana stężenia kreatyniny;</li> <li>profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – TEAEs)</li> </ul> <p><b>Eksploracyjne, m.in.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana białkomoczu wg wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR);</li> <li>odsetek pacjentów osiągających redukcję białkomoczu.</li> </ul> <p>a) zmniejszenie o <math>\geq 2</math> rzędy wielkości względem wartości wyjściowej;</p> |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5 i Aneks 14.4.

#### 4.1.1.2. Ocena badań

##### Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa dla pegcetakoplanu (PEG, Aspaveli) w leczeniu C3G i pierwotnego IC-MPGN, wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz Cochrane Library z datą odcięcia: 31 lipca 2026 r. Przeszukano również strony towarzystw naukowych / doniesienia konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych. W wyniku odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych analizy, wnioskodawca uzupełnił przegląd systematyczny o najnowsze publikacje dot. wnioskowanego wskazania i technologii medycznej.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

##### Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy RCTs za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias-2 (RoB-2). Zgodnie z oceną wnioskodawcy wg Cochrane RoB-2, wszystkie analizowane RCTs (VALIANT i NOBLE) oceniono jako obciążone pewnymi zastrzeżeniami<sup>1</sup> (ang. some concerns).

Ocenę wiarygodności badania efektywności praktycznej Bassanese 2026 przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NICE, które uzyskało 5/8 pkt., co można interpretować jako umiarkowaną jakość metodologiczną badania obserwacyjnego. Jego wiarygodność ograniczał retrospektywny charakter zbierania danych, brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów oraz ograniczone analizy podgrup.

Pozostałe badania niższej wiarygodności zostały ocenione w AKL wnioskodawcy – rozdz. 9, 14.9. oraz w Uzupełnieniu danych klinicznych 2026 – rozdz. 8.

Dla opisów przypadków odstąpiono od formalnej oceny wiarygodności metodologicznej, ponieważ publikacje te mają charakter opisowy, dotyczą pojedynczych pacjentów lub bardzo małych grup chorych, nie obejmują grupy kontrolnej i zgodnie z hierarchią dowodów stanowią źródło dowodów o niskiej wartości naukowej. Wyniki tych opracowań potraktowano wyłącznie jako dane uzupełniające, wspierające interpretację wyników badań o wyższej jakości metodologicznej.

##### Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

###### RCT VALIANT i przedłużenie

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

###### RCT NOBLE i przedłużenie

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

###### Badania o niższej wiarygodności niż RCTs

- większość badań o niższej wiarygodności stanowiły badania jednoramienne, retrospektywne lub opisy pojedynczych przypadków, co ogranicza możliwość wiarygodnej oceny skuteczności PEG;
- w części badań występowały istotne odstępstwa od zarejestrowanego schematu dawkowania, co utrudnia przeniesienie wyników na populację objętą wnioskiem refundacyjnym;

<sup>1</sup> Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego, badanie nie jest ocenione ani jako niskiego ryzyka błędu, ani jako wysokiego ryzyka błędu.

- niektóre publikacje obejmowały pacjentów niespełniających kryteriów populacji docelowej (wiek <12 lat, bardzo niskie wartości eGFR lub niejednoznaczne rozpoznanie choroby);
- znaczna część danych pochodziła wyłącznie z abstraktów konferencyjnych, co wiąże się z ograniczoną dostępnością szczegółowych informacji metodologicznych i wynikowych;
- część opracowań koncentrowała się głównie na praktycznych aspektach stosowania i samodzielnego podawania leku, a nie na ocenie jego skuteczności klinicznej;
- dodatkowymi ograniczeniami były mała liczebność próby, brak grupy kontrolnej, krótki okres obserwacji oraz niepełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, co zwiększa niepewność uzyskanych wyników.

#### 4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

##### Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

Niepewność wyników analizy wynika przede wszystkim z rzadkiego charakteru C3G i pierwotnego IC-MPGN, co przełożyło się na niewielką liczebność populacji we włączonych badaniach. Dodatkowo nie zidentyfikowano opracowań wtórnych o charakterze przeglądów systematycznych, przez co synteza dowodów opierała się głównie na wynikach badań pierwotnych. Pomimo tych ograniczeń przedstawione dane stanowią najlepsze obecnie dostępne dowody dotyczące efektywności klinicznej PEG.

##### Komentarz analityków Agencji

Przedstawiona analiza kliniczna wnioskodawcy opiera się przede wszystkim na wynikach randomizowanego badania III fazy VALIANT, uzupełnionych danymi z badania NOBLE, analiz podgrup, otwartych faz przedłużonych, badania rzeczywistej praktyki klinicznej Bassanese 2026 oraz pojedynczych opisów przypadków. Aktualizacja przeszukania nie zidentyfikowała nowych badań porównawczych o wysokiej wiarygodności metodologicznej, natomiast dostarczyła dodatkowych publikacji dotyczących wcześniej uwzględnionych badań oraz nowych danych RWE.

Ze względu na ultraradki charakter ocenianych schorzeń liczebność populacji badania VALIANT była ograniczona, co skutkowało stosunkowo szerokimi przedziałami ufności dla części analiz wtórnych (post-hoc) i analiz podgrup. Ponadto większość długoterminowych danych pochodzi z otwartych faz przedłużonych, bez utrzymania randomizowanego porównania z PLC/SoC, co zwiększa niepewność dotyczącą wielkości długofalowego efektu leczenia.

W zakresie badania NOBLE, przeprowadzono je wyłącznie w populacji pacjentów z nawrotem choroby po przeszczepieniu nerki, miało ono charakter otwarty, a faza randomizowana trwała jedynie 12 tygodni. Dodatkowo główny punkt końcowy opierał się na ocenie zmiany intensywności złogów C3c w biopsji nerki, czyli wskaźniku surogatowym. Mimo to badanie dostarczyło również danych dotyczących parametrów klinicznie istotnych, takich jak białkomocz czy eGFR, które były zgodne kierunkowo z wynikami badania VALIANT.

Dowody pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej należy uznać za wspierające, a nie rozstrzygające. Badanie Bassanese 2026 wykazało szybką i utrzymującą się redukcję białkomoczu, poprawę lub stabilizację funkcji nerek oraz korzystny profil bezpieczeństwa PEG w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Jednocześnie było to badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, obejmujące niewielką populację chorych, co ogranicza możliwość formułowania jednoznacznych wniosków przyczynowo-skutkowych. Uzyskana ocena jakości metodologicznej wskazuje na umiarkowaną wiarygodność tych danych.

Pozostałe dowody, obejmujące badania jednoramienne, retrospektywne serie przypadków oraz pojedyncze opisy przypadków, charakteryzują się niską wartością dowodową. Ich główne ograniczenia obejmują brak grup kontrolnych, bardzo małą liczebność populacji, niekiedy niepełną zgodność z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym, odstępstwa od zalecanego dawkowania oraz dostępność wyników wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych. W związku z tym dane te mogą być wykorzystywane jedynie jako materiał uzupełniający i potwierdzający kierunek obserwowanych efektów terapeutycznych.

W kontekście analizowanej technologii brakuje długoterminowych badań kontrolowanych pozwalających na ocenę wpływu leczenia na twarde punkty końcowe, takie jak schyłkowa niewydolność nerek, konieczność dializoterapii, utrata przeszczepu nerki lub śmiertelność.

Nie zidentyfikowano też opracowań wtórnych w postaci przeglądów systematycznych lub metaanaliz dot. skuteczności i bezpieczeństwa PEG, a dostępny materiał dowodowy opiera się wyłącznie na badaniach pierwotnych.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pegcetakoplanu (PEG) przy jednoczesnym stosowaniu leczenia standardowego (SoC) w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej – SoC, przedstawiono w oparciu o kluczowe **RCT VALIANT i RCT NOBLE**.

Szczegółowe informacje w zakresie analizy klinicznej PEG znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5-8 oraz w Uzupełnienie danych klinicznych 2026.

### 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej: PEG + SoC vs (PLC) + SoC

#### 4.2.1.1. RCT VALIANT

Badanie **VALIANT** było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pegcetakoplanu (PEG) stosowanego jako leczenie dodane do SoC u pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN. Pacjentów losowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej PEG lub placebo (PLC), przy zachowaniu dotychczasowego SoC. Randomizacja była stratyfikowana m.in. ze względu na status przeszczepienia nerki oraz dostępność wyjściowej biopsji nerki.

Do badania włączono łącznie 124 pacjentów: 63 do grupy **PEG + SoC** oraz 61 do grupy **PLC + SoC**. Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia badania była zasadniczo podobna w obu grupach leczenia. Populacja obejmowała zarówno dorosłych (ok. 56% badanych), jak i młodzież w wieku od 12 lat (ok. 44%). Średnia wieku w grupie nastolatków to ok. 15 lat a w grupie dorosłych 35 lat. Ponad połowę badanych stanowiły kobiety (56%). Chorzy charakteryzowali się utrzymującym się białkomoczem (mediana UPCr 2,39 g/g i 1,82 g/g, odpowiednio w grupie PEG + SoC i PLC + SoC) oraz potwierdzonym biopsją rozpoznaniem C3G (ok. 77% uczestników) lub pierwotnego IC-MPGN (ok. 23%). Mediana wyjściowego eGFR wynosiła 86 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, co wskazuje na zróżnicowany stopień zaawansowania choroby nerek w badanej populacji. W badaniu uczestniczyli również pacjenci po przeszczepieniu nerki (ok. 7% badanych). Większość pacjentów otrzymywała leczenie nefroprotekcyjne, głównie leki blokujące układ renina-angiotensyna (ACEi/ARB; 91%). Znaczny odsetek chorych stosował również leczenie immunosupresyjne (72%) oraz glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe (GKS, 40%). Dodatkowo ok. 10% uczestników otrzymywało inhibitory SGLT2, przede wszystkim dapagliflozynę lub empagliflozynę. Co podkreśla, że PEG oceniano jako terapię dodaną do SoC stosowanego w praktyce klinicznej.

PEG podawano podskórnie (s.c.) w dawce dostosowanej do masy ciała pacjenta. U chorych ważących ≥50 kg stosowano 1080 mg dwa razy w tygodniu, natomiast u pacjentów o masie ciała <50 kg dawkę ustalano zgodnie ze schematem opartym na masie ciała. PLC podawano według identycznego harmonogramu, zapewniając utrzymanie zaślepienia badania.

Podstawowa, randomizowana faza badania trwała 26 tyg., natomiast dostępne są również wyniki przedłużonej obserwacji do 52 tygodni oraz dalszej fazy otwartej (OLE), służącej ocenie trwałości efektów leczenia.

Ocenę skuteczności prowadzono w populacji *intention-to-treat* (ITT), obejmującą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast ocenę bezpieczeństwa wykonywano w populacji leczonej (*safety population*), obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę PEG lub PLC. Blisko 94% uczestników ukończyło 26-tyg. fazę randomizowaną.

Pierwszorzędnym punktem końcowym była względna zmiana wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCr) po 26 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej. Punkt ten został wybrany jako klinicznie istotny marker aktywności choroby i ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek. Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały parametry odzwierciedlające zarówno aktywność choroby, jak i wpływ leczenia na strukturę oraz funkcję nerek, m.in. odsetek pacjentów osiągających ≥50% redukcję białkomoczu, złożoną odpowiedź nerkową obejmującą redukcję UPCr przy stabilnej funkcji nerek, zmiany eGFR, zmiany stężenia kreatyniny, zmniejszenie odkładania złogów C3c w biopsji nerki, zmiany biomarkerów aktywacji układu dopełniacza, nasilenie krwimoczu oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) i profil bezpieczeństwa. W badaniu oceniano również progresję choroby nerek i parametry związane z transplantacją nerki w odpowiednich podgrupach pacjentów.

Zgodnie z opinią KK w dz. nefrologii, istotna klinicznie dla pacjenta i przebiegu choroby oraz rokowania jest każda redukcja białkomoczu i stabilizacja eGFR. Z kolei, dostępne dane dot. europejskiego badania Delphi Caravaca-

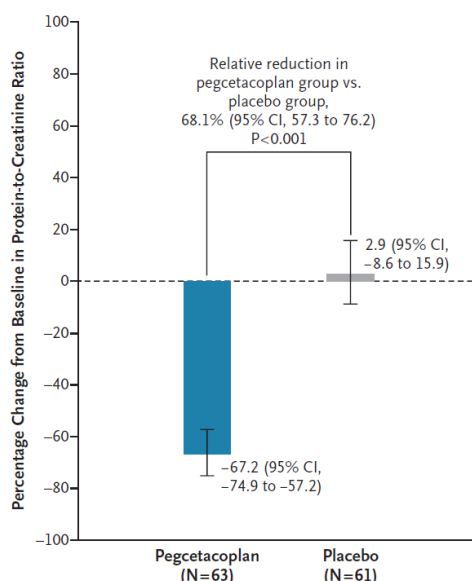
Fontán 2025<sup>2</sup> w drodze konsensusu eksperckiego wskazują, że redukcja białkomoczu o  $\geq 50\%$  może odpowiadać klinicznie znaczącemu efektowi leczenia, przy czym formalny konsensus osiągnięto dla redukcji utrzymującej się w okresie 12 mies. (84% zgodności). Wartość ta stanowi ekspercko uzgodniony próg klinicznie istotnej odpowiedzi terapeutycznej, a nie formalnie zwalidowany MCID.

Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych dla analizowanego porównania.

#### Zmiana wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR)

W analizie obejmującej populację ITT wykazano **istotną statystycznie przewagę PEG + SoC** nad PLC + SoC (różnica względna 68,1% [95%CI: 57,3; 76,2]  $p < 0,001$ ). Po 26 tygodniach leczenia średnia geometryczna redukcji białkomoczu wyniosła ok. 67% w grupie PEG + SoC, podczas gdy w grupie PLC + SoC obserwowano niewielkie zmniejszenie wartości UPCR (ok. 3%). Wyniki te wskazują, że zahamowanie aktywacji dopełniacza na poziomie składowej C3 prowadziło do szybkiej i znaczącej redukcji aktywności choroby ocenianej za pomocą białkomoczu w 26 tyg. obserwacji.

Szczegółowe informacje przedstawione na rysunku poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.1.



**Rysunek 1. Zmiana UPCR w 26 tyg. obserwacji dla porównania PEG+SoC vs PLC+SoC wg RCT VALIANT**

Źródło: Fakhouri 2025. Wykres przedstawia średnią geometryczną zmiany wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR) względem wartości wyjściowej po 26 tyg. leczenia w całej badanej populacji. Pionowe linie przedstawiają 95% przedziały ufności (95% CI).

Effekt ten był **spójny w zdefiniowanych podgrupach pacjentów**, obejmujących m.in. wiek, rodzaj choroby (C3G lub IC-MPGN), status transplantacji, wyjściowy poziom białkomoczu, wyjściowe eGFR, stosowanie leczenia immunosupresyjnego, płeć, rasę, region geograficzny oraz wyjściowe stężenie C3. Wartości GMR<sup>3</sup> dla porównania PEG + SoC vs PLC + SoC mieściły się w zakresie od 0,24 do 0,60 w 26 tyg. obserwacji, co wskazuje na utrzymywanie się korzyści terapeutycznej PEG + SoC we wszystkich analizowanych podgrupach.

W dodatkowej analizie Vivarelli 2026 podgrupy pediatrycznej (12-17 lat; n=28 w grupie PEG + SoC i n=27 w grupie PLC + SoC) po 26 tyg. leczenia stwierdzono względną redukcję UPCR o 75% vs PLC + SoC (95%CI: 59; 84;  $p < 0,001$ ). Redukcja białkomoczu była obserwowana od 4. tyg. leczenia i utrzymywała się do końca 26-tyg. okresu randomizowanego. Wielkość efektu była zgodna z obserwowaną w całej populacji badania.

**Wyniki 52-tyg. obserwacji wskazują na utrzymywanie się korzystnego wpływu PEG + SoC na białkomocz obserwowanego w randomizowanej fazie badania.** Effekt ten potwierdzono zarówno w populacji ogólnej (średnia zmiana dla PEG: -67,2% [95%CI: -75,8; -55,4] wg Nester 2026), jak i w analizowanych podgrupach

<sup>2</sup> Caravaca-Fontán F, Fakhouri F, Licht C, et al. Proteinuria combined with other relevant markers as a clinically meaningful surrogate endpoint for measuring disease progression and treatment response in patients with C3G and primary IC-MPGN: a Delphi consensus of European experts. Poster presented at: 62nd ERA Congress; 2025 Jun 4-7; Vienna, Austria.

Komitet sterujący składający się z 6 ekspertów (nefrologów i patomorfologów nerek) z Francji, Niemiec, Hiszpanii, Włoch i UK. Za konsensus uznano  $\geq 75\%$  zgodności odpowiedzi. Zaproponowane wartości stanowią ekspercką definicję klinicznie znaczącej odpowiedzi terapeutycznej. Nie jest to formalnie zwalidowany MCID.

<sup>3</sup> stosunek średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio)



pacjentów, w tym m.in. wśród pacjentów pediatrycznych (średnia zmiana dla PEG: -71,8% [95%CI: -82,9; -53,6] wg Greenbaum 2026, Hayes 2025). **Trzeba jednak podkreślić, że wyniki po 52 tyg. pozwalają na ocenę trwałości efektu leczenia, ale nie umożliwiają dalszego bezpośredniego porównania z PLC + SoC.**

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Złożony nerkowy punkt końcowy i redukcja UPCR  $\geq 50\%$  lub stabilizacja eGFR ( $\leq 15\%$  redukcji)

W 26-tyg. okresie obserwacji kluczowym drugorzędnym punktem końcowym był złożony nerkowy punkt końcowy definiowany jako **jednoczesne uzyskanie stabilizacji eGFR (spadek  $\leq 15\%$ ) oraz  $\geq 50\%$  redukcji UPCR**. Kryterium to spełniło 49% pacjentów leczonych PEG + SoC (n=31) vs 3% pacjentów z grupy PLC + SoC (n=2), co **odpowiadało 14-krotnie większemu prawdopodobieństwu uzyskania odpowiedzi w grupie PEG + SoC** (RR=14,4 [95%CI: 3,7; 56,9] p<0,001). Wynik ten był głównie spowodowany silną redukcją białkomoczu, a nie przez istotną poprawę eGFR.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji lub poprawy eGFR ( $\leq 15\%$  redukcji) względem wartości wyjściowych.

Kluczowa była również ocena częstości osiągnięcia  $\geq 50\%$  redukcji UPCR po 26 tyg. Odpowiedź uzyskało 60% pacjentów w grupie PEG + SoC (n=38) vs 5% w grupie PLC + SoC (n=3), co odpowiadało RR=12,0 (95%CI: 4; 36,1; p<0,001).

W analizie przedstawionej dla 52-tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów spełniających kryteria złożonego nerkowego punktu końcowego wyniósł 41% w grupie otrzymującej PEG + SoC przez cały okres obserwacji oraz 36% w grupie, która po 26 tyg. PLC + SoC zmieniła terapię na PEG. Wyniki sugerują utrzymywanie się odpowiedzi u pacjentów leczonych PEG od początku badania oraz poprawę po wdrożeniu leczenia u pacjentów początkowo otrzymujących PLC. Należy jednak zaznaczyć, że nie przeprowadzono analizy statystycznej dla porównania w 52. tyg., dlatego nie jest możliwa ocena istotności różnic między grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1.1.

**Tabela 7. Zestawienie wyników dla złożonego punktu końcowego wg RCT VALIANT**

| punkt końcowy                                                                                          | Okres obs. w tyg. | PEG + SoC, N=63 n (%)        | PLC + SoC, N=61 n (%)                    | RR [95%CI], p              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| pacjenci, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy dot. nerek                                            | 26                | 31 (49)                      | 2 (3)                                    | 14,4 [3,7; 56,9], p<0,0001 |
| pacjenci, którzy uzyskali redukcję UPCR o $\geq 50\%$                                                  | 26                | 38 (60)                      | 3 (5)                                    | 12,0 [4; 36,1], p<0,0001   |
| pacjenci, którzy uzyskali stabilizację lub poprawę eGFR ( $\leq 15\%$ redukcji)                        | 26                | 43 (68)                      | 36 (59)                                  |                            |
|                                                                                                        |                   | kontynuacja PEG + SoC, n (%) | PLC + SoC $\rightarrow$ PEG + SoC, n (%) |                            |
| pacjenci, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy dot. nerek (w momencie zakończenia fazy przedłużonej) | 26                | 31 (49)                      | 2 (3)                                    | nd                         |
|                                                                                                        | 52                | 24 (41)                      | 22 (36)                                  | nd                         |

Dane pochodzą z głównej publikacji źródłowej Fakhouri 2025, obliczeń własnych wnioskodawcy oraz abstraktu konferencyjnego dla danych 52 tyg. Fakhouri 2025a. Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione. CI, przedział ufności; eGFR, szacunkowa wartość przesączania kłębuszkowego; PEG, pegcetakoplan; PLC, placebo; RB, korzyść względna; RR, ryzyko względne; SoC, leczenie standardowe; UPCR, stosunek stężenia białka do kreatyny w moczu

Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej

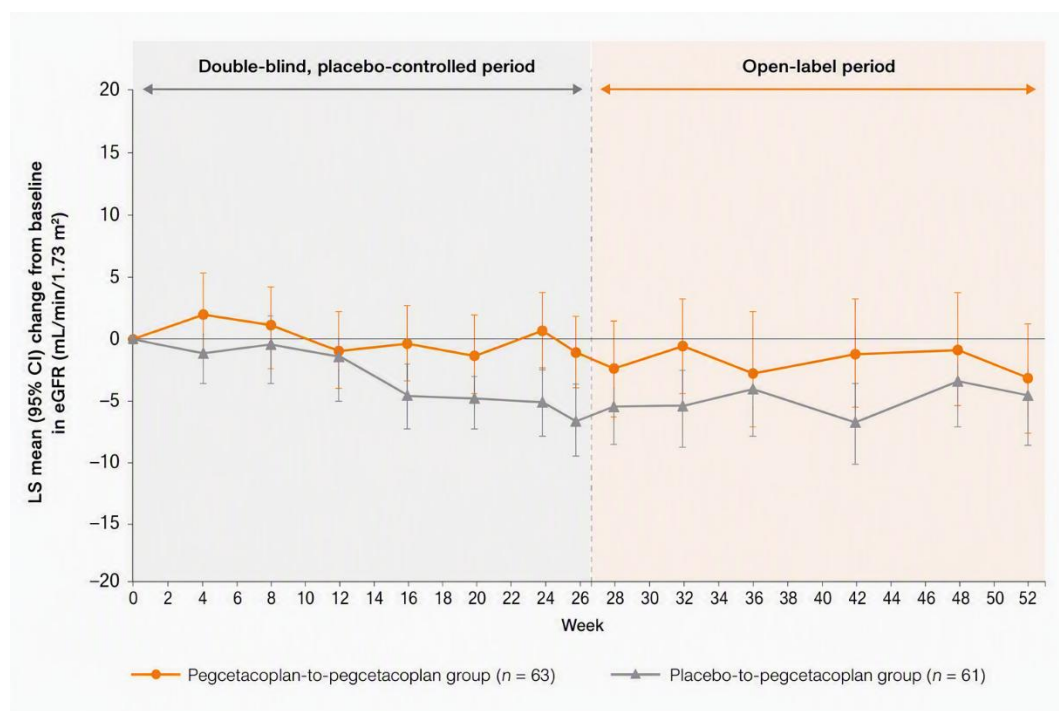
W 26 tyg. okresie obserwacji, w populacji stosującej PEG + SoC vs PLC + SoC z aktywnym C3G i pierwotnym IC-MPGN **zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść PEG w zakresie zmiany eGFR względem wartości wyjściowej** (LSMD=6,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [95%CI: 0,5; 12,1]). W grupie PEG + SoC średnia zmiana eGFR (LSM) wyniosła -1,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%CI: -5,9; 2,9) a w grupie PLC + SoC średnia zmiana LSM wyniosła -7,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%CI: -11,6; -4,0). **W obu grupach obserwowano spadek eGFR, ale w grupie leczonej PEG + SoC był on istotnie mniejszy.** Leczenie spowalniało pogorszenie funkcji nerek w porównaniu z PLC.

Po **52 tyg. leczenia PEG**, średnia zmiana eGFR względem wartości wyjściowej wyniosła **-3,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**, co może wskazywać na niewielkie pogorszenie czynności nerek w czasie długofalowej obserwacji. Wielkość tego spadku była jednak niewielka a autorzy badania interpretowali ten wynik jako utrzymanie względnie stabilnej funkcji nerek, szczególnie w kontekście istotnego ograniczenia spadku eGFR względem PLC wykazanego



w randomizowanej części badania. Interpretacja ta wymaga jednak ostrożności, ponieważ po 26. tyg. badanie kontynuowano w formule *open-label*, bez równoległej grupy kontrolnej.

Szczegółowe informacje znajdują się na rysunku poniżej oraz w AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1.1. i 5.1.2.



**Rysunek 2. Zmiana eGFR wg grupy leczenia w 52 tyg. obserwacji, wg RCT VALIANT**

Wykres pochodzi z: abstrakt konferencyjny Fakhouri 2025a. Pierwszy okres do 26 tyg. stanowi okres randomizowany, gdzie porównywano PEG+SoC vs PLC+SoC, drugi okres to faza otwarta, gdzie wszyscy pacjenci otrzymują PEG + SoC.

Z kolei, w podgrupie pacjentów pediatrycznych (12-17 lat, Vivarelli 2026) leczonych PEG + SoC obserwowano względną stabilizację eGFR (LSM=0,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [95%CI: -6,3; 7,7]), podczas gdy w grupie PLC + SoC odnotowano spadek eGFR o 9,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%CI: -15,7; -2,3). Różnica pomiędzy grupami (LSMD) wyniosła 9,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ([95%CI: 0,0; 19,4], nominalne p=0,05), co może sugerować korzystny wpływ PEG na zachowanie funkcji nerek. Wyniki te pozostają zgodne z obserwacjami w całej populacji badania VALIANT. Stabilizacja eGFR utrzymywała się również w tej grupie do 52 tyg. terapii PEG (Greenbaum 2026). Średnia zmiana eGFR względem wartości wyjściowej wyniosła +0,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po 26 tyg. oraz +3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po 52 tyg., co może wskazywać na utrzymanie czynności nerek w trakcie leczenia.

#### Zmiana w intensywności barwienia C3c w biopsji nerki

Punkt końcowy badania VALIANT dot. intensywności barwienia C3c w biopsji nerki wydaje się istotnym w kontekście bezpośredniej aktywności choroby w nerce.

Leczenie PEG + SoC prowadziło do **istotnej statystycznie redukcji odkładania składowej C3c dopełniacza w kłębuszkach nerkowych**. Po 26 tyg. terapii redukcję intensywności barwienia C3c o  $\geq 2$  rzędy wielkości uzyskało ponad 74% pacjentów leczonych PEG + SoC vs ok. 12% pacjentów otrzymujących PLC + SoC (RR=6,2 [95%CI: 2,4; 15,9] p<0,0001). Wynik ten wskazuje na ograniczenie aktywności szlaku dopełniacza w tkance nerkowej i potwierdza biologiczny mechanizm działania PEG. Dodatkowo raportowano wysoki odsetek pacjentów osiągających całkowity zanik barwienia C3c (intensywność = 0), co wskazuje na niemal całkowite usunięcie złogów dopełniacza z kłębuszków nerkowych (71% vs 9% odpowiednio dla PEG + SoC vs PLC + SoC).

W dostępnych danych z fazy przedłużonej badania wskazano na utrzymywanie się korzystnych zmian histopatologicznych do 52. tyg. obserwacji, jednak nie przedstawiono szczegółowych wyników ilościowych dla tego punktu końcowego w całej populacji badania.

#### Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy FACIT-F (zmęczenie) oraz KDQOL (obciążenie i objawy związane z chorobą nerek). **Po 26 tyg. leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą PEG + SoC a PLC + SoC.**

W skali FACIT-F średnia zmiana względem wartości wyjściowej wyniosła 0,93 pkt w grupie PEG + SoC oraz 0,37 pkt w grupie PLC + SoC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (MD=0,56 [95%CI: -2,74; 3,86] p=0,7384).

W skali KDQOL średnia zmiana względem wartości wyjściowej wyniosła 0,76 pkt w grupie PEG + SoC oraz -0,59 pkt w grupie PLC + SoC. Różnica między grupami również nie osiągnęła istotności statystycznej (MD=1,35 [95%CI: -3,24; 5,93] p=0,5648).

Nie odnaleziono danych dla 52 tyg. obserwacji.

Szczegółowe informacje – AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1. oraz w Uzupełnieniu danych klinicznych 2026 wnioskodawcy w wyniku odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych.

#### 4.2.1.2. RCT NOBLE

Badanie **NOBLE** dostarczało **uzupełniających danych dot. pacjentów z nawrotem C3G lub pierwotnego IC-MPGN po przeszczepieniu nerki**. Było prospektywnym, wielośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PEG stosowanego jako leczenie dodane do standardowej terapii (SoC) u biorców przeszczepu nerki z nawrotem C3G lub pierwotnego IC-MPGN. Pacjentów randomizowano w stosunku 3:1 do grupy otrzymującej PEG + SoC lub wyłącznie SoC. Po zakończeniu 12-tyg. fazy kontrolowanej wszyscy uczestnicy przechodzili do 40-tyg. okresu leczenia PEG.

**Do badania włączono łącznie 13 pacjentów, z czego 10 przydzielono do grupy PEG + SoC, a 3 do grupy SoC.** W grupie PEG ok. 80% chorych miało rozpoznanie C3G, natomiast 20% pierwotne IC-MPGN. Średni wiek uczestników wynosił ok. 41 lat (mediana: 36 lat), a kobiety stanowiły 46% badanej populacji. Wszyscy pacjenci mieli potwierdzony biopsyjnie nawrót choroby w przeszczepionej nerce z nasileniem odkładania C3c co najmniej 2+. Mediana czasu od ostatniego przeszczepienia nerki wynosiła 1,5 roku w grupie PEG i 5,7 roku w grupie SoC. Wyjściowa mediana UPCR wynosiła odpowiednio 1,69 g/g oraz 1,71 g/g, natomiast mediana eGFR 47 i 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Większość pacjentów otrzymywała leczenie immunosupresyjne charakterystyczne dla biorców przeszczepu, w tym MMF lub sodową sól mykofenolanu (100%), inhibitory kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporyna; 100%), GKS ogólnoustrojowe (85%) oraz leki blokujące układ renina-angiotensyna (ACEi/ARB; 85%).

PEG s.c. podawano w dawce 1080 mg dwa razy w tygodniu jako wlew podskórny, przy jednoczesnym kontynuowaniu dotychczasowego SoC. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali wyłącznie SoC przez pierwsze 12 tyg. badania. SoC obejmowało przede wszystkim standardową immunosupresję po przeszczepieniu nerki oraz leczenie nefroprotekcyjne. SoC nie był ściśle zdefiniowany protokołem, lecz odzwierciedlał rutynową praktykę leczenia biorców przeszczepu nerki w poszczególnych ośrodkach.

Podstawowa faza randomizowana trwała 12 tygodni. Po jej zakończeniu prowadzono dalszą obserwację do 52. tygodnia w ramach niekontrolowanej fazy rozszerzonej, w której wszyscy pacjenci otrzymywali PEG.

Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT (intention-to-treat) obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Ocenę bezpieczeństwa wykonywano w populacji bezpieczeństwa obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę PEG, oraz wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy SoC. Wszyscy uczestnicy ukończyli 12-tyg. fazę badania, a mediana adherencji do leczenia PEG wynosiła 100%.

Pierwszorzędnym punktem końcowym była proporcja pacjentów osiągających redukcję odkładania C3c w biopsji przeszczepionej nerki o co najmniej dwa rzędy wielkości (ang.  $\geq 2$  orders of magnitude) po 12 tyg. leczenia. Punkt ten miał odzwierciedlać bezpośredni wpływ terapii na podstawowy mechanizm patogenetyczny choroby, tj. nieprawidłową aktywację układu dopełniacza i odkładanie produktów rozpadu C3 w kłębuszkach nerkowych. Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały stabilizacja lub poprawa czynności nerek oceniana na podstawie eGFR i stężenia kreatyniny, zmiany intensywności odkładania C3c w czasie, zmiany stężenia biomarkerów aktywacji dopełniacza (C3, sC5b-9) oraz profil bezpieczeństwa leczenia. Do eksploracyjnych punktów końcowych zaliczono m.in. zmiany białkomoczu wg UPCR czy odsetek pacjentów osiągających  $\geq 50\%$  redukcję białkomoczu.

Należy podkreślić, że RCT NOBLE miało charakter eksploracyjny i obejmowało niewielką populację chorych (n=13), dlatego nie było projektowane z myślą o formalnym potwierdzaniu hipotez statystycznych ani wykazaniu wpływu leczenia na twarde kliniczne punkty końcowe, takie jak utrata przeszczepu czy schyłkowa niewydolność nerek.

Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych dla analizowanego porównania. Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.2.

### Odsetek pacjentów z redukcją barwienia C3c w biopsji nerki

Pierwszorzędownym punktem końcowym RCT NOBLE był odsetek pacjentów, u których po 12 tyg. leczenia uzyskano zmniejszenie intensywności odkładania C3c w biopsji przeszczepionej nerki o  $\geq 2$  rzędy wielkości względem wartości wyjściowej. Dany punkt końcowy miał charakter zastępczy (histopatologiczny), a nie kliniczny.

Po 12 tyg. leczenia kryterium pierwszorzędownego punktu końcowego spełniło **50% pacjentów** (5/10) **otrzymujących PEG + SoC** oraz 33% pacjentów (1/3) otrzymujących wyłącznie SoC. Dodatkowo u 80% (8/10) leczonych PEG + SoC obserwowano redukcję odkładania C3c o  $\geq 1$  rząd wielkości. W grupie SoC pozostałych dwóch pacjentów nie uzyskało poprawy, a intensywność odkładania C3c pozostała niezmieniona lub zwiększyła się względem wartości wyjściowych.

W analizie *post hoc* **wykazano istotne zmniejszenie intensywności odkładania C3c** pomiędzy początkiem badania a 12. tyg. leczenia w grupie PEG + SoC (test Cochran-Mantel-Haenszela:  $p=0,0094$ ). U 4 z 5 pacjentów, którzy osiągnęli redukcję odkładania C3c o  $\geq 2$  rzędy wielkości, stwierdzono całkowite ustąpienie złogów C3c w badaniu immunofluorescencyjnym (intensywność barwienia 0) oraz brak złogów w mikroskopii elektronowej po 12 tyg. leczenia.

W fazie przedłużonej, po 52 tyg. obserwacji (ClinicalTrials.gov NCT04572854), u pacjentów leczonych od początku PEG + SoC wykazano **stabilizację redukcji barwienia C3c** względem wartości po 12 tyg. (nadal 50% pacjentów), **natomiast u ok. 67% chorych przestawionych z SoC na PEG + SoC odnotowano redukcję barwienia** immunofluorescencyjnego C3c o  $\geq 2$  rzędy wielkości w stosunku do wartości wyjściowej.

### Zmiana/stabilizacja/poprawa eGFR względem wartości wyjściowej

W RCT NOBLE czynność nerek oceniano jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, obejmujący m.in. zmianę eGFR w czasie oraz odsetek pacjentów osiągających stabilizację lub poprawę eGFR (definiowaną jako dowolny wzrost eGFR lub spadek nieprzekraczający 25% względem wartości wyjściowej).

Po 12 tyg. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie zmian czynności nerek w żadnej z grup. W grupie PEG + SoC, mediana eGFR wynosiła 47,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na początku badania oraz 42,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po 12 tyg. leczenia. W grupie SoC odpowiednie wartości wynosiły 50,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz 41,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Wnioskodawca ocenił te wyniki jako wskazujące na stabilizację funkcji nerek w obu grupach leczenia, jednak trzeba mieć na uwadze, że dla eGFR 12 tyg. obserwacji mogło być prawdopodobnie zbyt krótkim okresem, aby oczekiwać wyraźnych różnic między grupami. W glomerulopatiach, w tym C3G i IC-MPGN, efekty leczenia często najpierw manifestują się redukcją białkomoczu, natomiast wpływ na tempo utraty filtracji kłębuszkowej staje się widoczny po dłuższym czasie. Interpretacja ww. wyników dotyczących eGFR jest więc ograniczona krótkim okresem obserwacji (12 tyg.) oraz niewielką liczebnością badania.

Z kolei, zgodnie z ClinicalTrials.gov NCT04572854, **długoterminowe wyniki przedłużenia badania NOBLE sugerują utrzymanie funkcji przeszczepionej nerki u większości pacjentów leczonych PEG + SoC przez 52 tyg.** Po ww. okresie osiągnięto stabilizację lub poprawę eGFR (zdefiniowaną jako spadek eGFR nie większy niż 25% względem wartości wyjściowej) u 70% pacjentów (7/10), którzy otrzymywali PEG od początku badania oraz u blisko 67% pacjentów (2/3), którzy początkowo byli w grupie SoC, a po 12 tygodniach również rozpoczęli leczenie PEG. Ze względu na brak grupy kontrolnej po 12 tygodniu obserwacji nie jest jednak możliwe określenie wpływu leczenia na przebieg czynności nerek względem standardowego postępowania.

### Zmiana wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR)

Zmiana wskaźnika UPCR stanowiła eksploracyjny punkt końcowy RCT NOBLE. Oceny dokonywano wg 3-krotnych pomiarów UPCR w pierwszej porannej próbce moczu.

Po 12 tyg. leczenia w grupie PEG + SoC odnotowano redukcję mediany (IQR) UPCR wynoszącą -54% (-56,33; 17,19), podczas gdy w grupie SoC redukcja ta wynosiła -1,3% (-4,34; 84,04). Ponadto połowa pacjentów (5/10) leczonych PEG + SoC osiągnęła  $\geq 50\%$  redukcję UPCR. W grupie kontrolnej jeden pacjent wykazał wzrost UPCR o 84%, natomiast u pozostałych dwóch chorych obserwowano jedynie niewielkie zmniejszenie białkomoczu (o ok. 1% i 4%).

W analizie podgrupy pacjentów z wyjściowym białkomoczem  $\geq 1000$  mg/g ( $n=5$  w grupie PEG + SoC;  $n=2$  w grupie SoC) redukcja mediany UPCR utrzymywała się na zbliżonym poziomie, co wskazywało na utrzymanie efektu redukcji białkomoczu również u chorych z bardziej nasilonym białkomoczem na początku badania.

Pozostałe punkty końcowe związane z aktywnością choroby i aktywacją dopełniacza wskazywały w tym samym kierunku, tj. na korzyść PEG + SoC, jednak należy pamiętać, że **było to małe badanie eksploracyjne (10 vs 3 pacjentów) i dla większości punktów końcowych nie prowadzono formalnego testowania statystycznego.**

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.2.

## 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa: PEG + SoC vs (PLC) + SoC

### 4.2.2.1. RCT VALIANT

Zgodnie z wynikami badania VALIANT, **profil bezpieczeństwa PEG + SoC oceniono jako akceptowalny i zgodny z jego mechanizmem działania.**

W okresie 26 tyg. obserwacji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia (TEAEs) była wysoka w obu grupach (84% w grupie PEG + SoC vs 93% w grupie PLC + SoC), co jest adekwatne dla populacji pacjentów z C3G i IC-MPGN. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami terapii PEG i PLC. TEAEs uznane przez badacza za związane z leczeniem wystąpiły odpowiednio u 40% w grupie PEG + SoC i 43% pacjentów w grupie PLC + SoC. Nie wykazano zwiększenia ogólnej częstości TEAEs ani TEAEs związanych z leczeniem podczas stosowania PEG. Ciężkie TEAEs występowały z taką samą częstością w obu grupach, po 10%. Ciężkie infekcje odnotowano u 3 pacjentów w grupie PEG (5%) i jednego w grupie PLC (2%), związane głównie z epidemią COVID-19. Wśród TEAEs kategoryzowanych jako nieciężkie (z częstością  $\geq 5\%$ ), istotnie statystycznie częściej odnotowywano niedokrwistość (0% vs 7%), osłabienie (0% vs 7%), zawroty głowy (0% vs 10%), białkomocz (0% vs 7%) oraz trądzik (0% vs 7%) w grupie PLC + SoC. W przypadku innych TEAEs wyniki były nieistotne statystycznie. W toku badania wystąpił jeden zgon w grupie PEG + SoC, ale przyczyną śmierci było zapalenie płuc wywołane przez COVID-19.

W randomizowanym okresie badania (26 tyg.) nie wystąpiły poważne zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe, w tym zakażenia meningokokowe. Nie odnotowano też odrzucenia ani utraty przeszczepionej nerki. Należy jednak podkreślić, że pacjenci po transplantacji stanowili tylko 9 ze 124 uczestników, dlatego dane dotyczące bezpieczeństwa w tej populacji są bardzo ograniczone.

W podgrupie pacjentów w wieku 12-17 lat (Vivarelli 2026) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEG + SoC a PLC + SoC w zakresie częstości występowania TEAEs w 26 tyg. obserwacji, w tym zdarzeń ciężkich, związanych z leczeniem oraz wybranych zakażeń. Ze względu na niewielką liczebność podgrupy i małą liczbę zdarzeń wyniki obciążone są znaczną niepewnością, jednak dostępne dane nie wskazują na pogorszenie profilu bezpieczeństwa PEG względem PLC.

Dane z 52-tyg. obserwacji (Fakhouri 2025a) nie wskazywały na pojawienie się nowych sygnałów bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem PEG. W fazie przedłużonej nie odnotowano zgonów ani utraty przeszczepu, chociaż w grupie leczonej wcześniej PEG pojawił się przypadek odrzucenia przeszczepu u jednej osoby. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu analizowanych grupach, a częstość ciężkich i nieciężkich TEAEs oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia lub wstrzymania dawkowania była porównywalna. W grupie kontynuującej leczenie PEG odsetek TEAEs związanych z leczeniem był niższy niż w pierwszych 26 tyg. leczenia (ok. 16%). W trakcie fazy przedłużonej zgłoszono 4 zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe, w tym jeden ciężki przypadek pneumokokowego zapalenia płuc.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1.3 i 5.1.4.

**Tabela 8. Zestawienie punktów końcowych dot. profilu bezpieczeństwa: PEG+SoC vs PLC+SoC wg RCT VALIANT**

| Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa                                                                      | PEG + SoC, n=63 | PLC+SoC n=61 | Wynik porównania                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                        | n (%)           | n (%)        | RR [95% CI] <sup>a</sup> , p <sup>b</sup> |
| <b>okres obserwacji: 26 tyg.</b>                                                                                       |                 |              |                                           |
| <b>TEAEs ogółem</b>                                                                                                    | 53 (84)         | 57 (93)      | 0,90 [0,78; 1,02]                         |
| <b>ciężkie TEAEs</b>                                                                                                   | 6 (10)          | 6 (10)       | 0,97 [0,35; 2,71]                         |
| <b>poważne TEAEs</b>                                                                                                   | 3 (5)           | 4 (7)        | 0,73 [0,19; 2,80]                         |
| <b>ciężkie infekcje</b>                                                                                                | 3 (5)           | 1 (2)        | 2,90 [0,43; 20,01]                        |
| <b>TEAEs związane z leczeniem</b>                                                                                      | 25 (40)         | 26 (43)      | 0,93 [0,61; 1,42]                         |
| <b>TEAEs prowadzące do zgonu / zgon</b>                                                                                | 1 (2)           | 0 (0)        | Peto OR=7,16 [0,14; 360,93]               |
| <b>TEAEs prowadzące do przerwania leczenia</b>                                                                         | 1 (2)           | 1 (2)        | 0,97 [0,10; 9,16]                         |
| <b>odrzucenie przeszczepu</b>                                                                                          | 0 (0)           | 0 (0)        | -                                         |
| <b>utrata przeszczepu</b>                                                                                              | 0 (0)           | 0 (0)        | -                                         |
| <b>nieciężkie TEAEs, występujące z częstością <math>\geq 5\%</math> w którejkolwiek z grup (do 26 tyg. obserwacji)</b> |                 |              |                                           |
| <b>niedokrwistość</b>                                                                                                  | 0 (0)           | 4 (7)        | Peto OR=0,12 [0,02; 0,91], p<0,05         |
| <b>ból brzucha</b>                                                                                                     | 4 (6)           | 4 (7)        | 0,97 [0,28; 3,40]                         |



| Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa        | PEG + SoC, n=63            | PLC+SoC n=61                | Wynik porównania                             |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|
|                                                          | n (%)                      | n (%)                       | RR [95% CI] <sup>a</sup> , p <sup>b</sup>    |
| biegunka                                                 | 2 (3)                      | 7 (11)                      | 3,39 [0,84; 14,02]                           |
| nudności                                                 | 6 (10)                     | 4 (7)                       | 1,45 [0,46; 4,61]                            |
| wymioty                                                  | 5 (8)                      | 9 (15)                      | 0,54 [0,20; 1,44]                            |
| osłabienie                                               | 0 (0)                      | 4 (7)                       | <b>Peto OR=0,12 [0,02; 0,91], p&lt;0,05]</b> |
| zmęczenie                                                | 4 (6)                      | 1 (2)                       | 3,87 [0,60; 25,43]                           |
| rumień w miejscu infuzji                                 | 4 (6)                      | 1 (2)                       | 3,87 [0,60; 25,43]                           |
| ból w miejscu infuzji                                    | 1 (2)                      | 4 (7)                       | 0,24 [0,04; 1,56]                            |
| ból w miejscu iniekcji                                   | 2 (3)                      | 5 (8)                       | 0,39 [0,09; 1,66]                            |
| obrzęk w miejscu iniekcji                                | 2 (3)                      | 7 (12)                      | 0,28 [0,07; 1,12]                            |
| obrzęk                                                   | 3 (5)                      | 5 (8)                       | 0,58 [0,16; 2,11]                            |
| gorączka                                                 | 12 (19)                    | 7 (12)                      | 1,66 [0,72; 3,87]                            |
| COVID-19                                                 | 2 (3)                      | 4 (7)                       | 0,48 [0,11; 2,18]                            |
| grypa                                                    | 6 (10)                     | 2 (5)                       | 2,90 [0,70; 12,30]                           |
| zapalenie jamy nosowej i gardła                          | 11 (18)                    | 7 (12)                      | 1,52 [0,65; 3,60]                            |
| infekcja górnych dróg oddechowych                        | 4 (6)                      | 5 (8)                       | 0,77 [0,23; 2,55]                            |
| uraz                                                     | 4 (6)                      | 1 (2)                       | 3,87 [0,60; 25,43]                           |
| zawroty głowy                                            | 0 (0)                      | 6 (10)                      | <b>Peto OR=0,12 [0,02; 0,62], p&lt;0,05</b>  |
| ból głowy                                                | 8 (13)                     | 11 (18)                     | 0,70 [0,31; 1,59]                            |
| białkomocz                                               | 0 (0)                      | 4 (7)                       | <b>Peto OR=0,12 [0,02; 0,91], p&lt;0,05</b>  |
| kaszel                                                   | 6 (10)                     | 1 (2)                       | 5,81 [0,96; 36,26]                           |
| trądzik                                                  | 0 (0)                      | 4 (7)                       | <b>Peto OR=0,12 [0,02; 0,91], p&lt;0,05</b>  |
| nadciśnienie                                             | 3 (5)                      | 5 (8)                       | 0,58 [0,16; 2,11]                            |
| <b>TEAEs w grupie pacjentów pediatrycznych 12-17 lat</b> |                            |                             |                                              |
|                                                          | PEG + SoC, n=28            | PLC+SoC n=27                |                                              |
| TEAEs ogółem                                             | 23 (82)                    | 26 (96)                     | 0,85 [0,71; 1,03] <sup>c</sup>               |
| TEAEs związane z leczeniem                               | 13 (46)                    | 11 (41)                     | 1,14 [0,62; 2,09] <sup>c</sup>               |
| ciężkie TEAEs                                            | 3 (11)                     | 3 (11)                      | 0,96 [0,21; 4,37] <sup>c</sup>               |
| TEAEs prowadzące do przerwania leczenia                  | 0 (0)                      | 1 (4)                       | -                                            |
| TEAEs prowadzące do zgonu / zgon                         | 0 (0)                      | 0 (0)                       | -                                            |
| zakażenia                                                | 13 (46)                    | 13 (48)                     | 0,97 [0,55; 1,70]                            |
| gorączka                                                 | 7 (25)                     | 6 (22)                      | 1,13 [0,45; 2,82]                            |
| zapalenie jamy nosowej i gardła                          | 7 (25)                     | 4 (15)                      | 1,69 [0,57; 5,05]                            |
| <b>okres obserwacji: 52 tyg.</b>                         |                            |                             |                                              |
|                                                          | Kontynuacja PEG +SoC, n=61 | PLC + SoC → PEG + SoC, n=57 |                                              |
| TEAEs ogółem                                             | 47 (77)                    | 42 (35)                     | -                                            |
| ciężkie TEAEs                                            | 6 (10)                     | 4 (7)                       | -                                            |
| TEAEs związane z leczeniem                               | 10 (16)                    | 19 (33)                     | -                                            |
| TEAEs związane z reakcjami z infuzją                     | 6 (10)                     | 12 (21)                     | -                                            |
| TEAEs prowadzące do zgonu / zgon                         | 0 (0)                      | 0 (0)                       | -                                            |
| TEAEs prowadzące do przerwania leczenia                  | 2 (3)                      | 2 (3)                       | -                                            |
| TEAEs prowadzące do wstrzymania dawkowania               | 7 (12)                     | 6 (11)                      | -                                            |
| odrzućcie przeszczepu                                    | 1 (2)                      | 0 (0)                       | -                                            |
| utrata przeszczepu                                       | 0 (0)                      | 0 (0)                       | -                                            |

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie Fakhouri 2025, Fakhouri 2025a, Vivarelli 2026. Przyjęto RR, jeśli nie wskazano inaczej.

b) Wartość p wskazywano jedynie w wyniku istotnym statystycznie. Dla wyników nieistotnych: p > 0,05.

c) Obliczenia własne RR [95%CI] analityków Agencji wg danych Vivarelli 2026. Wartości p>0,05.

CI, przedział ufności; OR, iloraz szans; RR, ryzyko względne; TEAEs, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

#### 4.2.2.2. RCT NOBLE

Wyniki RCT NOBLE wskazywały, że **PEG był ogólnie dobrze tolerowany**. Większość zgłaszanych TEAEs miała charakter łagodny lub umiarkowany, nie odnotowano zgonów, przypadków trwałego przerwania leczenia ani utraty przeszczepu. W grupie PEG + SoC częściej obserwowano jednak ciężkie TEAEs (50% vs 0%), natomiast nie uznano ich za związane z leczeniem.

**Zdarzenia uznane przez badacza za potencjalnie związane z leczeniem wystąpiły u 3 pacjentów (30%) otrzymujących PEG + SoC, natomiast nie odnotowano ich w grupie SoC.** Do zdarzeń tych należały m.in. neutropenia, biegunka, wysypka i obrzęk w miejscu podania, grypa oraz ostre uszkodzenie nerek. Zakażenia wystąpiły u 2 pacjentów (20%) w grupie PEG + SoC oraz u 2 pacjentów (67%) w grupie SoC. Obejmowały one m.in. COVID-19, grypę, opryszczkę oraz łupież pstry. Wszystkie zakażenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, nie zostały uznane za związane z leczeniem i ustąpiły w trakcie obserwacji.

**W trakcie 12 tyg. obserwacji nie odnotowano utraty przeszczepu nerki ani potwierdzonych epizodów odrzucania przeszczepu.** Nie stwierdzono też zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, stanowiących szczególnie istotne ryzyko podczas terapii ukierunkowanych na układ dopełniacza.

OGólny profil bezpieczeństwa PEG w fazie przedłużonej (ClinicalTrials.gov NCT04572854 dla 52 tyg. obserwacji) **był podobny** do odnotowanego w fazie randomizowanej.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.2.3 i 5.2.4.

#### 4.2.3. Wyniki analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa PEG

Dodatkowych danych dostarcza wieloośrodkowe badanie obserwacyjne **Bassanese 2026** (rzeczywistej praktyki klinicznej) obejmujące 25 pacjentów leczonych PEG poza warunkami badań klinicznych (wykorzystującego dane z rejestru CompCure oraz międzynarodowej ankiety obejmującej ośrodki nefrologiczne z Europy i spoza niej).

Większość pacjentów stanowiły dzieci i młodzi dorośli, a mediana wieku w chwili rozpoczęcia leczenia wynosiła 15 lat. Chorzy byli w dużej mierze oporni na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. Wszyscy pacjenci otrzymywali PEG. Wcześniej większość leczona była inhibitorami układu RAA, GKS i MMF, a część także innymi lekami immunosupresyjnymi. PEG wdrażano po medianie 2,7 roku od rozpoznania choroby. Mediana czasu leczenia wynosiła 13,3 miesiąca, a całkowita ekspozycja 222 pacjento-miesiące.

Wyniki tego badania potwierdzają obserwacje z RCT VALIANT, wskazując na szybką i utrzymującą się redukcję białkomoczu (po 12 mies.: -71% względem wartości wyjściowych), poprawę (wzrost eGFR o 12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po 6 mies.) lub stabilizację (po 12 mies.) funkcji nerek oraz korzystny wpływ na parametry aktywacji dopełniacza. Odsetek remisji białkomoczu zwiększał się wraz z czasem leczenia, a uzyskiwane efekty były obserwowane zarówno u pacjentów z C3G, jak i pierwotnym IC-MPGN. Całkowitą remisję białkomoczu uzyskano u 12% chorych. PEG był dobrze tolerowany. Podczas 222 pacjento-miesięcy ekspozycji odnotowano 2 zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (zapalenie płuc oraz róża skóry). Nie stwierdzono zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono też dane z dostępnych studium/opisów przypadków oraz badań jednoramiennych, które pokrywają się z dotychczasowym wnioskowaniem na podstawie dostępnych RCTs oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane pochodzące z opisów przypadków mają jednak charakter eksploracyjny i służą przede wszystkim do dokumentowania odpowiedzi na leczenie w szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak ciężki przebieg choroby, nawrót po przeszczepieniu nerki, oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne czy występowanie rzadkich zdarzeń niepożądanych. Ze względu na brak grupy kontrolnej, niewielką liczebność oraz ryzyko błędów selekcji ich wartość dowodowa jest ograniczona.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 6 oraz Uzupełnienie danych klinicznych 2026 – rozdz. 4-6.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena ekonomicznej zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Aspaveli (pegcetakoplan, PEG) w leczeniu pacjentów z C3G lub pierwotnym IC-MPGN – w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek związanym z dysregulacją dopełniacza (IC-MPGN) (ICD-10: N03.5, N05.5)”.

##### Technika analityczna

Wnioskodawca wykorzystał technikę analizy użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Porównano stosowanie technologii wnioskowanej – pegcetakoplanu – zgodnie z ChPL, dodanego do leczenia standardowego (SoC/BSC), złożonego z:

- ACEi/ARB (lizynopryl, ramipryl; losartan potasowy);
- leków immunosupresyjnych (azatiopryna, kwas mykofenolowy, MMF, takrolimus);
- GKS ogólnoustrojowych (prednizolon);
- inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyna),

do leczenia z wykorzystaniem wyłącznie przedstawionego SoC. Opisane wyżej SoC uwzględniało leki najczęściej stosowane przez pacjentów biorących udział w RCT VALIANT.

Wielkość dwóch dawek początkowych oraz dawki podtrzymującej PEG dla pacjentów w wieku 12-17 lat jest zależna od masy ciała (m.c.), przy czym pacjenci o m.c.  $\geq 50$  kg są leczeni identycznym schematem jak dorośli, tj. 1080 mg dwa razy w tygodniu, a pozostali – odpowiednio zmniejszonymi dawkami.

##### Populacja docelowa

Obliczenia wykonano dla populacji dorosłych i młodzieży w wieku 12-17 lat z C3G lub IC-MPGN, stosujących PEG w skojarzeniu z RASi (z wyjątkiem przypadków, w których leczenie RASi jest nietolerowane lub przeciwwskazane). Wnioskodawca wskazał, że przedmiotowe wskazanie pokrywa się w pełni ze wskazaniem zarejestrowanym, przy czym w proponowanym programie lekowym przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do leczenia. Charakterystykę populacji wnioskowanej (średni wiek, odsetek mężczyzn, wejściowy rozkład stanów PChN i wartości UPCR) oparto na danych o pacjentach zrekrutowanych do RCT VALIANT.

##### Perspektywa

Oszacowania przeprowadzono z dwóch perspektyw: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Wnioskodawca wskazał jednak, że nie zidentyfikowano kategorii kosztów istotnie różniących, a wyniki dla obu perspektyw są tożsame.

##### Horyzont czasowy

Z uwagi na przewlekły charakter choroby przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy, tj. [ ] lata (średni wiek pacjentów w RCT VALIANT wyniósł ok. 26 lat).

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. Dyskontowanie uwzględniono od pierwszego cyklu analizy.

## Model



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

[redacted]. Definicję choroby stabilnej zaczerpnięto z publikacji Caravaca-Fontán 2020. Założono konieczność rozpoczęcia dializoterapii u wszystkich pacjentów w stadium PChN5 (od drugiego cyklu w tym stadium). Prawdopodobieństwo przeszczepienia nerki oparto na [redacted] a prawdopodobieństwa jego przeżycia – zgodnie z pracą Pruett 2021.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych określono na podstawie publikacji Bellanca 2023 i raportu Public Health England 2018 dotyczących populacji angielskiej oraz Scarborough 2022 i raportu Social Security Administration 2002 przeprowadzonych w USA. Wpływ zaawansowania PChN na ryzyko zdarzeń zdrowotnych i umieralność przyjęto odpowiednio zgodnie z publikacjami Matsushita 2015 i Quist 2025. Jako bazowe ryzyko zgonu uwzględniono dane dla ogólnej populacji polskiej GUS 2024, natomiast ryzyka zgonu z powodu chorób nerek lub zdarzeń sercowo-naczyniowych modelowano na podstawie danych z wyżej

wskazanych raportów. Na podstawie danych z RCT VALIANT przyjęto możliwość przerwania leczenia pegcetakoplanem na poziomie [REDACTED] na cykl oraz przypisano możliwości przerwania leczenia każdą z substancji wchodzącą w skład SoC.

### Uwzględnione koszty

Do modelu włączono następujące kategorie kosztów: interwencji (PEG); komparatora (SoC); diagnostyki w programie lekowym; wydawania PEG w programie lekowym; monitorowania leczenia; świadczeń medycznych udzielanych w poszczególnych stanach zdrowia; leczenia powikłań; opieki końca życia.

Żadna z powyższych kategorii wydatków nie została zidentyfikowana jako istotnie różniąca z perspektywy świadczeniobiorcy. Przyjęto, że badania i procedury opcjonalne zostaną przeprowadzone u 50% pacjentów z populacji docelowej, a także, że [REDACTED]

### Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie danych dotyczących użyteczności oraz danych ekonomicznych dla wnioskowanego wskazania. Zidentyfikowano badanie Cooper 2020, które posłużyło jako źródło do oszacowania wartości użyteczności związanych ze stadiami PChN oraz zmniejszenia użyteczności powodowanego przez dializoterapię. Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów z bardziej zaawansowaną PChN niemożliwe było bezpośrednie wyprowadzenie wartości użyteczności z badania VALIANT. Wagi użyteczności również przyjęto na podstawie ww. źródeł. [REDACTED]

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 9. Wyniki analizy podstawowej w zakresie porównania stosowania PEG + SoC z SoC (perspektywa NFZ)

| Parametr                   | Wariant bez RSS |            | Wariant z RSS |            |
|----------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|
|                            | PEG + SoC       | SoC        | PEG + SoC     | SoC        |
| Efekt [QALY]               | [REDACTED]      | [REDACTED] | [REDACTED]    | [REDACTED] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [REDACTED]      | [REDACTED] | [REDACTED]    | [REDACTED] |
| Koszt leczenia [PLN]       | [REDACTED]      | [REDACTED] | [REDACTED]    | [REDACTED] |
| Koszt inkrementalny [PLN]  | [REDACTED]      | [REDACTED] | [REDACTED]    | [REDACTED] |
| ICUR [PLN/QALY]            | -               | 3 711 391  | [REDACTED]    | [REDACTED] |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEG + SoC w porównaniu z SoC jest droższe – niezależnie od uwzględnienia RSS – oraz wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi.

Wartość ICUR w wariancie bez zastosowanego RSS wyniosła ok. 3,71 mln PLN/QALY [REDACTED]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto (CZN) leku Aspaveli, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej dla porównania z komparatorem jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] dla opakowania zawierającego 1 fiolkę oraz [REDACTED] dla opakowania zawierającego 8 fiolek.

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami wchodzącymi w skład SoC, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości w formie wykresów tornado opcjonalne koszty stanów zdrowia i  $\pm 100\%$  zmianę kosztów świadczeń medycznych, roczny horyzont czasowy (równy czasowi trwania badania), zmiany prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń, progresji i zgonów oraz HR zdarzeń niepożądanych. Dla parametrów, dla których było możliwe określenie zakresu zmienności w scenariuszach alternatywnych przyjęto wartość na poziomie 95% CI.

Do zmiany wnioskowania

nie doszło w żadnym scenariuszu analizy wrażliwości dla CUA.

W analizie probabilistycznej testowano wpływ zmiany (w obrębie zakresu zmienności) wartości wszystkich parametrów poza ceną PEG oraz wysokością stóp dyskontowych.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr                                                                                                                           | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?                                                  | TAK                        | -                            |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                               | TAK                        | -                            |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                             | TAK                        | -                            |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?                                                                    | TAK                        | -                            |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?                                                                | TAK                        | -                            |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?                                                    | TAK                        | -                            |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK                        | -                            |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?                                                                                            | TAK                        | Przyjęto horyzont dożywotni. |

| Parametr                                                                                                                      | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK                        | -                                                                                                                             |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?                                                                     | TAK                        | -                                                                                                                             |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?                                      | TAK                        | -                                                                                                                             |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?                                                                    | TAK                        | Wartości użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikacji Cooper 2020; wykorzystano także dane pochodzące z RCT VALIANT. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?                                                                                       | TAK                        | Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.                                                       |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

#### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

„Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono ograniczoną dostępność dowodów naukowych dotyczących porównania wnioskowanej technologii z komparatorem w długim horyzoncie czasowym (z możliwością uchwycenia wpływu wnioskowanej technologii na twarde punkty końcowe). Niemniej jednak ze względu na charakter analizowanego schorzenia (niska liczebność populacji, brak alternatywnego leczenia) oraz aspekty etyczne (brak narażenia pacjenta na niekorzystny wynik leczenia) bezpośrednie badanie prospektywne porównujące wnioskowaną technologię z brakiem interwencji lub interwencją o niepotwierdzonej skuteczności w długookresowej perspektywie czasowej nie może zostać przeprowadzone.

Do ograniczeń analizy zakwalifikowano również: ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z C3G/IC-MPGN umożliwiających wiarygodne modelowanie (konsekwencje zdrowotne stanów C3G/IC-MPGN w długookresowej perspektywie czasowej; wagi użyteczności pacjentów z C3G/IC-MPGN z Polski; koszt analizowanych stanów klinicznych w warunkach polskich), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą”.

#### Ograniczenia analizy według analityków Agencji

Przedstawiony model zasadniczo odnosi się do praktyki klinicznej rynku brytyjskiego. Pomimo dostosowania części parametrów oraz kosztów do warunków polskich, model nie pozwala na pełne odzwierciedlenie sytuacji pacjentów w Polsce. Nie uwzględniono m.in. najnowszych krajowych danych dot. leczenia nerkozastępczego, opublikowanych przez Dębską-Ślizień 2025.

W dokumencie AE oraz arkuszu kalkulacyjnym przedstawiono dwie wersje graficznego przedstawienia struktury zastosowanego modelu,

Potencjalnym źródłem rozbieżności może być stosowanie w praktyce klinicznej

, zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Caravaca-Fontán 2020.

Przedstawiony dla wyników analizy wrażliwości wykaz scenariuszy o wynikach najbardziej odbiegających od analizy podstawowej nie odpowiada w pełni informacjom zawartym w arkuszu kalkulacyjnym – w niniejszej AWA przedstawiono wyniki zamieszczone w modelu obliczeniowym.

W odpowiedzi na uwagi Agencji dot. niespełnienia wymagań minimalnych zawarte w piśmie nr OTAP.4131.8.2026 z dnia 30 lipca 2026 r. wnioskodawca uwzględnił prośby o zaktualizowanie kosztów leków i świadczeń



medycznych zgodnie z najnowszymi obwieszczeniami oraz zastosowanie kosztów właściwych produktów przeznaczonych do rozliczania biopsji nerki. Nie uzupełniono jednak obliczeń o koszty [REDACTED]

[REDACTED]. Wnioskodawca nie uwzględnił także możliwości modyfikacji ww. parametru tak, aby wykorzystać dane wyłącznie dla [REDACTED]. Zgodnie z argumentacją wnioskodawcy opisane powyżej podejście stanowi uproszczenie niewpływające istotnie na wyniki analizy, a wpływ włączenia kosztów wszystkich substancji stanowiących SoC był testowany w scenariuszu 15. i 16. deterministycznej analizy wrażliwości.

Analitycy Agencji zauważają, że pomimo wprowadzenia aktualizacji do materiałów analitycznych przedstawione oszacowania dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego RSS nadal budzą zastrzeżenia co do ich poprawności. [REDACTED]

Pomimo zadeklarowania uwzględnienia kosztu procedury Y90 „Badanie histopatologiczne” w koszcie biopsji nerki, w arkuszu kalkulacyjnym nie doliczono odpowiedniej kwoty badania biopsji.

Wniosek dotyczy dwóch prezentacji leku: opakowań zawierających 1 i 8 fiolek leku o takiej samej objętości roztworu i zawartości PEG. [REDACTED]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali RSS obowiązujący dla wnioskowanego preparatu Aspaveli (pegcetakoplan) refundowanego w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”. Sprawdzili także mechanizmy podziału ryzyka obowiązujące dla produktów leczniczych wchodzących w skład komparatora. [REDACTED]

Różnice w przedstawionych mechanizmach wynikają ze specyfiki obu chorób leczonych PEG.

Analitycy Agencji sprawdzili stosowanie RSS dla substancji leczniczych stanowiących składowe komparatora. Z uwagi na brak możliwości oraz spodziewany niewielki wpływ na ostateczne wyniki oszacowań odstępiono od uwzględniania tego mechanizmu w obliczeniach własnych. Zidentyfikowane przez wnioskodawcę

W obliczeniach własnych analitycy Agencji uwzględnili:

- masę ciała pacjentów obliczoną na podstawie średniego BMI pacjentów z RCT VALIANT (przy założeniu średniego wzrostu 1,73 m – );
- liczba sprzedanych opakowań wszystkich preparatów uwzględnionych jako składowe SoC zgodnie z raportem refundacyjnym NFZ za styczeń-maj 2026 r.;
- koszty preparatów prednizonu na podstawie raportu refundacyjnego NFZ za styczeń-maj 2026 r. oraz Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. (udziały prednizonu i prednizolonu w grupie kortykosteroidów ważone odsetkami z RCT VALIANT);
- wykluczenie z obliczeń preparatów dapagliflozyny nieobjętych refundacją w PChN;
- założenie, że 100% pacjentów przyjmuje leki RASi, także przy stosowaniu PEG, a 40% – leki immunosupresyjne z GKS (zgodnie ze wskazaniem ankietowanych ekspertek klinicznych);
- zaczerpnięte z publikacji Dębska-Ślizień 2025 dane dla populacji polskiej: odsetki pacjentów korzystających z dializy otrzewnowej i hemodializy; odsetek pacjentów w schyłkowej fazie niewydolności nerek wywołanej kłębuszkowym zapaleniem nerek; odsetek pacjentów dializowanych, którzy przeszli transplantację nerki;
- (zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego podawanie PEG może, ale nie musi być kontynuowane w warunkach domowych);
- założenie 100% odsetka wykonania badań genetycznych – zgodnie z proponowanym programem lekowym należy je wykonać w ciągu 6 mies. od włączenia leczenia, które można rozpocząć w oczekiwaniu na wynik;
- założenie 80% odsetka pacjentów wymagających przeprowadzenia biopsji nerki przy kwalifikacji do programu lekowego (na podstawie opinii KK w dz. nefrologii – prof. Krajewskiej);
- koszt biopsji nerki jako średni koszt procedur 55.231 „Przezskórna (igłowa) biopsja nerki” oraz 55.24 „Otwarta biopsja nerki” z doliczonym średnim kosztem produktu Y90 „Badanie histopatologiczne”;
- odsetek pacjentów, u których występuje odrzucenie przeszczepu za pracą Ruiz-Cabello 2026.

Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej w zakresie porównania stosowania PEG + SoC z SoC, obliczenia własne Agencji (perspektywa NFZ)

| parametr                   | wariant bez RSS |     | wariant z RSS |     |
|----------------------------|-----------------|-----|---------------|-----|
|                            | PEG + SoC       | SoC | PEG + SoC     | SoC |
| efekt [QALY]               |                 |     |               |     |
| efekt inkrementalny [QALY] |                 |     |               |     |
| koszt leczenia [PLN]       |                 |     |               |     |
| koszt inkrementalny [PLN]  |                 |     |               |     |
| ICUR [PLN/QALY]            |                 |     |               |     |

Wprowadzenie opisanych zmian nie wpłynęło na końcowe wnioski z analizy. W porównaniu z wynikami wnioskodawcy uzyskano

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Perspektywa

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego z RSS i bez RSS. Proponowany sposób refundacji w ramach programu lekowego nie uwzględnia współpłacenia pacjenta. W analizie wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i pacjentów, która uwzględnia koszt pełnopłatnych leków oraz dopłatę pacjenta do cen leków refundowanych.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, co jest spójne z okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej. Przyjęty horyzont wymaga ostrożności interpretacyjnej, ponieważ prognozowana liczba pacjentów leczonych w programie lekowym istotnie rośnie między I a II rokiem. Tym samym może być on niewystarczający do wystąpienia stabilizacji liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią, w przypadku podjęcia decyzji o refundacji.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci w wieku od 12 lat i starsi z C3G lub pierwotnym IC-MPGN. Przedstawiono wieloetapowe oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne ograniczone poprzez parametry dotyczące kwalifikacji do projektu programu lekowego dołączonego do wniosku. Kluczowe parametry zostały oparte na opiniach ekspertów lub przyjęte arbitralnie.

Oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych [redacted] zdiagnozowanych chorych na C3G lub IC-MPGN w wariancie podstawowym analizy. [redacted]

##### Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji PEG i stosowanie w całej populacji SoC/BSC. W scenariuszu nowym przyjęto stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego. W wariancie podstawowym założenia dotyczące udziału w rynku wynikają z prognozowanego tempa kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, tj. [redacted] docelowej liczby pacjentów w I roku refundacji. Przyjęto zakres od [redacted] w wariancie minimalnym oraz [redacted] w wariancie maksymalnym, [redacted].

Jest to parametr istotny, ponieważ determinuje liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie i liczbę zrefundowanych fiolek.

##### Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wartości parametrów modelu ekonomicznego w tym koszty i zużycie zasobów na cykle 3-miesięczne. Model obejmuje wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości.

##### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej uwzględniono koszty związane przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; tj. bezpośrednie koszty medyczne. Uwzględniono koszt leku Aspaveli, koszt programu lekowego, koszty opieki standardowej i pozostałe koszty zależne od przebiegu choroby. Dominującą składową kosztu inkrementalnego jest koszt wnioskowanej technologii.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja                                                          | I rok<br>(zakres min/max) | II rok<br>(zakres min/max) |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| pacjenci zgodni z zarejestrowanym wskazaniem                       |                           |                            |
| pacjenci kwalifikujący się do leczenia w ramach programu lekowego  |                           |                            |
| pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana |                           |                            |
| pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym     |                           |                            |

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa płatnika publicznego (wariant podstawowy) – oszacowania wnioskodawcy [PLN]

| Kategoria kosztów                         | Perspektywa NFZ<br>(z RSS) |        | Perspektywa NFZ<br>(bez RSS) |             |
|-------------------------------------------|----------------------------|--------|------------------------------|-------------|
|                                           | I rok                      | II rok | I rok                        | II rok      |
| <b>Scenariusz istniejący</b>              |                            |        |                              |             |
| wnioskowany lek                           |                            |        |                              |             |
| koszty programu lekowego, BSC, pozostałe: |                            |        |                              |             |
| koszty sumaryczne                         |                            |        |                              |             |
| <b>Scenariusz nowy</b>                    |                            |        |                              |             |
| wnioskowany lek                           |                            |        |                              |             |
| koszty programu lekowego, BSC, pozostałe: |                            |        |                              |             |
| koszty sumaryczne                         |                            |        |                              |             |
| <b>Koszty inkrementalne</b>               |                            |        |                              |             |
| wnioskowany lek                           |                            |        |                              |             |
| koszty programu lekowego, BSC, pozostałe: |                            |        |                              |             |
| koszty sumaryczne                         |                            |        | 73 641 801                   | 263 641 896 |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli w wariantcie podstawowym spowoduje w perspektywie płatnika publicznego wzrost wydatków o 73,6 mln PLN w I roku i 263,6 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji.

Perspektywa wspólna została ujęta w analizie wrażliwości. Wyniki pozostają zbliżone do perspektywy NFZ i nie zmieniają kierunku wnioskowania.

#### Minimalny/maksymalny wariant analizy podstawowej

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego, w wariantach minimalnym oraz maksymalnym, zestawione z wynikami analizy podstawowej, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet (perspektywa płatnika publicznego) – wariant podstawowy i warianty skrajne [PLN]**

| Wariant    | Perspektywa NFZ (z RSS) |        | Perspektywa NFZ (bez RSS) |             |
|------------|-------------------------|--------|---------------------------|-------------|
|            | I rok                   | II rok | I rok                     | II rok      |
| minimalny  |                         |        |                           |             |
| podstawowy |                         |        | 73 641 801                | 263 641 896 |
| maksymalny |                         |        |                           |             |

W wariantcie minimalnym z RSS dodatkowe wydatki NFZ oszacowano na w I roku i w II roku. W wariantcie maksymalnym wyniosły one odpowiednio . Zakres niepewności wynika głównie z przyjętych założeń epidemiologicznych.

Szczegóły obliczeń dla wariantów skrajnych przeprowadzonych z perspektywy NFZ przedstawiono w rozdziale 3.2 BIA wnioskodawcy.

**Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowanie liczby zrefundowanych fiolek**

| Scenariusz    | Rok 1 | Rok 2 |
|---------------|-------|-------|
| Minimalny     |       |       |
| Prawdopodobny |       |       |
| Maksymalny    |       |       |

### 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w analizie wrażliwości w 86 scenariuszach testował alternatywne wartości parametrów oraz ich wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet. Zakres zmienności wyników analizy wrażliwości wynosi względem analizy podstawowej.

Najwyższy wpływ na wynik miały założenia dotyczące:

Pozostałe parametry - zmiany wyników nieprzekraczające +/-1%.

Szczegółowy opis scenariuszy analizy wrażliwości oraz wyniki analizy przedstawiono w rozdziałach 2.9 i 3.3 BIA wnioskodawcy.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 16. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

| Parametr                                                                                                                                     | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | ?                          | Przedstawiono wieloetapową ścieżkę estymacji populacji, ale kluczowe parametry są obarczone znaczną niepewnością. Dotyczy to zwłaszcza danych epidemiologicznych, założeń i opinii ekspertów, na podstawie których dokonano oszacowań. Przyjęte założenia są związane z dużą zmiennością liczebności – komentarz analityków Agencji w rozdziale 6.3.1.. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?                                                                                          | TAK/?                      | Przyjęto 2-letni horyzont zgodny z okresem decyzji refundacyjnej. Jednocześnie liczba pacjentów pod koniec roku istotnie rośnie między I a II rokiem. Tym samym stabilizacja rynku nie została jednoznacznie wykazana w przyjętym horyzoncie czasu.                                                                                                     |

| Parametr                                                                                                                                                                                                                         | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?                                                                                                                                             | ?                          | Opisano tempo wykorzystania wnioskowanej technologii i warianty skrajne, ale przyjęte oszacowania opierają się głównie na założeniach i opinii eksperckiej. W chorobie rzadkiej uzasadnienie pozostaje istotnie niepewne.                                                                                          |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?                                                                                                                 | nd                         | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?                                                                                                                       | NIE                        | Oszacowania dotyczące zużycia zasobów medycznych (fiolek wnioskowanej technologii) są wyższe niż suma zadeklarowanych rocznych wielkości dostaw w przeliczeniu na fiołki, zarówno w I jak i II roku refundacji. Zadeklarowane wielkości dostaw niezgodne z wymogiem zawartym w art. 25 pkt. 4 ustawy o refundacji. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?                                                                                                                                                                           | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

#### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

Najważniejsze ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę obejmują:

- brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących C3G oraz IC-MPGN w Polsce;
- oszacowanie populacji na podstawie przybliżonych wskaźników epidemiologicznych, łączenia danych międzynarodowych oraz polskich, założeń oraz opinii ekspertów klinicznych;
- część danych kosztowych i klinicznych pochodzi z analizy ekonomicznej, tym samym ograniczenia analizy ekonomicznej wpływają na ograniczenia analizy wpływu na budżet.

#### Komentarz analityków Agencji

Oszacowanie liczebności populacji, rozkładu wieku i tempa włączania pacjentów do programu lekowego stanowi główne źródło niepewności analizy. Wynik BIA jest w dużej mierze zależny od liczby pacjentów i liczby fiolek, a analiza wrażliwości potwierdza, że alternatywne podejścia do liczebności mogą zmieniać rezultat od [ ] względem analizy podstawowej.

Istotny poziom niepewności wprowadza zastosowanie arbitralnie przyjętego parametru [ ]

[ ] Wnioskodawca wprost przyznaje, że jest to przybliżony odsetek pacjentów. Walidacja polega głównie na porównaniu wyników [ ].

### 6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca szeroko przetestował parametry mogące mieć wpływ na wynik analizy wpływu na budżet. Kierunek wnioskowania jest stabilny, ponieważ we wszystkich wariantach występuje wzrost wydatków publicznego płatnika. Skala tego wzrostu jest jednak bardzo niepewna, przede wszystkim ze względu na liczebność populacji docelowej oraz tempo kwalifikacji do programu lekowego. Analitycy Agencji odstąpili od obliczeń własnych.



## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii Konsultant Krajowej w dziedzinie nefrologii, prof. Magdaleny Krajewskiej, wykonywanie badań genetycznych nie powinno stanowić warunku kwalifikacji do leczenia, ponieważ ograniczona dostępność laboratoriów wykonujących tego typu diagnostykę oraz długi czas oczekiwania na wyniki mogą prowadzić do nieuzasadnionego opóźnienia wdrożenia terapii. Ekspertka wskazuje również, że ocena skuteczności leczenia oparta na redukcji białkomoczu (UPCR) względem wartości wyjściowej i/lub stabilizacji bądź poprawie eGFR jest wystarczająca i adekwatna klinicznie. Ze względu na znaczną heterogenność przebiegu C3G i pierwotnego IC-MPGN określenie jednej docelowej wartości UPCR dla wszystkich pacjentów mogłoby być trudne do uzasadnienia.

Odmienne stanowisko w zakresie monitorowania skuteczności leczenia przedstawiły prof. Danuta Zwolińska, Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii dziecięcej, oraz prof. Magdalena Durlik, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii. W ich ocenie zasadnym byłoby doprecyzowanie kryteriów skuteczności poprzez określenie minimalnego progu redukcji białkomoczu, np. o co najmniej 25%. Prof. Zwolińska podkreśla, że bez takiego doprecyzowania nawet niewielkie, klinicznie nieistotne zmniejszenie proteinurii mogłoby zostać uznane za spełnienie kryterium skuteczności. Zwraca również uwagę, że podobne podejście zastosowano w badaniu VALIANT, gdzie jednym z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych była redukcja UPCR o co najmniej 50%.

Prof. Durlik wskazuje ponadto na konieczność precyzyjnego rozróżnienia pomiędzy oceną dobowego białkomoczu a oceną wskaźnika UPCR, który wyznaczany jest na podstawie pojedynczej próbki moczu i nie wymaga przeprowadzania dobowej zbiórki. W związku z tym proponuje doprecyzowanie zapisów programu dotyczących badań wykonywanych przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia. Jednocześnie zwraca uwagę na ograniczoną dostępność badań aktywności składowych dopełniacza oraz badań genetycznych, wskazując, że diagnostyka ta powinna być realizowana w wyspecjalizowanych ośrodkach referencyjnych.

### Komentarz analityków Agencji

Dostępne wytyczne kliniczne i dokumenty regulacyjne uznają redukcję białkomoczu za klinicznie istotny marker skuteczności leczenia i czynnik prognostyczny dalszego przebiegu przewlekłej choroby nerek. Jednocześnie nie zidentyfikowano rekomendacji EMA ani FDA wskazujących konkretną minimalną wartość redukcji UPCR, która powinna być stosowana jako kryterium kontynuacji leczenia w C3G lub pierwotnym IC-MPGN. W badaniu rejestracyjnym VALIANT jednym z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych była redukcja UPCR o  $\geq 50\%$  w połączeniu ze stabilizacją funkcji nerek, co może stanowić punkt odniesienia przy definiowaniu kryteriów oceny skuteczności terapii.

Należy zauważyć, że w dostępnych rekomendacjach refundacyjnych nie zidentyfikowano jednolitego progu redukcji UPCR wymaganego do kontynuacji leczenia PEG. W rekomendacji CDA-AMC utrzymującą się odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako redukcję białkomoczu lub UPCR przy nie większym niż 15% spadku eGFR, bez wskazywania minimalnej wielkości redukcji. Jednocześnie eksperci G-BA podkreślili znaczenie łącznej oceny białkomoczu i funkcji nerek, wskazując na ograniczenia interpretacyjne związane z wykorzystaniem wyłącznie pojedynczego parametru laboratoryjnego. Dostępne dane nie pozwalają jednoznacznie wskazać optymalnego progu procentowej redukcji UPCR, który powinien stanowić warunek kontynuacji leczenia.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Aspaveli (pegcetakoplan) we wskazaniu leczenia pacjentów z glomerulopatią C3 (C3G) lub pierwotnym błoniasto-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek związanym z dysregulacją dopełniacza (IC-MPGN), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Hiszpania – <https://www.sanidad.gob.es/>
- Norwegia – <https://www.nyemotoder.no/>
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.08.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Aspaveli*, *pegcetacoplan*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów, tj. warunkowo pozytywne: kanadyjską rekomendację CDA-AMC 2026 i hiszpańską CIPM 2026, wstępną negatywną rekomendację angielską NICE 2026 oraz dwa dokumenty G-Ba 2026 (dla każdego przedmiotowego wskazania) dot. prawdopodobnej dodatkowej korzyści klinicznej pegcetakoplanu o niemożliwej do oszacowania wielkości. Ocena wnioskowanego leku jest w toku w duńskiej instytucji HTA Medicinrådet (spodziewana data wydania rekomendacji: 2 września 2026 r.) oraz norweskiej Nye Metoder (prace zostaną wznowione po otrzymaniu od wnioskowany niezbędnej dokumentacji).

Warunkowo pozytywne rekomendacje uzasadniono wykazaną przewagą pegcetakoplanu nad placebo pod względem redukcji białkomoczu i prawdopodobnym wpływem na spowolnienie tempa utraty funkcji nerek oraz brakiem różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa. Finansowanie pegcetakoplanu uzależniono od obniżenia ceny leku i zawężenia populacji docelowej. Negatywną wstępną rekomendację NICE 2026 wydano z uwagi na zbyt wysoki stosunek kosztów do skuteczności oraz niepewność przedstawionej analizy ekonomicznej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 17. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Aspaveli (pegcetakoplan)**

| Organizacja, rok             | Wskazanie                                                             | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CDA-AMC 2026 (Kanada)</b> | leczenie pierwotnej C3G lub IC-MPGN u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat | <p><b><u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u></b></p> <p><i>Rekomendacja dotyczy produktu o nazwie handlowej Empaveli.</i></p> <p>CDA-AMC <b>rekomenduje refundację pegcetakoplanu</b> w leczeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN w wieku powyżej 12 lat wyłącznie <b>pod warunkiem obniżenia ceny leku</b> oraz po spełnieniu przedstawionych poniżej kryteriów.</p> <p><u>Ustalone przez CDA-AMC warunki refundacji pegcetakoplanu we wnioskowanym wskazaniu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoczęcie leczenia pegcetakoplanem pacjentów z pierwotną C3G lub IC-MPGN jest możliwe po jednoczesnym spełnieniu poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>o wiek od 12 lat, z historią przeszczepienia nerki lub bez,</li> <li>o potwierdzenie diagnozy C3G/IC-MPGN oparte na biopsji nerki,</li> <li>o eGFR <math>\geq 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,</li> <li>o proteinuria <math>\geq 1</math> g/dzień wykazana w dobowej zbiorce moczu lub w próbce pobranej w dowolnym momencie i/lub UPCR <math>\geq 1</math> g/g w przynajmniej dwóch próbkach pierwszego porannego moczu.</li> </ul> </li> <li>• Leczenie pegcetakoplanem jest niewskazane u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>o u których zidentyfikowano dowody odrzucenia przeszczepu,</li> <li>o z diagnozą wtórnej C3G/IC-MPGN,</li> </ul> </li> </ul> |

| Organizacja, rok    | Wskazanie                                                                                                                                | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>o z wykazaną w biopsji nerki &gt;50% globalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych lub zwłóknieniem śródmiąższowym.</li> <li>• Okres obowiązywania początkowej decyzji refundacyjnej wynosi 6 miesięcy.</li> <li>• Przedłużenie refundacji leku dla indywidualnego pacjenta wymaga dostarczenia przez lekarza dowodu na utrzymującą się odpowiedź kliniczną na pegcetakoplan, definiowaną jako jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>o redukcja białkomoczu lub UPCR przy maksymalnie 15% obniżeniu eGFR,</li> <li>o usunięcie złogów C3 w bioptacie pobranym w powtórnej biopsji, jeśli taki jest dostępny.</li> </ul> </li> <li>• Przy kolejnym wydłużeniu decyzji refundacyjnej dla indywidualnego pacjenta musi zostać utrzymana odpowiedź kliniczna uzyskana podczas pierwszego okresu stosowania leku, której istnienie i zakres potwierdza nefrolog prowadzący leczenie.</li> <li>• Ocena odpowiedzi na leczenie w celu przedłużenia refundacji może być przeprowadzana co 12 miesięcy.</li> <li>• Stosowanie pegcetakoplanu musi zostać zlecone przez nefrologa specjalizującego się w glomerulopatiach/nefrologa z doświadczeniem w prowadzeniu pacjentów z C3G lub IC-MPGN/nefrologa po konsultacji ze specjalistą w zakresie glomerulopatii.</li> </ul> <p>Ponadto, oprócz obniżenia ceny pegcetakoplanu, należy określić zasadność ekonomiczną udostępnienia leku w połączeniu z SoC.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Z uwagi na niepewność przedstawionych dowodów, Canadian Drug Expert Committee (CDEC) nie był w stanie oprzeć rekomendacji wyłącznie na wartości klinicznej pegcetakoplanu w porównaniu do właściwego komparatora (placebo + SoC). W związku z tym oceniono, w jakim stopniu wnioskowany lek odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną. CDEC uznał – biorąc pod uwagę rzadkość i ciężkość choroby – że pegcetakoplan zaspokaja tę potrzebę, na co istnieją dowody o wystarczającym stopniu pewności.</p> <p>Wskazano także m.in. na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazanie w RCT VALIANT klinicznie istotnej redukcji proteinurii oraz prawdopodobnie istotnego zwiększenia odsetka pacjentów osiągających złożony punkt końcowy w ramieniu pegcetakoplanu;</li> <li>• prawdopodobny brak istotnej przewagi pegcetakoplanu nad placebo w zakresie jakości życia;</li> <li>• znaczenie wnioskowanego leku jako środka zmniejszającego psychiczne i fizyczne obciążenie chorobą poprzez zachowanie funkcji nerek i wydłużenia czasu do rozpoczęcia dializoterapii;</li> <li>• brak danych dla długiego okresu obserwacji pozwalającego właściwie ocenić wpływ pegcetakoplanu na progresję PChN, jakość życia pacjentów oraz umieralność;</li> <li>• zróżnicowaną pewność dowodów dla punktów końcowych RCT VALIANT według GRADE (wysoka dla proteinurii/UPCR, umiarkowana dla złożonego nerkowego punktu końcowego oraz eGFR, bardzo niska dla częstości występowania poważnych infekcji);</li> <li>• użycie w RCT VALIANT punktów surogatowych (UPCR, eGFR), powszechnie używanych w badaniach dotyczących rzadkich chorób, jednak obarczonych niepewnością co do powiązania ich wyników z rzeczywistą korzyścią kliniczną;</li> <li>• dodatkowe, ograniczone dowody wspierające potencjalną skuteczność pegcetakoplanu u pacjentów z nawrotem C3G/IC-MPGN po przeszczepieniu nerki z badania NOBLE.</li> </ul> <p><i>Data wydania rekomendacji: 9 czerwca 2026 r.</i></p> |
| G-Ba 2026 (Niemcy)* | leczenie C3G u dorosłych i młodzieży w wieku 12-17 lat w połączeniu z RASi, chyba, że to leczenie jest nietolerowane lub przeciwwskazane | <p><b><u>Prawdopodobna dodatkowa korzyść kliniczna o wielkości niemożliwej do oszacowania</u></b></p> <p>G-Ba uznaje, że istnieją przesłanki, iż stosowanie pegcetakoplanu we wnioskowanej populacji wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną, której wielkości (z uwagi na charakter dostarczonych dowodów naukowych) jest niemożliwa do określenia.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Wnioskodawca przedstawił dowody z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy VALIANT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegcetakoplanu u pacjentów z C3G i IC-MPGN. W toku badania odnotowano wystąpienie jednego zgonu w grupie leczonej wnioskowaną technologią – nie wykazano istotnej różnicy między grupami badania. Pierwszorzędownym punktem końcowym była „zmiana w funkcji nerek mierzona białkomoczem”, wyrażana m.in. jako przekształcenie logarytmiczne UPCR w próbce pierwszego porannego moczu po 26 tygodniach badania. Punkt ten obejmuje parametr laboratoryjny, niepowiązany bezpośrednio z objawami choroby. Ekspert G-Ba nie są zgodni co do tego, czy pomiar białkomoczu lub eGFR jest wystarczający jako samodzielny, istotny punkt końcowy; zgadzają się natomiast, że białkomocz w połączeniu z eGFR stanowi istotny parametr do oceny terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich dowodów potwierdzających możliwość</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Organizacja, rok       | Wskazanie                                                                                                                                               | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                                                                                                                         | <p>zastosowania pomiaru białkomoczu jako punktu końcowego istotnego z punktu widzenia pacjenta, w związku z czym ostateczna ocena tego punktu jest niemożliwa, a wyniki w tym zakresie przedstawiono jedynie jako uzupełnienie. Dla punktu końcowego obejmującego wyłącznie białkomocz wykazano istotną statystycznie przewagę pegcetakoplanu nad placebo, takiej różnicy nie wykazano jednak w zakresie eGFR. Nie stwierdzono różnic między grupami także pod względem jakiegokolwiek domeny dotyczącej jakości życia według KDQOL-36 lub poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia. Ryzyko błędu systematycznego opisywanego badania G-Ba ocenił jako wysokie, zwłaszcza ze względu na niepewności związane z różnicami w parametrach klinicznych obecnych w momencie włączenia, na co nakładają się niepewności wynikające z podziału populacji <i>post hoc</i> na dwie grupy, bez uprzedniej stratyfikacji. Wiarygodność przedstawionych danych jest obciążona zastrzeżeniami.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, G-Ba przyjął, że istnieją przesłanki co do istnienia dodatkowej korzyści klinicznej ze stosowania pegcetakoplanu we wnioskowanej populacji, jednak niemożliwej do ilościowego oszacowania w świetle dostarczonych dowodów naukowych.</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: sierpnia 2026 r.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                        | leczenie pierwotnej IC-MPGN u dorosłych i młodzieży w wieku 12-17 lat w połączeniu z RASi, chyba, że to leczenie jest nietolerowane lub przeciwwskazane | <p><b><u>Prawdopodobna dodatkowa korzyść kliniczna o wielkości niemożliwej do oszacowania</u></b></p> <p>G-Ba uznaje, że istnieją przesłanki, iż stosowanie pegcetakoplanu we wnioskowanej populacji wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną, której wielkości (z uwagi na charakter dostarczonych dowodów naukowych) jest niemożliwa do określenia.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Wnioskodawca przedstawił dowody z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy VALIANT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegcetakoplanu u pacjentów z C3G i IC-MPGN. W analizowanej populacji w trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia zgonu. Pierwszorzędnym punktem końcowym była „zmiana w funkcji nerek mierzona białkomoczem”, wyrażana m.in. jako przekształcenie logarytmiczne UPCR w próbce pierwszego porannego moczu po 26 tygodniach badania. Punkt ten obejmuje parametr laboratoryjny, niepowiązany bezpośrednio z objawami choroby. Eksperti G-Ba nie są zgodni co do tego, czy sam pomiar białkomoczu lub eGFR jest wystarczający jako samodzielny, istotny punkt końcowy; zgadzają się natomiast, że białkomocz w połączeniu z eGFR stanowi istotny parametr do oceny terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich dowodów potwierdzających możliwość zastosowania pomiaru białkomoczu lub eGFR jako punktów końcowych istotnych z punktu widzenia pacjenta, w związku z czym ostateczna ocena tych punktów jest niemożliwa, a wyniki w tych zakresach (statystycznie istotna przewaga pegcetakoplanu, brak różnic pod względem eGFR) przedstawiono jedynie jako uzupełnienie. Na podstawie przedłożonych danych nie można ocenić wpływu pegcetakoplanu na jakość życia pacjentów z IC-MPGN. Nie wykazano różnic między pacjentami stosującymi pegcetakoplan i placebo pod względem AEs i SAEs. W analizowanej populacji nie odnotowano zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Ryzyko błędu systematycznego opisywanego badania G-Ba ocenił jako wysokie, zwłaszcza ze względu na niepewności związane z różnicami w parametrach klinicznych obecnych w momencie włączenia, na co nakładają się niepewności wynikające z podziału populacji <i>post hoc</i> na dwie grupy, bez uprzedniej stratyfikacji. Wiarygodność przedstawionych danych jest obciążona zastrzeżeniami.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, G-Ba przyjął, że istnieją przesłanki co do istnienia dodatkowej korzyści klinicznej ze stosowania pegcetakoplanu we wnioskowanej populacji, jednak niemożliwej do ilościowego oszacowania w świetle dostarczonych dowodów naukowych.</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: 6 sierpnia 2026 r.</i></p> |
| CIPM 2026 (Hiszpania)* | leczenie C3G lub IC-MPGN u dorosłych i młodzieży w wieku 12-17 lat, w połączeniu z RASi, chyba że to leczenie jest nietolerowane lub przeciwwskazane    | <p><b><u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u></b></p> <p>CIPM <b>rekomenduje refundację</b> pegcetakoplanu we wnioskowanych wskazaniach <b>wyłącznie</b> dla pacjentów spełniających poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie proteinurii <math>\geq 1</math> g/dzień,</li> <li>wartość eGFR <math>\geq 30</math> ml/min,</li> <li>uprzednie leczenie immunosupresyjne (w tym MMF) trwające 6 miesięcy.</li> </ul> <p>Ponadto, CIPM postanawia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>utrzymać cenę pegcetakoplanu na obecnym poziomie (tj. cenę leku stosowanego w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii),</li> <li>utrzymać przyjętą wcześniej dla pegcetakoplanu zasadę dotyczącą wydawania leku przez apteki szpitalne (bez wcześniejszej autoryzacji) wyłącznie pacjentom niehospitalizowanym,</li> <li>przeprowadzać roczną analizę sprzedaży leku i obowiązujących cen w celu sprawdzenia ich spójności z obowiązującymi prawnie warunkami refundacji, a w razie wykazania niespójności – dokonać korekty cen przez stosowne obniżki,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Organizacja, rok   | Wskazanie                                                  | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>monitorować dostawy leku w dedykowanym systemie komputerowym, zobowiązać laboratoria do zarejestrowania się w nim i przekazywania comiesięcznych raportów.</li> </ul> <p><i>Uzasadnienie</i><br/>CIPM podjął decyzję na podstawie okoliczności wskazanych we właściwej ustawie o refundacji – w przypadku pegcetakoplanu są to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkość, czas trwania i następstwa chorób, do których leczenia wskazany jest oceniany produkt leczniczy,</li> <li>wartość terapeutyczna i społeczna leku oraz jego dodatkowa korzyść kliniczna uwzględniająca efektywność kosztową.</li> </ul> <p><i>Data wydania rekomendacji: 25 marca 2026 r.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| NICE 2026 (Anglia) | leczenie C3G lub IC-MPGN u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat | <p><i>Przedstawiona rekomendacja pochodzi ze wstępnej, upublicznionej wersji dokumentu. Oczekiwana data publikacji pełnej wersji: 14 października 2026 r.</i></p> <p><b><u>Rekomendacja negatywna</u></b><br/>NICE nie rekomenduje refundacji i rutynowego stosowania pegcetakoplanu we wnioskowanym wskazaniu i populacji. Rekomendacja nie wpływa równocześnie na warunki stosowania pegcetakoplanu w innych objętych refundacją wskazaniach.</p> <p><i>Uzasadnienie</i><br/>Dane pochodzące z RCT VALIANT, jego przedłużenia VALE oraz dwóch badań II fazy (NOBLE i DISCOVERY) wskazują, że stosowanie pegcetakoplanu pozwala na redukcję białkomoczu i spowalnia tempo utraty funkcji nerek w porównaniu z placebo. NICE podkreślił, że z badania VALIANT wykluczono osoby w stadium PChN 4 i PChN5, w związku z czym nie dysponuje się danymi dla tej subpopulacji. Stwierdził jednak, że ograniczanie potencjalnej pozytywnej rekomendacji wyłącznie do PChN 1-3 będzie bezzasadne, a do określenia stanu pacjenta we wnioskowanych schorzeniach wykorzystuje się kilka parametrów klinicznych, wobec czego przyjęto, że populacja opisana w rekomendacji będzie tożsama z populacją, dla której dopuszczono stosowanie pegcetakoplanu.</p> <p>NICE wskazał na istotne ograniczenia modelu ekonomicznego wnioskodawcy, przede wszystkim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niedostateczna walidacja przy bardziej złożonej konstrukcji (w porównaniu do innych technologii medycznych przeznaczonych do leczenia chorób nerek);</li> <li>uwzględnienie możliwości przerywania leczenia pegcetakoplanem po osiągnięciu stanu stabilizacji choroby (UPCR <math>&lt; 0,5</math> g/g) oraz prawdopodobieństwa nawrotu choroby zaostrzonego z retrospektywnego badania kohortowego Caravaca-Fontán 2020. NICE podkreślił, że takie wstrzymanie terapii nie było dozwolone w RCT VALIANT, a przyjęcie założenia prowadziło do wykazania mediany czasu stosowania PEG równej 10,6 roku. Wykluczenie z modelu ww. zasady doprowadziło do znaczącego zwiększenia ICER. Ankietowanie przez NICE eksperci wskazali, że decyzja o zaprzestaniu leczenia jest podejmowana po przeprowadzeniu dyskusji z pacjentem i/lub opiekunami, a część pacjentów i lekarzy będzie niechętna do przerywania leczenia z uwagi na brak technologii alternatywnych. Wyłączenie z terapii pacjentów w tak zdefiniowanej chorobie stabilnej jest związane z wieloma istotnymi niepewnościami, ograniczającymi pewność wnioskowania;</li> <li>nieprawidłową konstrukcję modelu pod względem wyliczania korzyści z zaoszczędzonej i przeszczepionej innemu pacjentowi nerki, którą oceniono jako nieprzydatną w procesie podejmowania decyzji refundacyjnej;</li> <li>rozbieżność w długości okresu obserwacji w RCT VALIANT: 26 tyg. dla grupy SoC i 52 tyg. dla grupy PEG;</li> <li>prawdopodobne niedoszacowanie dodatkowych kosztów stosowania PEG (w tym podania leku i kolejnej biopsji nerki).</li> </ul> <p>Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia oraz preferowane przez komisję ekspertów założenia modelowania, NICE uznał, że oszacowany stosunek kosztów do skuteczności jest wyższy od progu efektywnego użycia zasobów narodowego systemu ochrony zdrowia, w związku z czym pegcetakoplan nie powinien być stosowany we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><i>Data wydania wstępnej wersji rekomendacji: 13 marca 2026 r.</i></p> |

\*Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

CDA-AMC, Canada's Drug Agency- L'Agence des médicaments du Canada; CIPM, Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos; C3G, glomerulopatia C3; eGFR, szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; G-Ba, Gemeinsamer Bundesausschuss; IC-MPGN, błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek związane z dysregulacją dopełniacza; KDQOL-36, Kidney Disease Quality of Life Instrument 36; NICE, National Institute for Health Excellence; PChN, przewlekła choroba nerek; PEG, pegcetakoplan; RASi; inhibitory układu renina-angiotensyna; RCT, badanie kliniczne z randomizacją; SoC, opieka standardowa; UPCR, stosunek stężeń białka do kreatyniny w moczu



## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 18. Warunki finansowania leku Aspaveli (pegcetakoplan) ze środków publicznych w UE i EFTA

| Państwo       | Czy jest dostępny w obrocie? | Czy jest refundowany? | Wskazania, w jakich jest refundowany                    | Warunki refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Austria       | TAK                          | TAK                   | nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) 1 & 2L, C3G/IC-MPGN |                    |                              |
| Belgia        | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Bułgaria      | TAK                          | TAK                   | PNH 1&2L                                                |                    |                              |
| Chorwacja     | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Cypr          | NIE                          | ND                    | ND                                                      |                    |                              |
| Czechy        | TAK                          | TAK                   | PNH 1 & 2L, C3G/IC-MPGN                                 |                    |                              |
| Dania         | TAK                          | TAK                   | PNH 1&2L                                                |                    |                              |
| Estonia       | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Finlandia     | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Francja       | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Grecja        | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Hiszpania     | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Holandia      | TAK                          | TAK                   | PNH                                                     |                    |                              |
| Irlandia      | NIE                          | ND                    | ND                                                      |                    |                              |
| Islandia      | TAK                          | TAK                   | PNH 1&2 L, C3G/IC-MPGN                                  |                    |                              |
| Liechtenstein | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Litwa         | NIE                          | ND                    | ND                                                      |                    |                              |
| Luksemburg    | TAK                          | TAK                   | PNH                                                     |                    |                              |
| Łotwa         | NIE                          | ND                    | ND                                                      |                    |                              |
| Malta         | NIE                          | ND                    | ND                                                      |                    |                              |
| Niemcy        | TAK                          | TAK                   | PNH 1&2 L, C3G/IC-MPGN                                  |                    |                              |
| Norwegia      | TAK                          | TAK                   | PNH                                                     |                    |                              |
| Portugalia    | NIE                          | ND                    | ND                                                      |                    |                              |
| Rumunia       | TAK                          | TAK                   | PNH                                                     |                    |                              |
| Słowacja      | NIE                          | ND                    | ND                                                      |                    |                              |
| Słowenia      | TAK                          | TAK                   | PNH 1&2 L, C3G/IC-MPGN                                  |                    |                              |
| Szwajcaria    | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Szwecja       | TAK                          | TAK                   | PNH 1&2L                                                |                    |                              |
| Węgry         | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |
| Włochy        | TAK                          | TAK                   | PNH 2L                                                  |                    |                              |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Aspaveli we wnioskowanym wskazaniu jest refundowany w 5 krajach UE i EFTA (Austria, Czechy, Słowenia, Islandia i Niemcy). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartym instrumencie ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 10. Źródła

### Dokumenty wnioskodawcy

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Analiza kliniczna (AKL)              | Centrum HTA. Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Kraków, luty 2025.                                      |
| Analiza ekonomiczna (AE)             | Centrum HTA. Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza ekonomiczna. Kraków, sierpień 2026.                                                               |
| Analiza problemu decyzyjnego (APD)   | Centrum HTA. Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2025.                                                      |
| Analiza wpływu na budżet (AWB)       | Centrum HTA. Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków, sierpień 2026.                                          |
| Odpowiedź na wym. min. 2026          | Centrum HTA. Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Uzupełnienie wymagań minimalnych. Kraków, sierpień 2026.                                                  |
| Uzupełnienie danych klinicznych 2026 | Centrum HTA. Produkt leczniczy Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu pacjentów z glomerulopatią C3 lub pierwotnym błoniasto-rozplelowym kłębuszkowym zapaleniem nerek z kompleksami immunologicznymi. Uzupełnienie danych klinicznych – aktualizacja przeszukania medycznych baz danych. Kraków, sierpień 2026. |

### Badania pierwotne i wtórne

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | <p>ClinicalTrials.gov ID NCT05067127. Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (VALIANT) <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05067127">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05067127</a> (dostęp 20.08.2026)</p> <p>Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, et al. VALIANT Trial Investigators Group. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. N Engl J Med. 2025;393(22):2210-2220.</p> <p>Vivarelli M, Ariceta G, Borovitz Y, et al. Pegcetacoplan for Adolescents with C3 Glomerulopathy or Primary Immune Complex Membranoproliferative GN: Phase 3 VALIANT Subgroup Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2026. <a href="https://www.ovid.com/jnls/cjasn/fulltext/10.2215/cjn.0000001077~pegcetacoplan-for-adolescents-with-c3-glomerulopathy-or">https://www.ovid.com/jnls/cjasn/fulltext/10.2215/cjn.0000001077~pegcetacoplan-for-adolescents-with-c3-glomerulopathy-or</a> (dostęp 20.08.2026)</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u></p> <p>Nester CM, Fakhouri F. WCN26-6813 PEGCETACOPLAN FOR 52-WEEKS MAINTAINED PROTEINURIA REDUCTION REGARDLESS OF IMMUNOSUPPRESSANT USE OR NEPHROTIC RANGE PROTEINURIA AT BASELINE: VALIANT SUBGROUP ANALYSIS. Kidney International Reports. 2026;11(4).</p> <p>Greenbaum LA, Nester CM, Ariceta G, et al. WCN26-9046 Pegcetacoplan for 52 weeks maintains proteinuria reduction and eGFR stabilization for pediatric patients: phase 3 VALIANT subgroup analysis. Kidney International Reports. 2026;11(4).</p> <p>Hayes W, Greenbaum L, Nester C et al. Pegcetacoplan maintains proteinuria reduction and stable eGFR in pediatric patients over 52 weeks in the phase 3 VALIANT trial. Swiss medical weekly, 2025, 155, 8S-9S</p> <p>[Fakhouri 2025a] Fakhouri F, Ariceta G, Bomback AS et al. 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. <a href="https://scielibrary.sobi.com/pegcetacoplan-c3g-and-primary-idiopathic-ic-mpgn-52-week-results-phase-3-valiant-trial-show">https://scielibrary.sobi.com/pegcetacoplan-c3g-and-primary-idiopathic-ic-mpgn-52-week-results-phase-3-valiant-trial-show</a> (dostęp 20.08.2026)</p> |
| RCT VALIANT    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| RCT NOBLE      | <p>ClinicalTrials.gov ID NCT04572854. Study Assessing the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Post-Transplant Recurrence of C3G or IC-MPGN (NOBLE). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04572854">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04572854</a> (dostęp 20.08.2026)</p> <p>Bomback AS, Daina E, Remuzzi G, Kanellis J, Kavanagh D, et al. Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Kidney Transplant Recipients With Recurrent Complement 3 Glomerulopathy or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. Kidney Int Rep. 2025;10(1):87-98.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Bassanese 2026 | Bassanese G, Weingarten AM, Mancuso MC, Levart TK, Stewart DJ, Alnazzi A, et al. Real-world outcomes of pegcetacoplan treatment in C3 glomerulopathy and primary immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int. 2026;110(3):727-732.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

DISCOVERY. Dixon B, Pickering M, Fakhouri F, et al. Phase 3, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Treatment of C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN). American Society of Nephrology Kidney Week; 2023.

Mancuso MC, Mastrangelo A, Nittoli T, et al. Efficacy of Pegcetacoplan in Children with C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2025;39(Suppl):S221.

Mohamed M, Velez JCQ. A Case of Complete Remission Rapidly Achieved with Pegcetacoplan in Mycophenolate-Prednisone-Resistant C3 Glomerulonephritis. Presented at: ASN Kidney Week 2025; 2025.

Akutek M, Coppock G, Bleicher M, et al. Pegcetacoplan Subcutaneous Infusion: Early Access and Patient Training. Presented at: ASN Kidney Week 2025; 2025.

Khankin E, Mehta C, Clemons C. Human Factors Validation of a Pegcetacoplan On-Body Injector Demonstrates Ease of Use by Adolescents with C3 Glomerulopathy/Primary Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. Presented at: ASN Kidney Week 2025; 2025.

Noor S, Mathew RO, Pour AA i wsp. Compassionate Use of Pegcetacoplan in a Patient with C3 Glomerulopathy: A Case Report. *Journal of the American Society of Nephrology* 2023 34 (291-292).

Alconcher LF, Sánchez Lucero A, Dos Santos C, Toniolo MF. A Pediatric Case of C3 Glomerulonephritis Initially Misclassified as IgA Nephropathy with a Favorable Response to C3-Targeted Therapy. *Pediatr Nephrol.* 2026;41(9):2767-2773.

Langemeijer SMC, Langereis JD, Avest MT, Duineveld C, van de Logt AE, De Kat Angelino CM, et al. Laboratory Findings in Patients Treated with Complement Factor C3 Inhibitor Pegcetacoplan. *Clin Chem Lab Med.* 2026;64(6):1404-1412.

Román Ortiz E, Sáez Bello M, Reparaz Suevos A, Perez Ebri M, Aguilar Bacallado F, Llopis Salvia P, et al. Pegcetacoplan in Idiopathic and Familial Pediatric C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2026;41(5):1351-1360.

Al-Muhaiteeb A, Al Yousef A, Altaieb A. Successful Treatment of Refractory Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis with Pegcetacoplan: A Case Report. *Glomer Dis.* 2026;6(1):84-93.

Levart TK. Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Two Patients with C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2025;40(1):S196-S197.

Torres DD, Maggi I, Carbone V, et al. Pegcetacoplan for the Treatment of Pediatric MPGN Type 1: A Case Report. *Pediatr Nephrol.* 2025;40(1):S403.

Badania niższej wiarygodności

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDA-AMC 2026 | Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada. Reimbursement Recommendation. Pegcetacoplan (Empaveli). Canadian Journal of Health Technologies. June 2026. Volume 6. Issue 6. <a href="https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0898-Empaveli_Final_REC.pdf">https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0898-Empaveli_Final_REC.pdf</a> (dostęp 18.08.2026)                                                                                                                                                                                                                             |
| CIPM 2026    | Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 268 de 25 de marzo de 2026. <a href="https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/Acuerdos_CIPM_268.pdf">https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/Acuerdos_CIPM_268.pdf</a> (dostęp 18.08.2026)                                                                                                                                                   |
| G-Ba 2026    | Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pegcetacoplan (neues Anwendungsgebiet: Komplement-3 Glomerulopathie, ≥ 12 Jahre) vom 6. August 2026. <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12842/2026-08-06_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-1292_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12842/2026-08-06_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-1292_TrG.pdf</a> (dostęp 18.08.2026)                                             |
|              | Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pegcetacoplan (neues Anwendungsgebiet: Primäre immunkomplexvermittelte membranoproliferative Glomerulonephritis, ≥ 12 Jahre) vom 6. August 2026. <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12840/2026-08-06_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-1293_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12840/2026-08-06_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-1293_TrG.pdf</a> (dostęp 18.08.2026) |
| ISN 2023     | International Society of Nephrology (ISN) 2023. <a href="https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2023/09/C3G.pdf">https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2023/09/C3G.pdf</a> (dostęp 06.08.2026)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| KDIGO 2021   | Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. <i>Kidney Int.</i> 2021;100(4S):S1–S276.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE 2026      | National Institute for Health and Care Excellence. Pegcetacoplan for treating complement 3 glomerulopathy or primary immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis in people 12 years and over. Draft guidance consultation. 13 March 2026. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11633/documents/draft-guidance">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11633/documents/draft-guidance</a> (dostęp: 18.08.2026) |
| Noris 2024     | Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN-treatment standard. Nephrol Dial Transplant. 2024 Jan 31;39(2):202-214. doi: 10.1093/ndt/gfad182. PMID: 37604793; PMCID: PMC10828209.                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Vivarelli 2022 | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

#### Pozostałe publikacje

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ChPL Aspaveli       | Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspaveli (31.07.2026)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Dębska-Ślizień 2025 | Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Jagodziński P et al. Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2024. (Nefrol Dial Pol 2025; 29: 3-20). <a href="https://nefroidialpol.pl/wp-content/uploads/2025/06/Debska-Slizien-A.-et-al.-Raport-2024.pdf">https://nefroidialpol.pl/wp-content/uploads/2025/06/Debska-Slizien-A.-et-al.-Raport-2024.pdf</a> (dostęp 21.08.2026)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| EC Aspaveli         | European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Aspaveli. <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1595.htm">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1595.htm</a> (dostęp 06.08.2026)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| EMA Aspaveli        | European Medicines Agency. Aspaveli (pegcetacoplan). <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli</a> (dostęp 06.08.2026)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Medicinådet 2026    | Medicinådet. Pegcetacoplan (Aspaveli). <a href="https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/pegcetacoplan-aspaveli-c3-glomerulopati">https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/pegcetacoplan-aspaveli-c3-glomerulopati</a> (dostęp 18.08.2026)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Nye Metoder 2026    | Pegcetacoplan (Aspaveli). ID2026_006. <a href="https://www.nyemetoder.no/metoder/id2026_006/">https://www.nyemetoder.no/metoder/id2026_006/</a> (dostęp 18.08.2026)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ruiz-Cabello 2026   | Ruiz-Cabello JE, Yandian F, Torres IB, et al. Natural History and Progression of Recurrent C3 Glomerulopathy and Primary Immune-Complex Membranoproliferative GN in Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2026 Jun 29. doi: 10.2215/CJN.0000001117. Epub ahead of print. PMID: 42462202. <a href="https://www.ovid.com/jnls/cjns/abstract/10.2215/cjn.0000001117~natural-history-and-progression-of-recurrent-c3?redirectionsource=fulltextview">https://www.ovid.com/jnls/cjns/abstract/10.2215/cjn.0000001117~natural-history-and-progression-of-recurrent-c3?redirectionsource=fulltextview</a> (dostęp 21.08.2026) |

## 11. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska, Konsultant Krajowa w dz. nefrologii
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska, Konsultant Krajowa w dz. nefrologii dziecięcej
- Załącznik 3. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik, Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii
- Załącznik 4. Stanowisko eksperckie – dr hab. n. med. Irena Teresa Makulska, Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii dziecięcej