

**Ekulizumab (Soliris®)
w leczeniu
napadowej nocnej hemoglobinurii**

Analiza kliniczna

Warszawa
październik 2015

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez:

Alexion Services Europe SPRL

Square De Meeûs 23

Brussels 100

Belgium

Tel.: + 32 02 274 00 66

Fax: +32 02 274 0061

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Michał Opuchlik

Head of Operations in Poland

Email: OpuchlikM-Consultant@alxn.com

Tel.: 600 999 777

Cytowanie:

Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Analiza kliniczna.
Warszawa, październik 2015.

Spis treści

Streszczenie	8
Słowa kluczowe	13
Skróty i akronimy	14
1 Cel analizy efektywności klinicznej	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	17
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	17
2.3 Zarejestrowane wskazania do stosowania ekulizumabu	18
2.4 Definicja problemu zdrowotnego	18
2.5 Epidemiologia (wskaźniki epidemiologiczne)	20
2.6 Obciążenie chorobą	21
2.6.1 Hemoliza – czynnik ryzyka zagrażających życiu powikłań w PNH	22
2.6.2 Wczesna umieralność	24
2.6.3 Zakrzepica	24
2.6.4 Niewydolność nerek	25
2.6.5 Nadciśnienie płucne (PHT): duszność i ból w klatce piersiowej	26
2.6.6 Ból brzucha	27
2.6.7 Przetoczenia	28
2.6.8 Zmęczenie nieproporcjonalne do anemii	28
2.6.9 Jakość życia związana ze zdrowiem	29
2.7 Opis dostępnych technologii i wytycznych klinicznych	30
2.7.1 Ekulizumab	30
2.7.2 Przeszczep allogeniczny komórek macierzystych	30
2.7.3 Najlepsze leczenie wspomagające	31
2.8 Rekomendacje refundacyjne	32
2.8.1 Rekomendacje AOTMiT dla ekulizumabu	35
2.8.2 Zakres program lekowego	35
2.9 Interwencja (ChPL)	40
2.9.1 Lek	40

2.9.2	Informacje dotyczące leku.....	40
2.9.3	Mechanizm działania.....	40
2.9.4	Zarejestrowane wskazania.....	40
2.9.5	Dawkowanie i sposób podawania	40
2.9.6	Przeciwwskazania	41
2.9.7	Działania niepożądane.....	41
2.10	Komparatory.....	44
2.10.1	Finansowanie komparatorów.....	44
3	Metody przeglądu systematycznego literatury	52
3.1	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	52
3.1.1	Kryteria włączenia.....	52
3.1.2	Kryteria wykluczenia.....	53
3.2	Źródła danych.....	53
3.3	Strategia wyszukiwania badań.....	54
3.4	Selekcja badań.....	56
3.5	Ocena wiarygodności badań.....	56
3.6	Strategia ekstrakcji danych.....	57
3.7	Analiza statystyczna.....	57
4	Wyniki przeglądu systematycznego literatury	59
4.1	Wyniki wyszukiwania badań.....	59
4.2	Badania pierwotne - metody	61
4.2.1	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne - TRIUMPH.....	61
4.2.1.1	Metodyka badania TRIUMPH.....	61
4.2.1.2	Jakość badania TRIUMPH.....	63
4.2.1.3	Kryteria włączenia i wykluczenia	64
4.2.1.4	Charakterystyka wyjściowa populacji.....	64
4.2.1.5	Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe	65
4.2.1.6	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania TRIUMPH.....	66
4.2.2	Prospektywne badania niekontrolowane	68
4.2.2.1	Metodyka prospektywnych badań niekontrolowanych.....	68
4.2.2.2	Kryteria włączenia i wykluczenia	71

4.2.2.3	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	73
4.2.2.4	Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe	77
4.2.2.5	Pacjenci, którzy nie ukończyli badań	78
4.3	Badania pierwotne – wyniki skuteczności	79
4.3.1	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne – TRIUMPH	80
4.3.1.1	Pierwszorzędowe punkty końcowe	80
4.3.1.2	Drugorzędowe punkty końcowe	83
4.3.2	Prospektywne badania niekontrolowane - dorośli	98
4.3.2.1	Hemoliza	98
4.3.2.2	Przeżycie całkowite	102
4.3.2.3	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	102
4.3.2.4	Poziom hemoglobiny	105
4.3.2.5	Konieczność przetoczeń	107
4.3.2.6	Jakość życia	110
4.3.2.7	Stadium przewlekłej choroby nerek	113
4.3.2.8	Komórki krwi PNH	116
4.3.2.9	Hemoglobinuria	118
4.3.3	Prospektywne badania niekontrolowane – dzieci	118
4.4	Badania pierwotne – wyniki bezpieczeństwa	121
4.4.1	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne – TRIUMPH	123
4.4.1.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane	123
4.4.1.2	Najczęstsze zdarzenia niepożądane	128
4.4.2	Prospektywne badania niekontrolowane - dorośli	133
4.4.2.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane	133
4.4.2.2	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	134
4.4.2.3	Zakażenia	138
4.4.3	Prospektywne badania niekontrolowane – dzieci	138
4.4.3.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane	138
4.4.3.2	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	139
4.5	Badania pierwotne - podsumowanie wyników	139
4.6	Opracowania wtórne – metody i wyniki	142

5	Ograniczenia	149
6	Dyskusja	150
7	Wnioski	155
8	Aneks	161
8.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	161
8.2	Spis badań włączonych do przeglądu	161
8.3	Spis badań wykluczonych z przeglądu	164
8.4	Krytyczna ocena badań.....	165
8.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	167
	Spis tabel	169
	Spis rycin	172
	Piśmiennictwo	174

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ekulizumabu (Soliris®) w leczeniu chorych z napadową nocną hemoglobinurią (NNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH) w porównaniu z placebo.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 27 sierpnia 2015 r. (aktualizacja: 20 października 2015 r.). Ponadto, przeszukiwano strony agencji oceny technologii medycznych, urzędów odpowiedzialnych za rejestrację leków oraz korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań oceniano za pomocą skali Jadad (badanie RCT) oraz określając podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych opracowaną w wytycznych AOTMiT.

Przeprowadzono analizę ilościową (badanie RCT) i jakościową (prospektywne badania niekontrolowane).

Wyniki

Skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu w leczeniu NNH oceniono na podstawie 1 przeglądu Cochrane, 5 raportów HTA, 1 badania RCT i 6 prospektywnych badań niekontrolowanych.

Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (badanie TRIUMPH, 26 tygodni, ECU=43 pacjentów, PLA=44 pacjentów, analiza ilościowa)

Skuteczność:

- W badaniu wykazano, że ECU skutecznie hamował hemolizę wywołaną przez dopełniacz u pacjentów z NNH, powodując znaczną redukcję poziomu LDH i potrzeby transfuzji krwi, przy jednoczesnej poprawie poziomu hemoglobiny, zmęczenia i jakości życia w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLA.
- Poziom LDH (miara hemolizy) był istotnie statystycznie niższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA w 26 tygodniu (WMD=-2091,60 j/l [95% CI: -2396,84; -1786,36], $p<0,00001$).
- W badaniu TRIUMPH nie oceniano wpływu stosowania ECU na przeżycie całkowite, jednak w czasie jego trwania nie raportowano żadnego zgonu.
- Odsetek pacjentów z poziomem hemoglobiny przekraczającym ustaloną wartość (7,7 g/dl) przy braku transfuzji krwi był istotnie statystycznie wyższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (RR=43,98 [95% CI: 2,75; 703,85], $p=0,007$, RD=0,49 [95% CI: 0,34; 0,64], $p<0,00001$, $NNT_{26\text{ tyg.}}=3$ [95% CI: 2; 3]).
- Średni poziom hemoglobiny był istotnie statystycznie wyższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA w 26 tygodniu (WMD=1,20 g/dl [95% CI: 0,65; 1,75], $p<0,0001$).
- Średnia liczba jednostek przetoczonego KKCz była istotnie statystycznie niższa w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (WMD=-8,00 j [95% CI: -10,08; -5,92], $p<0,00001$). W

czasie badania mediana przetoczonych jednostek KKCz wynosiła 0 w grupie ECU i 10 w grupie PLA ($p < 0,001$).

- Brak konieczności przetoczeń osiągnięto u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (RR=46,02 [95% CI: 2,88; 735,53], $p=0,007$, RD=0,51 [95% CI: 0,36; 0,66], $p < 0,00001$, $NNT_{26 \text{ tyg.}}=2$ [95% CI: 2; 3]).
- Odsetek komórek krwi NNH typu III był istotnie statystycznie wyższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA w 26 tygodniu (WMD=21,40 p.p. [95% CI: 12,46; 30,34], $p < 0,00001$).
- Średni wzrost wyniku w skali *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue* oceniającej zmęczenie od wartości wyjściowej do 26 tygodnia był istotnie statystycznie większy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (WMD=10,40 pkt [95% CI: 6,32; 14,48], $p < 0,00001$).
- W grupie ECU obserwowano istotną statystycznie poprawę wyników kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)* we wszystkich 5 skalach funkcjonalnych (pełnienie ról, funkcjonowanie społeczne, poznawcze, fizyczne i emocjonalne), w 2 z 3 skalach objawowych (zmęczenie, ból) oraz 3 z 6 pojedynczych pytań oceniających nasilenie objawów (duszność, utrata apetytu, bezsenność) w porównaniu do grupy PLA ($p \leq 0,01$ dla każdej skali i pomiaru).
- W grupie PLA wystąpił jeden przypadek zakrzepicy, w związku z czym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ECU i PLA pod względem częstości występowania zakrzepicy.
- Stosowanie ECU wiązało się z istotną statystycznie poprawą funkcjonowania nerek wykazaną w postaci poprawy stadium CKD w porównaniu do grupy PLA ($p=0,04$).
- Żaden pacjent nie przerwał badania z powodu braku skuteczności leczenia ECU. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności był istotnie statystycznie niższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (RR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,81], $p=0,03$, RD=-0,23 [95% CI: -0,35; -0,10], $p=0,0005$, $NNT_{26 \text{ tyg.}}=5$ [95% CI: 11; 3]).

Bezpieczeństwo

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ECU i PLA pod względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Żadne ciężkie zdarzenia niepożądane nie zostały uznane za związane z leczeniem i zostały wyleczone bez powikłań.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ECU i PLA pod względem częstości występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych.

Wyniki tego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego badania klinicznego pokazują, że hamowanie końcowej aktywacji dopełniacza ekulizumabem powoduje redukcję hemolizy wewnątrznaczyniowej, redukcję lub wyeliminowanie potrzeby transfuzji krwi oraz poprawę anemii, zmęczenia i jakości życia u pacjentów z NNH. Dane wskazują na hemolizę wewnątrznaczyniową jako główną rolę w patogenezie NNH oraz na ekulizumab jako skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu NNH.

Prospektywne badania niekontrolowane (PILOT+ kontynuacja: 12+52 tygodnie, N=11; SHEPHERD: 52 tygodnie, N=97; EXTENSION [PILOT+SHEPHERD+TRIUMPH]: 104 tygodnie, N=195; AEGIS+ kontynuacja: 12+104 tygodnie, N=29; Kim 2010: 24 tygodnie, N=6; Reiss 2014: 12 tygodni, N=7; N=237, analiza jakościowa).

- W jednoramiennym badaniu SHEPHERD oraz połączonym długoterminowym badaniu EXTENSION zgodnie wykazano, że ECU skutecznie blokuje przewlekłą hemolizę wewnątrznaczyniową u chorych z NNH, a kontynuacja leczenia prowadzi do znacznej redukcji częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i poprawy stanu chorobowego.
- Leczenie ECU pacjentów z NNH powodowało szybki i utrzymujący się spadek hemolizy. Podczas leczenia ECU raportowano istotną redukcję poziomu LDH w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Podczas leczenia ECU 4 pacjentów zmarło, jednak zgony nie były związane z leczeniem. Przeżycie chorych oszacowane metodą Kaplana-Meiera w 36 miesiącu wynosiło 97,6% [95% CI: 93,7-99,1] i utrzymało się do 66 miesięcy.
- Podczas leczenia ECU stężenie hemoglobiny istotnie wzrosło, natomiast stężenie wolnej hemoglobiny istotnie spadło w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Podczas leczenia ECU liczba przetoczonych jednostek KKCz uległa znacznej redukcji, natomiast odsetek pacjentów niewymagających przetoczeń istotnie wzrósł w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Leczenie ECU spowodowało istotny wzrost odsetka erytrocytów NNH typu III w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Podczas leczenia ECU wynik skali FACIT-Fatigue oceniającej zmęczenie wzrósł istotnie w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Podczas leczenia ECU jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uległa istotnej poprawie w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych było istotnie niższa podczas leczenia ECU w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Po 36 miesiącach leczenia ECU u 93,1% pacjentów wystąpiła poprawa lub stabilizacja CKD, a prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy było większe niż możliwość pogorszenia funkcji nerek ($p=0,015$).
- Odsetek napadów był istotnie niższy u pacjentów z NNH podczas leczenia ECU w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia w badaniu PILOT.

Bezpieczeństwo

- Ekulizumab był dobrze tolerowany przez pacjentów z NNH. Mimo tego, że prawie u wszystkich pacjentów odnotowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, większość tych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie była związana z leczeniem.
- Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była względnie niska z najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zakażeniami.
- Ból głowy, zapalenie nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka, nudności, wymioty i ból pleców najczęściej raportowano podczas leczenia ECU.

Wnioski

Przewlekła hemoliza wewnątrznaczyniowa wyzwalana przez dopełniacz stanowi główny mechanizm prowadzący do zagrażającego życiu stanu chorobowego i przedwczesnej umieralności u pacjentów z NNH. NNH związane jest z 35% umieralnością w ciągu 5 lat od diagnozy, głównie z powodu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, przewlekłej choroby nerek i nadciśnienia płucnego, pomimo stosowania terapii wspomagającej, w tym przetoczeń i terapii przeciwzakrzepowej.¹ Objawy związane z hemolizą takie jak ból brzucha, ból w klatce piersiowej i duszność są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, uszkodzenia narządowego, niskiej jakości życia i wczesnej umieralności.^{17,18}

We wszystkich badaniach leczenie ekulizumabem powodowało szybkie i utrzymujące się zmniejszenie hemolizy – stężenie LDH ulegało znacznej redukcji w porównaniu do placebo (badanie TRIUMPH) oraz wartości wyjściowych.

3-letnie przeżycie całkowite oszacowano na 97,6%, które utrzymywało się do 66 miesięcy. Podczas leczenia ekulizumabem zmarło 4 pacjentów, jednak żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem ekulizumabem. Ekulizumab istotnie zmienia naturalny przebieg choroby, redukując objawy i powikłania oraz poprawiając przeżycie do poziomu zbliżonego dla populacji ogólnej.

W badaniu TRIUMPH odsetek pacjentów, u których poziom hemoglobiny utrzymywał się powyżej ustalonego poziomu (7,7 g/dl) przy braku transfuzji krwi był znacznie wyższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo. Podczas leczenia ekulizumabem stężenie hemoglobiny rosło, natomiast wolnej hemoglobiny malało w porównaniu do wartości wyjściowych we wszystkich badaniach.

Leczenie ekulizumabem spowodowało redukcję liczby przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych oraz wykazano wyższy odsetek pacjentów, którzy nie wymagali przetoczeń w porównaniu z okresem przed leczeniem. Ekulizumab był bardzo skuteczny w zmniejszaniu zmęczenia ocenianego za pomocą skali FACIT-Fatigue oraz powodował poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem mierzonej przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Istnieją dowody świadczące o wpływie ekulizumabu na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zakrzepicy u pacjentów z NNH i należy oczekiwać, że ma to przełożenie na poprawę oczekiwanej długości życia. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych była istotnie niższa podczas leczenia ekulizumabem w porównaniu z okresem przed leczeniem w prospektywnych badaniach niekontrolowanych. W badaniu RCT, które było krótsze (26 tygodni leczenia) w porównaniu do 52 tygodni w badaniu SHEPHERD oraz mniejsze w porównaniu do badania SHEPHERD nie wykazano tego efektu.

Leczenie ekulizumabem wiązało się ze stabilizacją lub istotną poprawą funkcji nerek wykazaną w postaci poprawy stadium przewlekłej choroby nerek oraz szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Ekulizumab był dobrze tolerowany przez pacjentów z NNH. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie była związana z leczeniem. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była względnie niska. Obserwowano głównie ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami. Podczas leczenia ekulizumabem najczęściej raportowano ból głowy, zapalenie nosogardła, biegunkę, nudności, wymioty i ból pleców.

Leczenie ekulizumabem może wiązać się z zagrażającymi życiu i śmiertelnymi zakażeniami meningokokowymi. W celu zminimalizowania tego ryzyka opracowano Strategię Oceny i Minimalizacji Ryzyka (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS), a pacjenci muszą być szczepieni przeciw meningokokom co najmniej 2 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki ekulizumabu.

Ekulizumab może także zwiększać ryzyko wystąpienia innych ciężkich zakażeń. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem u dzieci, należy je zaszczepić przeciwko *Streptococcus pneumonia* i *Haemophilus influenzae typu b (Hib)*.

Podsumowując, w badaniach klinicznych ekulizumab redukował hemolizę wewnątrznaczyniową w porównaniu do wartości wyjściowych i placebo, co jest widoczne poprzez znaczny spadek poziomu LDH. Znaczna redukcja stężenia LDH była uzyskiwana w pierwszym tygodniu leczenia, osiągając niemal normalną wartość w drugim tygodniu leczenia i utrzymując się przez dłuższy okres obserwacji – do 36 miesięcy. Ekulizumab powodował poprawę zmęczenia i jakości życia związanej ze zdrowiem w kilku badaniach. Ekulizumab miał silny wpływ na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zakrzepicy, stabilizację lub poprawę funkcji nerek oraz był dobrze tolerowany. Wyniki przedłużonych obserwacji wskazują na utrzymywanie się efektów skutecznego i bezpiecznego leczenia ekulizumabem. Ponadto, długoterminowe leczenie ekulizumabem spowodowało normalizację przeżycia u pacjentów z NNH.

Dostępne dowody kliniczne są ograniczone pod względem jakości metodologicznej badań, liczby pacjentów, mierzonych klinicznych punktów końcowych i czasu obserwacji, w związku z czym wyniki analizy klinicznej należy interpretować ostrożnie. Z drugiej strony należy uwzględnić fakt, że napadowa nocna hemoglobinuria należy do chorób ultra rzadkich, co w pełni uzasadnia wskazane ograniczenia.

Słowa kluczowe

ekulizumab, napadowa nocna hemoglobinuria, analiza kliniczna

Skróty i akronimy

aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. <i>atypical hemolytic-uremic syndrome</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	pole powierzchni pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
ECU	ekulizumab
eGFR	szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia Europejskiej Organizacji Na Rzecz Badania i Leczenia Nowotworów (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
FACIT	Funkcjonalna Ocena Leczenia Chorób Przewlekłych (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>)
FDA	Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GGN	górna granica normy
GPI	glikozylofosfatydyloinozytol
Hb	hemoglobina
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
INAHTA	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
KKcz	koncentrat krwinek czerwonych
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LRTI	zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. <i>lower respiratory tract infection</i>)
MAC	kompleks atakujący błonę (ang. <i>membrane attack complex</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba pacjentów

na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH _x	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy w określonym czasie (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano okres obserwacji
NNT _x	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i>); w indeksie dolnym podano okres obserwacji
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PHT	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
NNH/PNH	napadowa nocna hemoglobinuria (ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>)
p.p.	punkt procentowy
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TE	zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. <i>thromboembolism/thrombotic events</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
URTI	zakażenia górnego układu oddechowego (ang. <i>upper respiratory tract infection</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
ZN	zdarzenie niepożądane

1 Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (NNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH) w porównaniu z placebo.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 2.10.

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny; ang. *population, ntervention, comparator, outcome*), przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{2,3} Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w rozdz. 2.10.

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Kontekst kliniczny przyjęty zgodnie z PICO przedstawiono w Tab. 1 poniżej.

Populacja oraz interwencja określone w PICO odpowiadają populacji docelowej i interwencji wskazanym we wniosku refundacyjnym i odpowiadają zakresowi wskazanemu w charakterystyce wnioskowanej technologii.⁴

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	chorzy z napadową nocną hemoglobinurią (NNH/PNH)
interwencja (I)	ekulizumab (Soliris®, Alexion)
komparator NP.	placebo
efekty zdrowotne (O)	<p><u>skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hemoliza • przeżycie całkowite • zdarzenia zakrzepowo-zatorowe • poziom hemoglobiny • konieczność przetoczeń • jakość życia • stadium przewlekłej choroby nerek • liczba komórek krwi PNH • hemoglobinuria • przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności <p><u>bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie • ciężkie zdarzenia niepożądane • najczęstsze zdarzenia niepożądane • zakażenia • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia • inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

2.3 Zarejestrowane wskazania do stosowania ekulizumabu

Ekulizumab został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską na terenie Unii Europejskiej (EU/1/07/393/001) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) i atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).⁴

2.4 Definicja problemu zdrowotnego

PNH jest ultraradką, stopniowo osłabiającą i zagrażającą życiu chorobą genetyczną charakteryzującą się przewlekłą hemolizą wewnątrznaczyniową wyzwalaną przez dopełniacz.^{5,6} Dowody medyczne wskazują, że utrata białek regulujących działanie dopełniacza (CD55 i CD59) na powierzchni komórek krwi (czerwone krwinki i płytki krwi) prowadzi do przewlekłej hemolizy wewnątrznaczyniowej wyzwalanej przez dopełniacz [poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ razy powyżej normy]. W efekcie następuje niewłaściwa aktywacja płytek krwi, zapalenie, mikrozakrzep, niedokrwienie i zakrzep, które prowadzą do wystąpienia niebezpiecznych dla życia powikłań i ciężkiego stanu chorobowego wraz z anemią i objawami związanymi z anemią oraz uszkodzeniem narządów i wczesną umieralnością.^{5,7,8,9}

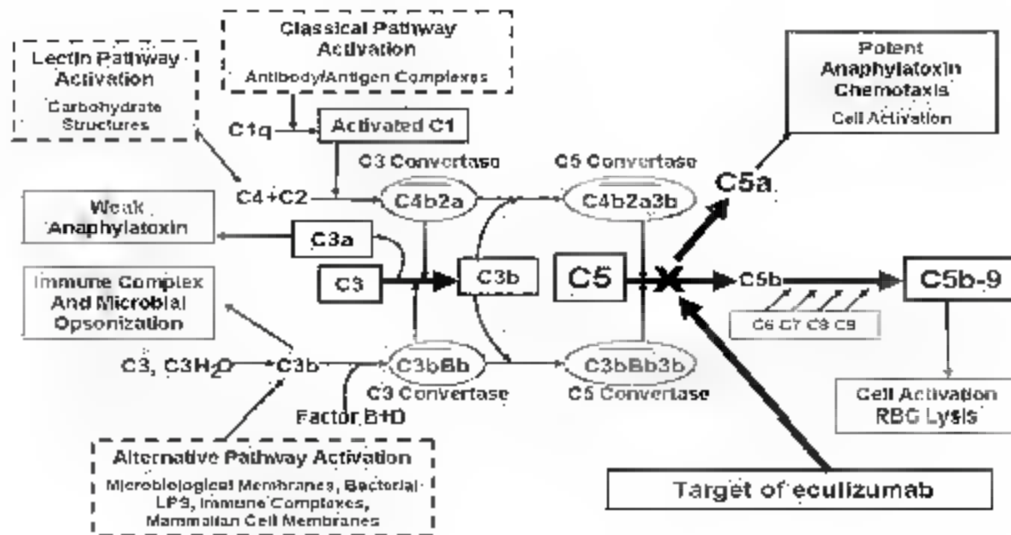
Brak regulacji układu dopełniacza stanowi istotny czynnik dla zrozumienia patofizjologii chorobowości i umieralności w PNH. Układ dopełniacza, nazywany również kaskadą dopełniacza lub ścieżką dopełniacza, stanowi element ludzkiego wrodzonego układu immunologicznego i jest nieustannie aktywny. Organizm chroni komórki i narządy przed przewlekłą aktywnością dopełniacza poprzez ekspresję regulatorów aktywności dopełniacza. Brak regulacji dopełniacza skutkuje przewlekłym uszkodzeniem śródbłonna, aktywacją płytek krwi, zapaleniem, niedokrwieniem i w efekcie niewydolnością narządów.

PNH jest wywoływana ekspansją klonalną jednej lub kilku hematopoetycznych komórek macierzystych w szpiku kostnym, który nabył somatyczną mutację genu PIG-A. Mutacja genu PIG-A uniemożliwia ekspresję GPI-zakotwiczonych białek powierzchniowych, w tym inhibitorów dopełniacza CD55 i CD59 na powierzchni wszystkich komórek hematopoetycznych, nazywanych komórkami z niedoborem GPI lub komórkami PNH.^{6,10} Komórki krwi pozbawione inhibitorów dopełniacza są podatne na niekontrolowaną aktywność dopełniacza prowadzącą do hemolizy (rozpad erytrocytów) i aktywacji płytek krwi (co prowadzi do powstawania zakrzepów).⁶

Układ dopełniacza dzieli się na dwie główne sekcje: ścieżkę bliższą i końcową. W szlaku bliższym istnieją 3 mechanizmy inicjujące aktywację dopełniacza w zależności od rodzaju bodźca. Jednakże wszystkie drogi aktywacji dopełniacza łączą się na białku dopełniacza C3 i rozdzielają na białka C3a i C3b.¹¹ C3b bierze udział w tworzeniu białka C5, skutkując podziałem cząsteczki C5 na C5a (peptyd prozapalny i prozakrzepowy) i C5b (Ryc. 1). Końcowe białka dopełniacza tworzą aktywujący komórki i lityczny kompleks atakujący błonę (MAC), który powoduje hemolizę krwinek czerwonych i

powstanie prokoagulacyjnych cząstek błonowych, jak również aktywację płytek krwi i uszkodzenia komórek w PNH.

Ryc. 1. Kaskada dopełniacza i ekulizumab hamujący końcową fazę aktywacji dopełniacza.



Źródło: Rycina dostarczona przez firmę Alexion.

W obrębie ścieżki końcowej, podział białka C5 na powierzchni komórek krwi jest zazwyczaj zablokowany przez naturalny inhibitor dopełniacza CD55. GPI-zakotwiczone białko CD55 jest niewystarczające lub nie występuje na powierzchni komórek krwi PNH, co prowadzi do nadmiernej produkcji C5a i C5b, przyczyniając się do aktywacji leukocytów i płytek krwi, co w konsekwencji prowadzi do stanu zapalnego i zakrzepicy. Tworzenie MAC jest zwykle blokowane przez dołączony do dopełniacza inhibitor CD59, chroniąc komórki krwi przed lityczną aktywnością dopełniacza. Jednakże, ze względu na brak CD59, krwinki czerwone PNH ulegają lizie, a płytki są podatne na agregację i aktywację.

U pacjentów z PNH występuje co najmniej 1 z następujących objawów: zakrzepica, zaburzenia czynności nerek, ból brzucha, nadciśnienie płucne, ból w klatce piersiowej, duszność, zaburzenia erekcji u mężczyzn, uszkodzenia narządowe, ciężkie zmęczenie nieproporcjonalne do anemii lub anemia. Ze względu na różną klinicznie semiologię PNH oraz charakter choroby zagrażającej życiu, dokładne i wczesne rozpoznanie jest konieczne.^{5,12,13}

2.5 Epidemiologia (wskaźniki epidemiologiczne)

Zgodnie z przewidywaniami odnośnie chorób ultrarzadkich, dane dotyczące częstości występowania i zachorowalności na PNH są bardzo ograniczone. Odnaleziono 1 opublikowane badanie polskie, którego celem nie było określenie zachorowalności i częstości występowania PNH w Polsce, a w którym analizowano dane pochodzące od 105 pacjentów z PNH zdiagnozowanych w latach 1995-2011 w polskim laboratorium Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Celem tego badania było zbadanie charakterystyki znanych przypadków PNH. Zgodnie z autorami badania, istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że większość przypadków PNH w Polsce jest diagnozowana w tym ośrodku ze względu na jego wieloletnie doświadczenie. Do badania włączono 105 rozpoznanych przypadków w ciągu 15 lat, co przy 38,5 mln populacji Polski daje zapadalność na poziomie 0,017 na 100 000 osób rocznie.¹⁴

Badanie uwzględniające częstość występowania i zachorowalność na PNH w Wielkiej Brytanii przeprowadzono w dobrze określonym regionie geograficznym. W badaniu rozpoznano 76 pacjentów z PNH za pomocą cytometrii przepływowej w populacji około 3,7 milionów osób, co oznacza zapadalność na poziomie 0,13 na 100 000 osób rocznie.¹⁵ Na podstawie oszacowań zapadalności i przeżycia, 15-letnią chorobowość pacjentów z klonem typu PNH w brytyjskim badaniu oszacowano na 15,9 na 1 000 000 osób.

Badanie brytyjskie wskazuje na 82,5% pacjentów z rozpoznaniem PNH i podwyższoną hemolizą; pacjenci z PNH, u których istnieją dowody na obecność hemolizy są najbardziej narażeni na wystąpienie wyniszczających i zagrażających życiu powikłań. Dlatego też, częstość występowania PNH z najwyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu powikłań oszacowano na 13,1 na 1 000 000 osób.¹⁵

Autorzy polskiego badania odnoszą się do powyższych oszacowań i wnioskuje, że wiele przypadków PNH nie zostało rozpoznanych w Polsce. Wnioski te są poparte większą częstością występowania objawów u pacjentów z PNH w polskim badaniu w porównaniu do badania brytyjskiego wskazując, że u pacjentów z objawami występowało większe prawdopodobieństwo diagnozy. Ponadto, autorzy polskiego badania przyznali, że nie wszystkie przypadki zostały uwzględnione w badaniu. W związku z powyższym, współczynniki zapadalności i chorobowości z Wielkiej Brytanii zastosowano dla populacji Polski. Odnosząc powyższe oszacowania chorobowości do około 38,5 milionowej populacji w Polsce, chorobowość w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka z PNH i hemolizą w Polsce można oszacować na 505 osób $[(13,1/1\ 000\ 000)*38\ 500\ 000=504,35 - \text{zaokrąglono w górę do 505 pacjentów}]$.

Należy zauważyć, że nie wszyscy pacjenci z wykrywalnym klonem komórek PNH mogą być leczeni ekulizumabem. Porównując oszacowanie 505 pacjentów z danymi polskimi (105 przypadków) można założyć, że wielu pacjentów z PNH w Polsce jest niezdiagnozowanych, co jest zgodne z wnioskami autorów polskiego badania. Istnieje silna potrzeba rozpowszechniania informacji na temat tej choroby, badania większej

liczby pacjentów z objawami PNH oraz rozpoczęcia leczenia we wczesnych stadiach rozwoju choroby.¹⁴

Mając na uwadze brak rozpoznania u wszystkich pacjentów z PNH oraz brak danych na temat częstości występowania i zapadalności na PNH w Polsce, wybrano grupę ekspertów klinicznych z Polski w celu oszacowania liczby obecnie zdiagnozowanych i nowych przypadków PNH w Polsce. Zgodnie z opiniami polskich ekspertów liczebność docelowej populacji chorych z PNH oszacowano na 40 i 50 pacjentów, z czego 20-25 pacjentów kwalifikuje się do leczenia ekulizumabem (patrz Tab. 2). Przewidywany jest wzrost liczby pacjentów z PNH kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem o 6-10 pacjentów rocznie (patrz: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia¹⁶).

Tab. 2. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem zgodnie z opiniami polskich ekspertów klinicznych.

Ekspert	Chorobowość	Liczba pacjentów, którzy mogą zastosować ECU	Liczba nowych pacjentów, którzy mogą zastosować ECU (rocznie)
np. Wiesław Wiktor Jędrzejczak*	40	20	6-8
np. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek**	40-50	20-25	8-10
np. Andrzej Hellmann***	50	25	6-8
dr Ewa Mendek-Czajkowska#	40-50	20-25	6-8
np. Tomasz Szczepański##	50	20	8-10
Średnia	46	22	8

* Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie.

** Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

*** Klinika Hematologii i Transplantacji, Gdański Uniwersytet Medyczny.

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny.

2.6 Obciążenie chorobą

PNH wiąże się ze znaczną 35% umieralnością w ciągu 5 lat od diagnozy, głównie z powodu występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *thromboembolism events*, TE), przewlekłej choroby nerek (ang. *chronic kidney disease* CKD) i nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary hypertension*, PHT), pomimo stosowania leczenia wspomagającego, w tym przetoczeń i leków przeciwzakrzepowych.⁵ Objawy związane z hemolizą, takie jak ból brzucha, ból w klatce piersiowej i duszność są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, uszkodzeniem narządowym, niską jakością życia i wczesną umieralnością.^{17,18} Średni wiek wystąpienia

PNH wynosi zazwyczaj 30-45 lat, jednak choroba może rozwinąć się w każdym wieku.^{5,19}

Przewlekła aktywacja i rozpad komórek krwi PNH (hemoliza wewnątrznaczyniowa) oraz wywołana nią wczesna aktywacja płytek krwi stanowią główny mechanizm prowadzący do zagrażającego życiu stanu chorobowego i przedwczesnej umieralności. Niebezpieczne dla życia powikłania wywołane przewlekłą aktywacją dopełniacza obejmują zakrzep tętniczy i żylny, zaburzenia nerek, powikłania żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie płucne z istotnie płytkim oddechem, ból sercowy, ból wymagający stosowania środków przeciwbólowych, ciężkie zmęczenie niezależne od anemii i niska liczba erytrocytów. Wszystkie te powikłania prowadzą również do niskiej jakości życia pacjentów z PNH.

2.6.1 Hemoliza – czynnik ryzyka zagrażających życiu powikłań w PNH

Główny mechanizm PNH – nadmierna i utrzymująca się aktywność dopełniacza prowadząca do przewlekłej hemolizy i aktywacji płytek krwi – powoduje znaczne obciążenie pacjentów chorobą. Hemoliza prowadzi do redukcji całkowitej liczby erytrocytów, przyczyniając się w ten sposób do łatwo rozpoznawanej wśród pacjentów z PNH anemii. Uwolnienie wolnej hemoglobiny z hemolitycznych erytrocytów prowadzi bezpośrednio do konsumpcji tlenu azotu, co powoduje zwężenie naczyń i innych mięśni gładkich oraz aktywację płytek krwi, prowadząc do powstania zakrzepicy, przewlekłej choroby nerek (CKD), nadciśnienia płucnego i uszkodzenia narządowego.^{8,20,21,22} Ponadto, płytki krwi PNH są podatne na aktywację w wyniku przewlekłego tworzenia się kompleksu atakującego błonę (MAC), co prowadzi do agregacji płytek i powstawania zakrzepów.⁷ U pacjentów z PNH obserwowano zużycie płytek krwi prowadzące do powstawania mikroskrzepów i zakrzepicy oraz zagrażających życiu powikłań.²³ Opisane powyżej objawy przyczyniają się do istotnego skrócenia życia pacjentów z PNH oraz obniżenia jakości życia z powodu bólu brzucha, duszności i dysfagii. (Tab. 3).^{5,17,19,24}

Tab. 3. Częstość występowania klinicznych objawów PNH.

Objawy kliniczne	Częstość występowania (%)
anemia	90% ²⁵
zakrzepica	40% ²¹
zakrzepica subkliniczna*	60% ²⁶
przewlekła choroba nerek**	64% ²²
hemoglobinuria	>90% ⁸
zmęczenie, obniżona jakość życia	96% ^{27,28}
ból brzucha	57% ^{29,30}
duszność	66% ²⁹

Objawy kliniczne	Częstość występowania (%)
dysfagia	41% ²⁹
zaburzenia erekcji	47% ²⁹
zaburzenia szpiku kostnego	10%-68% ^{27,25}

* Stwierdzono u pacjentów bez rozpoznania zakrzepicy klinicznej.

** Raportowana wg stadiów 1-5 określonych przez kryteria *US National Kidney Foundation* dostępne na stronie http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm.

PNH jest chorobą przewlekłą i postępującą. Pomimo, że ciężkie objawy mogą nie występować otwarcie w czasie napadu lub między napadami, powikłania związane z PNH będą w dalszym ciągu pogarszały się w wyniku przewlekłej hemolizy, co jest poparte dowodami w postaci zwiększonej chorobowości i umieralności w czasie.^{5,25} Najnowsze dowody potwierdziły, że podwyższony poziom LDH $\geq 1,5 \times$ GGN w momencie rozpoznania stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niebezpiecznych dla życia powikłań.^{30,31}

W dużym, retrospektywnym badaniu klinicznym odnotowano znacznie częstsze występowanie zgonów (14% vs. 4%; $p=0,048$), zakrzepów (22% vs. 4%; $p=0,003$) i bólów żołądkowo-jelitowych (53% vs. 32%; $p=0,007$) u pacjentów z podwyższonym poziomem hemolizy (LDH $\geq 1,5$ razy powyżej normy) w porównaniu z pacjentami bez hemolizy.^{31,32,33} Wykazano, że podwyższony poziom hemolizy stanowi niezależny predyktor umieralności (OR=10,57 [95% CI: 1,36; 81,93], $p=0,024$) i ma znaczny związek z przedwczesną umieralnością w porównaniu z LDH $< 1,5$ razy powyżej normy (jednoczynnikowy OR=5,0 [95% CI: 1,15; 21,70], $p=0,009$).³² U pacjentów z PNH oraz LDH $\geq 1,5 \times$ GGN w momencie diagnozy obserwowano 4,8 razy większy wskaźnik umieralności w porównaniu do populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci ($p<0,001$), natomiast u pacjentów z LDH $< 1,5 \times$ GGN współczynnik umieralności był zbliżony do populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci ($p=0,824$).³² Inne czynniki potencjalnie związane ze wzrostem umieralności (wiek, płeć lub współwystępowanie anemii aplastycznej/innych zaburzeń szpiku) nie były znacząco zróżnicowane między populacjami PNH z LDH $\geq 1,5 \times$ GGN i LDH $< 1,5 \times$ GGN. W dalszej kolejności, w wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że wyższe progi LDH wynoszące 3,0 (OR=1,8 [95% CI: 0,78, 4,09], $p=0,162$) i 5,0 (OR=2,0 [95% CI: 0,91, 4,32], $p=0,082$) powyżej normy w momencie diagnozy nie stanowiły lepszych predyktorów umieralności.

LDH $\geq 1,5$ powyżej normy u pacjentów z PNH stanowi również niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (OR=7,0 [95 % CI: 1,5; 32], $p=0,013$).¹⁷ U pacjentów z PNH i podwyższonym poziomem hemolizy występuje 8,6 razy większe ryzyko (OR=8,57 [95% CI: 2,0; 36,68], $p<0,001$) wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z pacjentami z PNH bez podwyższonego

poziomu hemolizy.³² Podwyższony poziom hemolizy w połączeniu z innymi objawami, takimi jak ból brzucha, ból w klatce piersiowej, duszność, hemoglobinuria, poziom LDH $\geq 1,5$ razy powyżej normy powoduje jeszcze większe ryzyko wystąpienia TE – 10,3-17,8 razy w porównaniu z pacjentami bez podwyższonego poziomu hemolizy lub objawów związanych z hemolizą¹⁷. Powyższy dowód wskazuje, że hemoliza jest czynnikiem ryzyka wczesnej umieralności i niebezpiecznych dla życia powikłań.

2.6.2 Wczesna umieralność

Współczynniki 5- i 10-letniej umieralności pacjentów z PNH wynoszą od 15% do 50% w zależności od włączenia pacjentów z hemolizą i bez hemolizy w poszczególnych badaniach (Tab. 4). W badaniach Hillmen 1995 oraz Kelly 2011 włączono pacjentów z dowodami hemolizy. Ponieważ średnia wieku w momencie rozpoznania PNH to 30-45 lat, wielu pacjentów umiera w kwiecie wieku.^{5,6}

Tab. 4. Współczynniki umieralności dla pacjentów z PNH 5 i 10 lat od diagnozy.

Czas od diagnozy	Hillmen 1995 (N=80, Wlk. Brytania)	Socie 1996 (N=220, Francja)	Nishimura 2004 (N=173, USA)	Nishimura 2004 (N=177, Japonia)	Kelly 2011 (N=30, Wlk. Brytania)
5 lat	35%	22%	15%	17%	34%
10 lat	50%	35%	30%	30%	n/a

Główne powikłania prowadzące do zgonu u pacjentów z PNH obejmują zakrzepicę, uszkodzenie i niewydolność nerek oraz uszkodzenie narządowe wywołane ciągłą hemolizą wewnątrznaczyniową.^{20,21,22,31,34} Ryzyko rozwoju zakrzepicy u pacjentów z PNH jest 62 razy wyższe w porównaniu do populacji ogólnej.^{15,35} i jest związane ze znacznie gorszym rokowaniem – 10,2 razy większym ryzykiem względnym wystąpienia zgonu.³⁶ Ponadto, częstość występowania CKD u pacjentów z PNH jest wysoka, a uszkodzenie nerek określono jako istotną przyczynę wczesnej umieralności u około 8% do 18% pacjentów z PNH.^{21,37,38} Nadciśnienie płucne związane z hemolizą, występujące powszechnie u pacjentów z PNH, również jest związane z wczesną umieralnością.^{39,40}

2.6.3 Zakrzepica

Zakrzepica jest budzącym największe obawy powikłaniem PNH, a także główną przyczyną zgonów u pacjentów z PNH. Zakrzepica jest klinicznie rozpoznawana u około 40% pacjentów z PNH i odpowiada za 40-67% zgonów z powodu PNH.²¹ Pierwsze zdarzenie zakrzepowo-zatorowe może być śmiertelne, a zakrzepica zwiększa ryzyko zgonu 5-10-krotnie.^{21,36} Zakrzepy krwi mogą wystąpić bez wcześniejszych objawów w wielu miejscach, zarówno w żyłach, jak i tętnicach.^{7,17,22,25}

W badaniach klinicznych wykazano, że u około 60% pacjentów z PNH bez klinicznego rozpoznania TE występują dowody świadczące o zakrzepicy podczas pomiaru za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego o wysokiej czułości, co wskazuje na istniejące ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z PNH pomimo braku dowodów klinicznych obecności TE i profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego.^{21,26,41} Ponadto, u wielu pacjentów z PNH występują podwyższone markery prozakrzepowe (d-dimer) i prozapalne (IL-6) bez dowodów wystąpienia wcześniejszej klinicznej zakrzepicy, co świadczy o istniejącym i postępującym ryzyku zapalenia i TE.^{23,42} Wzrost ryzyka wystąpienia zakrzepicy odnotowano u 61% i 75% pacjentów z PNH we francuskich i amerykańskich badaniach.^{42,43}

Powyższe dane wspierają stwierdzenie, że u pacjentów z PNH występuje ryzyko zakrzepicy wywołanej hemolizą wyzwalaną przez dopełniacz (C5b-9), powodującą konsumpcję tlenu azotu (NO) i podwyższony poziom C5a. Związek pomiędzy aktywacją dopełniacza i kaskadą koagulacyjną powoduje powstanie wielu mechanizmów TE w PNH, w tym hemolizę wyzwalaną przez dopełniacz prowadzącą do zmniejszenia poziomu tlenu azotu – NO i toksyczności wolnej hemoglobiny, aktywacji płytek krwi i zaburzeń funkcji śródbłonna.⁷ Konsumpcja NO przez wolną hemoglobinę prowadzi do zwężenia małych tętniczek, aktywacji płytek krwi, a następnie zakrzepu i niedokrwienia, nawet jeżeli nie występuje klinicznie potwierdzona zakrzepica bez wcześniejszego przetoczenia.^{8,42,44} Mechanizmy te pokazują przyczyny, dla których zakrzepica wyzwalana dopełniacz nie jest efektywnie leczona lub nie ma określonego leczenia przeciwzakrzepowego w PNH.^{21,25,34} W kilku dużych wieloośrodkowych badaniach klinicznych wykazano, że warfaryna nie hamuje rozwoju zakrzepu wywołanego hemolizą u pacjentów z PNH.^{21,25,34} Do 46% pacjentów otrzymujących antykoagulanty wciąż doświadcza TE.^{17,25,45}

2.6.4 Niewydolność nerek

Niewydolność nerek/przewlekła choroba nerek (CKD) wywołane powikłaniami związanymi z hemolizą występują u maksymalnie 64,6% pacjentów²¹ – raportowano, że odpowiadają za 8%-18% zgonów związanych z PNH.³⁷ U pacjentów z PNH i eGFR < 60 ml/min lub u których wystąpiły wcześniej zaburzenia czynności nerek, występuje istotnie większe ryzyko wczesnej umieralności w porównaniu z pacjentami z PNH, u których nie wystąpiły zaburzenia czynności nerek (OR=3,1 [95% CI: 1,2; 8,2], p<0,0001).¹⁸ Ocena stadiów 1-2 CKD na podstawie białkomoczu identyfikuje istotność wczesnego uszkodzenia nerek.⁴⁶ Obecność białkomoczu stanowi czynnik ryzyka wystąpienia schyłkowej przewlekłej choroby nerek oraz zawału mięśnia sercowego i umieralności z jakiegokolwiek przyczyny.^{47,48,49}

Przewlekła hemoliza prowadzi do nagłej i/lub postępującej choroby nerek wywołanej wysokim stężeniem wolnej hemoglobiny, postępującym gromadzeniem się żelaza, zapaleniem nerek wywołanym hemem oraz postępującym cewkowo-śródmiażdżowym zapaleniem nerek, a następnie zwłóknieniem.^{22,50,51,52,53} Wewnętrzne uszkodzenie nerki

wywołane ciągłym toksycznym obciążeniem hemem u blisko 90% pacjentów z PNH powoduje wystąpienie poważnego klinicznego zdarzenia niepożądanego związanego z zaburzeniami funkcji nerek.²² Podczas sekcji zwłok, u 100% badanych pacjentów z PNH wykryto oznaki uszkodzenia nerek.⁵⁰

CKD wiąże się z szeregiem powikłań łącznie z nadciśnieniem, chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami kości, anemią, niedożywieniem białkowym, neuropatią, rozregulowaniem metabolizmu, zaburzeniami funkcjonowania/dobrego samopoczucia, niewydolnością nerek wymagającą ostrej i/lub przewlekłej dializy oraz zgonem.^{54,55,56} Anormalna struktura nerki spowodowana przez hemolizę jest powszechnie obserwowana u pacjentów z PNH podczas nieinwazyjnego obrazowania, również u pacjentów z hemolizą o mniejszym nasileniu.

Poza uszkodzeniem nerek, pacjenci z czasem mogą doświadczać ataków ostrej epizodycznej hemolizy i ciężkiej hemoglobinurii co w efekcie może prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Ostra niewydolność nerek stanowi czynnik ryzyka przewlekłej niewydolności nerek, jednak częstszą przyczynę stanowi hemoliza, ponieważ u większości pacjentów z PNH z przewlekłą niewydolnością nerek nie obserwowano wcześniej ostrego zapalenia nerek.^{22,37}

2.6.5 Nadciśnienie płucne (PHT): duszność i ból w klatce piersiowej

Nadciśnienie płucne (PHT) jest związane ze słabymi wynikami zdrowotnymi i jest powszechną cechą chorób związanych z przewlekłą hemolizą, takich jak PNH i anemia sierpowata.²⁰ PHT stanowi niezależny predyktor umieralności wśród pacjentów z innymi zaburzeniami hemolitycznymi (RR=5,1 [95% CI: 2,1; 12,5], p<0,001).⁵⁷ Zużycie tlenu azotu w wyniku hemolizy przyczynia się do postępującego nadciśnienia płucnego ze współwystępowaniem zwężenia światła naczyń, aktywacji i agregacji płytek, zaburzeń fibrynolizy, hiperkoagulacji.^{8,20}

PHT może nie zostać rozpoznane u wszystkich chorych z PNH. W badaniu Hill 2010 wykazano, że poziomy N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), nieinwazyjnego markeru nadciśnienia płucnego i czynności serca, okazały się być podwyższone u prawie 50% pacjentów z PNH.²⁰ W badaniu obserwacyjnym z udziałem 29 pacjentów z PNH i przewlekłą hemolizą (mediana LDH=7,7; 20/29 pacjentów otrzymało transfuzję krwi w ciągu ostatnich 12 miesięcy), 11 (38%) pacjentów miało udowodnione PHT za pomocą echokardiografii dopplerowskiej (ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 30 mmHg). U 20/29 pacjentów udokumentowano niedomykalność zastawki trójdzielnej, spośród których 10 (50%) pacjentów miało PHT.⁴¹

Dane z badania TRIUMPH (badanie RCT, ekulizumab [N=43] vs placebo [N=44], pacjenci z PNH) pokazują, że spośród 73 pacjentów ze zbadanym poziomem NT-proBNP, 34 (46,6%) pacjentów miało poziom NT-proBNP ≥ 160 pg/ml (poziom wcześniej wskazujący na obecność PHT).²⁰

Duszność, stanowiąca częsty objaw anemii i PHT, dotyka 66% pacjentów z PNH – większość z nich zgłasza duszność o co najmniej umiarkowanym do ciężkiego nasileniu oraz jest zaniepokojona płytkim oddechem.²⁹ Poprawa w zakresie duszności u pacjentów z PNH jest istotnie związana ze zmianami w pomiarach nadciśnienia płucnego u pacjentów z PNH ze względu na wewnątrznaczyniową hemolizę niezależną od anemii.^{20,37}

Zarówno ból w klatce piersiowej, jak i duszność – 2 częste objawy PHT, są związane z hemolizą, prowadzącą do obniżenia jakości życia. Co więcej, stanowią one czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W jednym z badań subkliniczne zakrzepy płucne zidentyfikowano za pomocą rezonansu magnetycznego u 6 na 10 pacjentów z PNH i hemolizą, a u 2 zaobserwowano niewielkie blizny pozawałowe świadczące o wcześniejszym, niepodejrzewanym uszkodzeniu niedokrwiennym.⁴¹ W analizie dużego rejestru prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy było 2,7 razy większe u pacjentów z bólem klatki piersiowej (OR=2,74 [95%CI: 1,2; 6,5], p=0,022) w porównaniu do pacjentów bez bólu klatki piersiowej. Ryzyko zakrzepicy wzrastało 19-krotnie przy porównaniu pacjentów z poziomem LDH $\geq 1,5$ razy powyżej normy w momencie rozpoznania i bólem w klatce piersiowej oraz pacjentów z PNH bez hemolizy i bólu w klatce piersiowej (p<0,001). Podobnie, u pacjentów z dusznością występuje 2,9 razy większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy (OR=2,86 [95%CI: 1,4; 5,2], p=0,0003) w porównaniu z pacjentami bez duszności; ryzyko wystąpienia zakrzepicy wzrasta 10,4-krotnie u pacjentów ze stężeniem LDH $\geq 1,5$ razy powyżej normy podczas rozpoznania i dusznością w porównaniu z pacjentami z PNH bez hemolizy i duszności.¹⁷

2.6.6 Ból brzucha

Nawracające bóle brzucha stanowią niedoszacowany, istotny objaw PNH prowadzący często do niepełnosprawności. Bóle brzucha występują u ponad 50% pacjentów z PNH i są związane z wczesną umieralnością oraz zakrzepicą.^{29,58,30} U pacjentów raportujących bóle brzucha zaobserwowano 2,8 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia TE w porównaniu z pacjentami bez bólu brzucha, natomiast u pacjentów z objawami świadczącymi o hemolizie (z dowodami hemolizy: LDH $\geq 1,5$ razy powyżej normy) i bólem brzucha występuje 17,8 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia TE w porównaniu do pacjentów bez hemolizy i bólu brzucha (OR=17,8 [95%CI: 2,3; 136,0], p=0,006).¹⁷

Ból brzucha jest nie tylko czynnikiem ryzyka wczesnej umieralności i zakrzepicy, ale stanowi również przyczynę niepokoju u 100% pacjentów raportujących ten objaw.²⁹ Wielu pacjentów z bólem brzucha związanym z PNH może wymagać hospitalizacji lub leków przeciwbólowych.^{6,30,59} W dużym retrospektywnym badaniu raportowano ból brzucha u 75% pacjentów z PNH, którym przepisano opioidy.⁵⁸

Ból brzucha u pacjentów z PNH jest najczęściej wywołany zmniejszeniem poziomu tlenu azotu wyzwalanym przez dopełniacz powodując dystonię mięśni gładkich oraz

zakrzepicą małych lub dużych naczyń w krążeniu kręzkowym.⁶ Wynik biopsji przedstawia ogniskowe, ostre i przewlekłe zapalenie, skrzepy fibrynowe i niedokrwienną martwicę w naczyniach wewnątrzbrzusznych.^{60,61,62} Zawał jelita jest dobrze znanym ciężkim stanem medycznym silnie związanym z umieralnością.⁶³ Wykazano, że w PNH ból brzucha miał etiologię niedokrwienną oraz podkreślono znaczenie leczenia współistniejącej przewlekłej końcowej aktywacji dopełniacza i hemolizy odpowiedzialnej za ból brzucha.^{60,62,64,65,66,67}

2.6.7 Przetoczenia

Wykonanie przetoczenia może być wymagane w przypadku wystąpienia anemii związanej z zaburzeniami szpiku kostnego i/lub hemolizą. W dużym badaniu obejmującym 454 pacjentów z PNH, 50% pacjentów hemolitycznych wymagało przetoczenia w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoznania.²⁵

Należy uściślić, że w przeciwieństwie do wcześniejszego postrzegania, zakres uprzednich i obecnych przetoczeń nie odzwierciedla ryzyka klinicznego związanego z hemolizą u pacjentów z PNH. Pacjenci niewymagający przetoczeń charakteryzują się podobną częstością hemolizy i objawów związanych z hemolizą obejmujących TE, ból brzucha, duszność i zmęczenie.³² Międzynarodowa ocena 44 pacjentów z PNH z podwyższonym poziomem hemolizy i nie otrzymujących wcześniej przetoczeń wykazała, że 87% (N=39) doświadczyło obniżonej jakości życia udokumentowanej przez pacjenta lub lekarza.⁴⁴ Co istotne oraz niespójne z innymi opisami przypadków pacjentów z PNH, u których nie przeprowadzono nigdy przetoczenia, zakrzepica była rozpowszechniona w tej międzynarodowej kohorcie z 28% pacjentów, u których wystąpiła kliniczna zakrzepica (wskaźnik TE – 7,85 zdarzeń na 100 pacjentolat). Dowody te podkreślają kluczową rolę końcowej fazy aktywacji dopełniacza i przewlekłej hemolizy z podwyższonym poziomem LDH w stanowieniu istotnego, dożywotniego obciążenia chorobą, podczas gdy przetoczenia stanowią jedynie 1 z konsekwencji hemolizy.

2.6.8 Zmęczenie nieproporcjonalne do anemii

Ciężkość i obciążenie zmęczeniem u pacjentów z PNH jest niedoszacowane przez lekarzy jako istotny objaw PNH, wpływający na jakość życia pacjentów. Około 77% pacjentów zgłasza zmęczenie o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a 85% jako przyczynę niepokoju.²⁹ Stosowane obecnie w PNH leczenie wspomagające jest nieadekwatne, ponieważ prawie 76% pacjentów z PNH musi stale modyfikować swoje codzienne aktywności, aby poradzić sobie z objawami PNH, a 17% pozostaje niezatrudnionych w związku ze zmęczeniem związanym z PNH.²⁹

Poziom hemoglobiny nie odzwierciedla odpowiednio stopnia zmęczenia lub jakości życia doświadczanych przez pacjentów z PNH, jak ma to miejsce w przypadku innych zaburzeń wywołujących anemię, łącznie z nowotworami.²⁹ Wyniki badań klinicznych

wskazują, że zmęczenie wśród pacjentów z PNH wywołane jest hemolizą wewnątrznaczyniową i jest niezależne od zmian w ciężkości anemii.^{39,68} Co więcej, wyniki analizy wieloczynnikowej wskazują, że hemoliza – nie anemia – jest niezależnym czynnikiem powodującym zmęczenie u pacjentów z PNH.⁶⁹ Spadek tlenu azotu wyzwalany dopełniaczem i niedokrwienie przyczyniają się do ciężkiego zmęczenia w PNH poprzez aktywację układu hemostatycznego, zapalenie, niewydolność nerek i nadciśnienie płucne. Wykazano, że w końcowej fazie aktywacji dopełniacza następuje wzrost stężenia IL-6 w surowicy.⁹ Stężenie IL-6 w surowicy jest ściśle związane ze zmęczeniem ($r=0,65$; $p<0.0001$) i jest istotnie wyższe u pacjentów z PNH, u których odnotowano zmęczenie w porównaniu z pacjentami, u których nie odnotowano zmęczenia. Stężenie IL-6 w surowicy jest także podwyższone w sytuacji długotrwałego stresu psychologicznego.^{70,71}

Tradycyjne metody stosowane podczas leczenia anemii, np. przetoczenia czerwonych krwinek, erytropoetyny i folianów mogą być skuteczne w produkcji czerwonych krwinek, ale nie zapobiegają przewlekłej hemolizie, która stanowi podstawową przyczynę pogarszającego się stanu chorobowego i umieralności oraz skrajnego zmęczenia doświadczanego przez pacjentów z PNH.⁶⁹ W związku z tym, omówione sposoby leczenia anemii są nieadekwatne do pełnego rozwiązania problemu zmęczenia i anemii u pacjentów z PNH.

2.6.9 Jakość życia związana ze zdrowiem

Wszystkie opisane powyżej czynniki powodują znaczne obniżenie jakości życia (QoL) u pacjentów z PNH, co wpływa negatywnie na codzienne aktywności. W najnowszej ankiecie przeprowadzonej wśród pacjentów z PNH objawy doświadczane przez chorych są najczęściej raportowane jako objawy o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego i wywołują znaczący niepokój.²⁹ Znaczące obciążenie chorobą obserwowano dalej wśród pacjentów z PNH: 76% pacjentów stale modyfikowało swoje codzienne aktywności w związku z chorobą, a brak zatrudnienia występował u 17% pacjentów. Niemal wszyscy ankietowani pacjenci (96%) doświadczyli zmęczenia, a ponad 50% z nich zgłaszało ból brzucha (prawdopodobny objaw niedokrwienia i zakrzepicy) i płytki oddech (duszność, objaw nadciśnienia płucnego). 41% pacjentów raportowało dysfagię, a 47% mężczyzn raportowało zaburzenia erekcji. W przypadku co najmniej 2/3 ankietowanych pacjentów, każdy symptom raportowano w stopniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, a w przypadku wszystkich objawów powodowały one niepokój u 85% pacjentów.

2.7 Opis dostępnych technologii i wytycznych klinicznych

2.7.1 Ekulizumab

Ekulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się specyficznie z białkiem dopełniacza C5 o wysokim powinowactwie, hamując ciągłą produkcję C5a i C5b, a w efekcie zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Skutkiem jest redukcja przewlekłej, prozakrzepowej i zapalnej aktywacji końcowej fazy dopełniacza oraz hamowanie hemolizy wewnątrznaczyniowej wyzwalanej przez dopełniacz u pacjentów z PNH.²⁸ Od 2007 roku ekulizumab jest zatwierdzony do stosowania w leczeniu hemolizy u pacjentów z PNH przez Komisję Europejską i Amerykańską Agencję np. Żywności i Leków.^{4,72}

Leczenie ekulizumabem jest rekomendowane w leczeniu PNH w 4 zidentyfikowanych wytycznych:

- PNH National Service, Indications for Treatment with Eculizumab, NHS England (2015)⁷³,
- wytyczne postępowania w PNH przygotowane przez *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie* (Niemcy 2015)⁷⁴,
- rekomendacje ekspertów w postępowaniu w PNH – Parker 2011⁷⁵
- wytyczne leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) za pomocą programu leków ratujących życie (Australia 2010).⁷⁶

Zgodnie z wytycznymi postępowania w PNH opracowanymi przez *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*⁷⁴, leczenie ekulizumabem zatwierdzone w leczeniu objawowych pacjentów z PNH jest szczególnie zalecane w przypadku hemolizy wymagającej przetoczenia, będącej wynikiem wcześniejszych zdarzeń zakrzepowozatorowych, niewydolności nerek, skrajnie ciężkich bólów brzucha lub innych poważnych objawów związanych z PNH. Leczenie ekulizumabem opisywane jest jako leczenie długoterminowe, prowadzące do redukcji objawów i potencjalnych powikłań.⁷⁴

W osobnej kohorcie Kelly i wsp. raportowali, że 75% pacjentów leczonych ekulizumabem wymagało przynajmniej 1 przetoczenia w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.³⁴ Podczas gdy hamowanie hemolizy wyzwalanej przez dopełniacz za pomocą ekulizumabu istotnie zmniejsza potrzebę przetoczeń, niektórzy pacjenci mogą potrzebować przetoczeń ze względu na zaburzenia szpiku kostnego (np. zespoły mielodysplastyczne [MDS], aplazja) lub przełom hemolityczny, który może pokrywać się z aktywacją dopełniacza wywołaną zakażeniem.³⁴

Więcej danych na temat ekulizumabu zamieszczono w rozdz. 2.9.

2.7.2 Przeszczep allogeniczny komórek macierzystych

Komórki PNH mogą być usunięte dzięki metodzie przeszczepu komórek macierzystych, potwierdzonej zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*. Niemniej jednak, metoda ta

wiąże się z dużym ryzykiem długoterminowej chorobowości i umieralności związanej z leczeniem (wywołanej odrzuceniem przeszczepu, szczególnie po konwencjonalnym kondycjonowaniu, chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi i powikłaniami związanymi z zakażeniem). Odsetki przeżycia długoterminowego wynosiły w przybliżeniu 50-60%. Przeszczep wskazany jest jedynie u pacjentów ze współwystępującą ciężką dysfunkcją szpiku kostnego, co podkreślili międzynarodowi eksperci w dziedzinie PNH (poniżej 5% pacjentów; dane z Wielkiej Brytanii, 2006).⁷⁷ Przed dopuszczeniem do obrotu ekulizumabu, głównym wskazaniem do przeszczepu komórek macierzystych była progresja choroby do hemolitycznej anemii wymagającej przetoczeń, zagrażający życiu zakrzep/zator lub postępująca ciężka anemia aplastyczna. Inną przeszkodę dla przeszczepu allogenicznego komórek macierzystych stanowi fakt, że możliwość najlepiej podjętej decyzji daje decyzja podejmowana w odniesieniu do konkretnego przypadku (jako skutek heterogenicznego przebiegu naturalnego choroby). Ponadto trudność stanowi również kwestia znalezienia dawcy.^{75,78,79}

Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych stanowi potencjalną opcję leczenia PNH rekomendowaną przez wytyczne postępowania w PNH: *International PNH Interest Group*⁶, *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie* (Niemcy 2015)⁷⁴ oraz ekspertów⁷⁵. Przeszczep omówiony został również w wytycznych leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii w ramach programu leków ratujących życie (Australia 2010).⁷⁶ Wszystkie wytyczne podkreślają wysokie ryzyko wiążące się z przeszczepem komórek macierzystych.

Efektów przeszczepu szpiku kostnego (BMT) u pacjentów z PNH nie oceniano w badaniach prospektywnych.⁸⁰ W dużej retrospektywnej serii przypadków obejmującej obecnie 211 pacjentów z PNH po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, ostra lub przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi wystąpiły u odpowiednio 40% [95%CI: 34; 47%] i 29% [95%CI: 23%; 36%] pacjentów w ciągu 5 lat.⁷⁹ Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów po przeszczepie w ciągu 5 lat było niskie – 68%±3%. Uwzględniając również ograniczoną dostępność odpowiednich dawców przeszczepu wyniki te spójnie wykazują, że znaczne ryzyko ogranicza wskazanie BMT u pacjentów z PNH.

2.7.3 Najlepsze leczenie wspomagające

W przeszłości postępowanie w PNH miało charakter wspomagający i niecelowany oraz koncentrowało się jedynie na próbie złagodzenia anemii, natomiast nie było skierowane na postępującą, ciężką i zagrażającą życiu chorobowość wynikającą z istniejącej przewlekłej hemolizy.⁶ Pomimo stosowania najlepszej terapii wspomagającej 35% pacjentów z PNH umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania.^{6,34}

Dotychczasowe postępowanie w PNH obejmuje:

- przetoczenie krwi lub erytrocytów – w przypadku ciężkiej objawowej anemii; pomimo rosnącego stężenia hemoglobiny, przetoczenie może poprawiać stan hemolizy, hamując erytropoezę;^{6,74,76,77}
- żelazo, kwas foliowy, witamina B12 – wspomagająco w produkcji czerwonych krwinek z powodu wzmożonej, kompensacyjnej erytropoezy w szpiku kostnym;^{6,74,77}
- steroidy (np. androgeny, glikokortykosteroidy i steroidy anaboliczne) – leczenie empiryczne (bez badań randomizowanych, niezalecane przez niektórych członków *International PNH Interest Group*) przewlekłej hemolizy i ostrych hemolitycznych zaostrzeń może mieć korzystny wpływ na czas trwania i ciężkość zaostrzeń hemolitycznych podczas leczenia krótkookresowego, jednakże stałe leczenie steroidami nie jest zalecane;^{6,74,76}
- leki przeciwzakrzepowe (stosowane mogą być kumaryny i heparyny) – profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana szczególnie u pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub po przebytych leczeniu zakrzepicy o nietypowej lokalizacji, jak zespół Budda-Chiariego;^{74,76}
- leczenie immunosupresyjne (np. przeciwciało antytymocytarne i cyklosporyny u pacjentów z aplazją szpiku kostnego^{81,82,83}) – niezalecane jako samodzielne leczenie oraz w skojarzeniu z ekulizumabem; w większości przypadków terapia immunosupresyjna nie wpływa na wielkość klonu PNH.^{74,75}

Zastosowanie terapii wspomagającej włączono do danych Rejestru PNH – prospektywnego, wieloośrodkowego, międzynarodowego, obserwacyjnego, nieinterwencyjnego badania pacjentów z PNH, którzy mogą lub nie mogą być leczeni ekulizumabem.¹⁹ Zgodnie z najnowszą dostępną analizą (czerwiec 2015) do rejestru włączono 3 532 pacjentów, w tym 2 092 pacjentów nieleczonych wcześniej ekulizumabem (dane Wnioskodawcy). Podczas rekrutacji do badania (w tym 6 miesięcy przed rekrutacją) raportowano następujące terapie wspomagające u pacjentów nieleczonych dotychczas ekulizumabem (N=2 092):

- heparyna lub warfaryna: 8,7% (N=169),
- cyklosporyna: 39,0% (N=680),
- globulina antytymocytarne: 15,4% (N=253),
- cyklosporyna lub globulina antytymocytarne: 40,5% (N=701),
- kortykosteroidy: 28,5% (N=471).

2.8 Rekomendacje refundacyjne

W Tab. 5 poniżej przedstawiono rekomendacje dla leku Soliris (ekulizumab) w leczeniu pacjentów z PNH.

Tab. 5. Rekomendacje agencji HTA.

Kraj	Agencja	Rekomendacje	Data (miesiąc-rok)	Komentarze
Wielka Brytania	NICE ⁸⁴	nie dotyczy	nie dotyczy	W Anglii utworzono PNH National Service, który wspiera pacjentów z PNH i jest finansowany przez NHS England. Pomiędzy PNH National Service a Szkocją, Walią i Irlandią Północną podpisano umowy zapewniające leczenie ekulizumabem w pozostałych częściach Wielkiej Brytanii. ⁷³ Dlatego też, pomimo braku rekomendacji NICE, ekulizumab jest finansowany w całej Wielkiej Brytanii przez NHS England. ⁸⁵
Szkocja	SMC ⁸⁶	brak rekomendacji	10-2010	<p>Rozpatrywane wskazanie: Dowody korzyści klinicznych wynikających ze stosowania ekulizumabu są ograniczone do populacji pacjentów z PNH i przebytymi przetoczeniami.</p> <p>Podsumowanie na stronie internetowej SMC: W badaniu kontrolowanym u pacjentów z PNH zależnym od przetoczenia, ekulizumab powodował spadek poziomu hemolizy i poprawę anemii w porównaniu do placebo. Dane niekontrolowane sugerują, że ekulizumab zmniejsza zapadalność na zakrzepicę u pacjentów z PNH.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył żadnej analizy z zakresu ekonomii zdrowia i nie wykazano opłacalności w niezależnej analizie ekonomicznej, zatem ekulizumab nie może być rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Niemniej jednak, pomiędzy <i>PNH National Service</i> a Szkocją podpisano umowy zapewniające leczenie ekulizumabem w Szkocji – patrz komentarz dla Wielkiej Brytanii powyżej.</p>
	SMC ⁸⁷	brak rekomendacji	08-2013	<p>Rozpatrywane wskazanie: u dzieci w leczeniu PNH. Dowody w zakresie korzyści klinicznych stosowania Solirisu u pacjentów z PNH są ograniczone do pacjentów z historią przetoczeń.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do SMC w tym wskazaniu, w związku z czym ekulizumab nie może być rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Jednakże, pomiędzy <i>PNH National Service</i> a</p>

Kraj	Agencja	Rekomendacje	Data (miesiąc-rok)	Komentarze
Walia	AWMSG ⁸⁸	pozytywna	04-2009	Szkocją podpisano umowy zapewniające leczenie eculizumabem w Szkocji – patrz komentarz dla Wielkiej Brytanii powyżej. Eculizumab jest rekomendowany w ograniczonym zakresie w ramach NHS Wales zgodnie z wytycznymi leczenia PNH.
	AWMSG ⁸⁹	pozytywna	12-2013	Z powodu braku wniosku przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny, eculizumab nie może być wprowadzony do stosowania w ramach NHS Wales u dzieci w leczeniu PNH. Dowody korzyści klinicznych eculizumabu w leczeniu pacjentów z PNH są ograniczone do pacjentów z historią przetoczeń. Zgodnie z danymi Wnioskodawcy eculizumab jest finansowany w leczeniu chorych z PNH w Walii. Lek nie powinien być rutynowo przepisywany w ramach NHS Wales. W przypadku braku rekomendacji NICE lub AWMSG, lekarze po konsultacji z pacjentem i/lub opiekunem powinni dokonać oceny klinicznej, na podstawie najlepszych dostępnych dowodów.
Niemcy	IQWiG ⁹⁰	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy; eculizumab w leczeniu PNH nie był analizowany przez IQWiG; w 2015 r. <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</i> wydał rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia PNH, w których zalecane jest stosowanie eculizumabu ⁷⁴
Szwecja	SBU ⁹¹	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy; eculizumab w leczeniu PNH nie był analizowany przez SBU
Kanada	CADTH ⁹²	negatywna (istnieje możliwość finansowania ze środków poszczególnych prowincji)	02-2010	W 1 podwójnie zaślepionym badaniu RCT włączonym do przeglądu systematycznego CDR, odnotowano klinicznie i statystycznie istotną redukcję poziomu hemolizy dla eculizumabu w porównaniu do placebo. Koszt eculizumabu jest wyjątkowo wysoki i wynosi ponad 500 000 CAD rocznie. Eculizumab nie zostałby uznany za kosztowo efektywny bez znacznej redukcji wnioskowanej ceny. CDR oszacowała inkrementalny koszt roku życia skorygowanego o jakość na 2,4 mln CAD dla eculizumabu w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym w porównaniu do leczenia wspomagającego na podstawie 26-cio

Kraj	Agencja	Rekomendacje	Data (miesiąc-rok)	Komentarze
				tygodniowego badania, gdzie korzyści z jakości życia w dożywotnim schorzeniu mogły nie być całkowicie uchwycone. Zgodnie z danymi Wnioskodawcy wszystkie prowincje Kanady refundują leczenie PNH ekulizumabem pomimo negatywnej rekomendacji CADTH.
Francja	HAS ⁹³	pozytywna	10-2007	Rada Przejrzystości rekomenduje wprowadzenie na listę leków zatwierdzonych do stosowania przez szpitale i różnych publicznych świadczeniodawców we wnioskowanych wskazaniach i dawkach.
Australia	PBAC ⁹⁴	pozytywna	10-2010	Ekulizumab w leczeniu PNH jest finansowany w ramach Programu Leków Ratujących Życie (LSDP). ⁹⁵

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*, SMC – *Scottish Medicines Consortium*, AWMSG – *All Wales Medicines Strategy Group*, IQWiG – *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare*, SBU – *The Swedish Council on Health Technology Assessment*, CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, HAS – *Haute Autorité de Santé*, PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

2.8.1 Rekomendacje AOTMiT dla ekulizumabu

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie wydała rekomendacji dotyczących ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH).

2.8.2 Zakres program lekowego

LECZENIE NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII (ICD-10 D59.5)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO								
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU						
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu NNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:</p> <p>1/ objawy hemolizy związane z NNH oraz (łącznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywnością LDH $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN) - co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą, np.: niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność. <p>2/ zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, amputacji, zawał mięśnia sercowego, napad przemijającego niedokrwienia, niestabilna dławica piersiowa, zakrzepica żyły nerkowej, zakrzepica żył krezkowych, zakrzepica żyły wrotnej, zgorzel,</p>	<p>2. Dawkowanie</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) z NNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - faza leczenia początkowego: dawka 600 mg ekulizumabu, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. - faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg ekulizumabu, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co 14 ± 2 dni. <p><u>Dzieci</u></p> <p>Dzieciom z NNH o masie ciała wynoszącej 40 kg lub więcej należy podać dawkę dla dorosłych. U dzieci z NNH o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania ekulizumabu opisane w tabeli 1.</p> <p>Tabela 1. Dawkowanie w oparciu o masę ciała u dzieci z PNH.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała</th> <th>Faza leczenia początkowego</th> <th>Faza leczenia podtrzymującego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>od 5 do <10 kg</td> <td>300 mg co tydzień x 1</td> <td>300 mg w 2. Tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table>	Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego	od 5 do <10 kg	300 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. Tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie	<p>3. Badania przy kwalifikacji</p> <p>Badanie diagnostyczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH <p>Ocena kliniczna:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Aktywność LDH 2) Morfologia krwi obwodowej z rozmazem 3) Liczba retikulocytów 4) APTT 5) PT 6) Fibrynogen 7) Odczyn Coombsa 8) Oznaczenie grupy krwi 9) Stężenie kreatyniny w surowicy 10) Stężenie mocznika w surowicy 11) AspAT i AlAT 12) Bilirubina całkowita i bezpośrednia 13) Stężenie haptoglobiny 14) Na+, K+ 15) Badanie ogólne moczu
Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego						
od 5 do <10 kg	300 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. Tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie						

<p>ostre zamknięcia naczyń obwodowych.</p> <p>3/ ciąża</p> <p>U wszystkich chorych zakwalifikowanych do programu leczenia należy wykonać szczepienie przeciwko meningokokom (w tym przeciwko serotypie B) na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku. U chorych, którzy otrzymali dawkę leku przed upływem 2 tygodni od szczepienia przeciwko meningokokom należy stosować profilaktykę antybiotykami w okresie do 2 tygodni od szczepienia.</p> <p>Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> i przeciwko zakażeniom pneumokokami, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle stosować się do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, zaleca się stosowanie ekulizumabu przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest wskazane ze względów klinicznych.</p> <p>Należy uważnie obserwować czy u pacjentów z NNH, którzy przerwą leczenie ekulizumabem, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego ekulizumab należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni.</p>	<table border="1"> <tr> <td>od 10 do <20 kg</td> <td>600 mg co tydzień x 1</td> <td>300 mg w 2. Tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>od 20 do <30 kg</td> <td>600 mg co tydzień x 2</td> <td>600 mg w 3. Tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>od 30 do <40 kg</td> <td>600 mg co tydzień x 2</td> <td>900 mg w 3. Tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>>40 kg</td> <td>600 mg co tydzień x 4</td> <td>900 mg w 5. Tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie</td> </tr> </table>	od 10 do <20 kg	600 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. Tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie	od 20 do <30 kg	600 mg co tydzień x 2	600 mg w 3. Tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie	od 30 do <40 kg	600 mg co tydzień x 2	900 mg w 3. Tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie	>40 kg	600 mg co tydzień x 4	900 mg w 5. Tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie	<p>16) Badanie wolnej hemoglobiny w moczu</p> <p>17) Badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: USG lub TK lub NMR</p> <p>4. Monitorowanie leczenia</p> <p>Co tydzień przez pierwsze 5 tygodni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1/ Aktywność LDH 2/ Morfologia krwi obwodowej z rozmazem 3/ Kreatynina 4/ Mocznik 5/ AspAT ALAT 6/ Bilirubina całkowita <p>Po 5 tygodniu, raz na dwa tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1/ Aktywność LDH 2/ Morfologia krwi obwodowej z rozmazem <p>Po 5 tygodniu, raz na cztery tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1/ Kreatynina 2/ Mocznik 3/ AspAT, ALAT
od 10 do <20 kg	600 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. Tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie												
od 20 do <30 kg	600 mg co tydzień x 2	600 mg w 3. Tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie												
od 30 do <40 kg	600 mg co tydzień x 2	900 mg w 3. Tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie												
>40 kg	600 mg co tydzień x 4	900 mg w 5. Tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie												

<p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, zaleca się stosowanie ekulizumabu przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest wskazane ze względów klinicznych. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną, należy przerwać podawanie ekulizumabu i zastosować odpowiednie leczenie. Podanie ekulizumabu może wywołać reakcje na infuzję lub odczyny immunologiczne, które mogą powodować alergię lub reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne). W badaniach klinicznych u żadnego pacjenta z NNH ani z aHUS nie wystąpiły reakcje na infuzję dożylną, które powodowałyby konieczność przerwania podawania ekulizumabu.</p>		<p>4/ Bilirubina całkowita</p> <p>Badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym:</p> <p>1/ 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania;</p> <p>2/ co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu.</p> <p>Może być konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 ±2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (maksymalnie co 12 dni), żeby utrzymywać redukcję hemolizy.</p> <p>Każdego pacjenta należy obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokami; jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną, należy przerwać podawanie ekulizumabu i zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p>5. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na
--	--	--

		zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

Legenda: NNH (ang. PNH – *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*) - nocna napadowa hemoglobinuria; LDH-dehydrogenaza mleczanowa, aHUS (ang. *atypical haemolytic- uremic syndrome*) – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy; AspAT –aminotransferaza asparaginianowa; AlAT- aminotransferaza alaninowa, USG – ultrasonogram; TK (ang. CT) – tomografia komputerowa; NMR (ang. MRI) – magnetyczny rezonans jądrowy.

2.9 Interwencja (ChPL)

Informacje na temat ekulizumabu zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego (Europejska Agencja Leków) aktualizowanej ostatnio 23 kwietnia 2015 roku.⁴

2.9.1 Lek

Soliris 300 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

2.9.2 Informacje dotyczące leku

Preparat Soliris jest bezbarwnym klarownym koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji i jest dostępny w jednorazowych fiolkach o pojemności 30 ml (10 mg/ml).

2.9.3 Mechanizm działania

Ekulizumab, aktywny składnik leku Soliris, jest monoklonalnym przeciwciałem, które wiąże się z ludzkim białkiem C5 dopełniacza hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b oraz zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9 (Ryc. 1, str. 19). Prowadzi to do zmniejszenia aktywności końcowej fazy dopełniacza oraz hamowania końcowej fazy aktywacji prowadzącej do hemolizy wewnątrznaczyniowej wyzwalanej przez dopełniacz u pacjentów z PNH.

2.9.4 Zarejestrowane wskazania

Komisja Europejska zatwierdziła lek ekulizumab na terenie całej Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu:

- napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń;
- atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).

2.9.5 Dawkowanie i sposób podawania

Ekulizumab jest podawany w postaci infuzji dożylniej trwającej 25-45 minut zgodnie z poniższym planem:

Dorośli pacjenci z PNH (≥ 18 roku życia):

- Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg ekulizumabu podawana co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie.
- Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg ekulizumabu podawana w 5. tygodniu, a następnie co 2 tygodnie \pm 2 dni.

Dzieci i młodzież:

Dzieci i młodzież z PNH i z aHUS o masie ciała ≥ 40 kg są leczeni zgodnie z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych. Schemat dawkowania ekulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH o masie ciała poniżej 40 kg przedstawiono w Tab. 6 poniżej.

Tab. 6. Zalecenia dawkowania ekulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH o masie ciała poniżej 40 kg zatwierdzone przez EMA.

Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
5 do ≤ 10 kg	300 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie
10 do ≤ 20 kg	600 mg co tydzień x 1	300 mg 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie
20 do ≤ 30 kg	600 mg co tydzień x 2	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie
30 do ≤ 40 kg	600 mg co tydzień x 2	900 mg 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie

2.9.6 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie należy rozpoczynać leczenia ekulizumabem u pacjentów z PNH:

- z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitides*.
- którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitides*.

2.9.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie), a najcięższym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 7 poniżej podano działania niepożądane odnotowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń oraz badań klinicznych dotyczących PNH i aHUS. Działania niepożądane, zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) po podaniu ekulizumabu, są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz z uwzględnieniem zalecanej terminologii. W każdej grupie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tab. 7. Działania niepożądane odnotowane u 302 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących PNH i aHUS oraz po dopuszczeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1,000 do <1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		posocznica meningokokowa, zakażenie grzybicze wywołane przez <i>Aspergillus</i> , bakteryjne zapalenie stawów, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, opryszczka wargowa, zakażenia dróg moczowych, zakażenia wirusowe	meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wywołane przez bakterię <i>Neisseria</i> , posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie grzybicze, zakażenie wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> , ropień, zapalenie tkanki łącznej, grypa, zakażenia układu pokarmowego, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie dziąseł, zakażenia, zapalenie zatok, liszajec, zakażenie zęba
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			czerniak złośliwy, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, leukopenia, hemoliza*	koagulopatia, aglutynacja czerwonych krwinek, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, niedokrwistość, limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcja anafilaktyczna	nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne			choroba Basedowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		osłabione łąknienie	jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne			depresja, niepokój, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny, zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku	omdlenia, drżenia, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie, podrażnienie spojówek

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1,000 do <1/100)
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne, zawroty głowy
Zaburzenia serca			kołatanie serca
Zaburzenia naczyńniowe		niedociśnienie	nadciśnienie złośliwe, nadciśnienie, krwiaki, uderzenie gorąca, zaburzenia żyłne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani, wyciek z nosa	krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcia, niestrawność	zapalenie otrzewnej, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia brzucha, bóle dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, łysienie, świąd	pokrzywka, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny, odbarwienie skóry, nadmierna potliwość, suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni, kurcze mięśni, bóle kości, bóle pleców, bóle szyi, bóle kończyn	szczękościsk, obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zaburzenie czynności nerek, krwiomocz, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			samoistna erekcja prącia, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, gorączka, dreszcze, zmęczenie, astenia, dolegliwości grypopodobne	ból w obrębie klatki piersiowej, zaburzenia czucia w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, wynaczynienie, uczucie gorąca
Badania diagnostyczne		dodatni odczyn Coombsa*	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zmniejszenie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1,000 do <1/100)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny reakcja w miejscu infuzji

2.10 Komparatory

Obecnie leczenie wspomagające obejmuje przetoczenie krwi i leki niespecyficzne takie jak antykoagulanty, opioidy i płyny. Są to przeważnie terapie wspomagające stosowane w anemii i bólu; nie istnieją kontrolowane badania kliniczne wskazujące na skuteczność lub bezpieczeństwo którejkolwiek z tych terapii u pacjentów z PNH w odniesieniu do jakichkolwiek punktów końcowych raportowanych u pacjentów.⁶

Leczenie nefarmakologiczne PNH może obejmować przeszczep szpiku kostnego, jednakże wiąże się on ze znaczną umieralnością i długookresową chorobowością u pacjentów, którzy przeżyli, a także z ograniczoną dostępnością odpowiednich dawców do przeszczepu (rozdz. 2.7.2). Przeszczep szpiku kostnego może być postrzegany jako nefarmakologiczna terapia ratująca życie i nie stanowi odpowiedniego komparatora dla ekulizumabu.

Ze względu na brak odpowiednich komparatorów dla leczenia PNH, za właściwy komparator dla ekulizumabu uznano brak aktywnego leczenia (placebo), obydwie terapie dodano do leczenia wspomagającego.

2.10.1 Finansowanie komparatorów

Obecny status finansowania leków stosowanych w terapii wspomagającej przedstawiono w Tab. 8 poniżej (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r.⁹⁶).

Tab. 8. Status finansowania leków powszechnie stosowanych w terapii wspomagającej pacjentów z PNH w Polsce.⁹⁶

Grupa leku	Status finansowania dla pacjentów z PNH
Steroidy	
androgeny	formalnie nierefundowane w tym wskazaniu
glukokortykosteroidy	jedynie deksametazon refundowany w tym wskazaniu
steroidy anaboliczne	formalnie nierefundowane w tym wskazaniu
Leki przeciwzakrzepowe	
kumaryny	refundowane acenokumarol i warfaryna
heparyny	refundowane dalteparyna sodowa, enoksaparyna sodowa i nadroparyna wapniowa
Leczenie immunosupresyjne	
przeciwciało antytymocytarne	nierefundowane
cyklosporyna	refundowane
Inne	
żelazo	formalnie nierefundowane
kwas foliowy	formalnie nierefundowane w tym wskazaniu
witamina B12	formalnie nierefundowane w tym wskazaniu

Procedury przetaczania krwi i hospitalizacja związana z przetaczaniem krwi zostały uwzględnione w katalogu leczenia szpitalnego (Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z 5 grudnia 2014 r.⁹⁷). Hospitalizację związaną z przetoczeniami krwi lub elementów krwi łącznie z immunoglobulinami oceniono na 5 punktów. Po uwzględnieniu ceny za punkt na poziomie 52 PLN koszt hospitalizacji wynosi 260 PLN. Koszty procedur przetoczeń i leków refundowanych dla pacjentów z PNH przedstawiono w Tab. 9 i Tab. 10 poniżej.

Tab. 9. Koszty procedur przetoczeń krwi.

Leczenie	Pkt/jednostka	Cena, PLN/ 1 jednostka
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3,47	180,44
Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37*	1111,24*
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	1,74	90,48
Przetoczenie osocza	2,16	112,32
Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5,56	289,12
Przetoczenie napromienianego i filtrowanego koncentratu krwinek płytkowych	4,74	246,48
Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych	5,06	263,12
Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	4,24	220,48
Przetoczenie osocza po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych	4,52	235,04
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z aferezy po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych	31,10*	1617,20*
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy	5,06	263,12
Przetoczenie krioprecypitatu	3,75	195,00
Przetoczenie napromienianego koncentratu krwinek czerwonych	3,97	206,44

* na dawkę terapeutyczną.

Tab. 10. Ceny leków powszechnie stosowanych jako terapia wspomagająca u pacjentów z PNH w Polsce.

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Steroidy									
Pabi-Dexamethason	Dexamethasonum	tabl., 0,5 mg	20 tabl.	7,90	8,53	8,96	12,15	11,50	3,85
Pabi-Dexamethason	Dexamethasonum	tabl., 1 mg	20 tabl. (fiol.)	15,80	17,06	17,91	22,99	22,99	3,20
Leki przeciwzakrzepowe									
Acenocumarol WZF	Acenocoumarolum	tabl., 4 mg	60 tabl.	7,70	8,32	8,74	11,86	11,86	5,12
Warfin	Warfarinum	tabl., 3 mg	100 tabl. (słoik)	12,98	14,02	14,72	17,40	9,88	11,79
Warfin	Warfarinum	tabl., 5 mg	100 tabl. (słoik)	20,81	22,47	23,59	27,52	16,47	18,16
Fragmin	Dalteparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	41,09	44,38	46,60	55,84	52,64	6,40
Fragmin	Dalteparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	85,19	92,01	96,61	109,85	105,29	7,76
Fragmin	Dalteparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml	10 amp.a 1 ml	162,16	175,13	183,89	201,13	201,13	4,27

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowa, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Fragmin	Dalteparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/4 ml	10 amp.a 4 ml	162,16	175,13	183,89	201,13	201,13	4,27
Fragmin	Dalteparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	127,68	137,89	144,78	160,40	157,93	5,67
Fragmin	Dalteparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	104,98	113,38	119,05	133,48	131,61	5,07
Fragmin	Dalteparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.a 0,6 ml	127,68	137,89	144,78	160,40	157,93	5,67
Fragmin	Dalteparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz.a 0,72 ml	144,55	156,11	163,92	180,69	180,69	3,84
Fragmin	Dalteparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.a 0,4 ml	76,81	82,95	87,10	100,34	100,34	3,20
Clexane	Enoxaparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	44,42	47,97	50,37	59,61	52,64	10,17

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Clexane	Enoxaparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	89,27	96,41	101,23	114,47	105,29	12,38
Clexane	Enoxaparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	125,49	135,53	142,31	157,93	157,93	3,20
Clexane	Enoxaparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	245,73	265,39	278,66	297,09	263,22	39,20
Clexane	Enoxaparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	162,15	175,12	183,88	201,12	201,12	4,27
Clexane forte	Enoxaparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	270,44	292,08	306,68	326,30	315,86	16,84
Clexane forte	Enoxaparinum natricum	roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	320,22	345,84	363,13	384,52	384,52	8,00
Fraxiparine	Nadroparinum calcicum	roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	44,42	47,97	50,37	59,61	52,64	10,17

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Fraxiparine	Nadroparinum calcicum	roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	95,81	103,47	108,64	121,88	105,29	19,79
Fraxiparine	Nadroparinum calcicum	roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	148,65	160,54	168,57	184,98	175,48	13,06
Fraxiparine	Nadroparinum calcicum	roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	59,62	64,39	67,61	78,43	70,19	11,44
Fraxiparine	Nadroparinum calcicum	roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	118,52	128,00	134,40	149,23	140,38	12,05
Fraxodi	Nadroparinum calcicum	roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	170,26	183,88	193,07	210,31	210,31	4,27
Fraxodi	Nadroparinum calcicum	roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	243,52	263,00	276,15	294,98	280,76	19,91
Fraxodi	Nadroparinum calcicum	roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	284,42	307,17	322,53	342,94	342,94	7,11
Leczenie immunosupresyjne									

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowa, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Cyclaid	Ciclosporinum	kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	50,00	54,00	56,70	67,18	67,06	3,32
Cyclaid	Ciclosporinum	kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	105,50	113,94	119,64	134,12	134,12	3,20
Cyclaid	Ciclosporinum	kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	221,00	238,68	250,61	269,09	268,24	4,05
Equoral	Ciclosporinum	kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	50,00	54,00	56,70	67,18	67,06	3,32
Equoral	Ciclosporinum	kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	105,50	113,94	119,64	134,12	134,12	3,20
Equoral	Ciclosporinum	kaps. elastyczne.,100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	221,00	238,68	250,61	269,09	268,24	4,05
Equoral	Ciclosporinum	roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	257,05	277,61	291,49	311,28	311,28	3,20
Sandimmun Neoral	Ciclosporinum	kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	93,63	101,12	106,18	116,65	67,06	52,79
Sandimmun Neoral	Ciclosporinum	kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	158,73	171,43	180,00	194,48	134,12	63,56
Sandimmun Neoral	Ciclosporinum	kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	318,00	343,44	360,61	379,09	268,24	114,05
Sandimmun Neoral	Ciclosporinum	roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	335,80	362,66	380,79	400,58	311,28	92,50
Sandimmun Neoral	Ciclosporinum	kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	43,26	46,72	49,06	55,87	32,19	26,88

3 Metody przeglądu systematycznego literatury

Poniżej przedstawiono metodykę analizy klinicznej dla ekulizumabu w leczeniu PNH.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P): dorośli i dzieci z PNH (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem).⁴

Interwencja (I): ekulizumab podawany w 25-45 minutowej infuzji dożylniej w dawce 600 mg co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (leczenie początkowe), 900 mg w 5 tygodniu, a następnie 900 mg co 14 ± 2 dni (leczenie podtrzymujące), zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.⁴

Komparatory (C): placebo.

Punkty końcowe (O): co najmniej 1 z poniższych:

- hemoliza,
- przeżycie całkowite,
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,
- poziom hemoglobiny,
- konieczność przetoczeń,
- jakość życia,
- stadium przewlekłej choroby nerek,
- liczba komórek krwi PNH,
- hemoglobinuria,
- przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności,
- zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań(S):

- opracowania wtórne: metaanalizy, przeglądy systematyczne i raporty HTA z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii;
- badania pierwotne: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT), prospektywne badania obserwacyjne z/bez grupy kontrolnej, rejestry.

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Włączano badania wyłącznie w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Zastosowano następujące kryteria wykluczenia:

- mniej niż 5 pacjentów w grupie ekulizumabu;
- kobiety w ciąży;
- badania retrospektywne, serie przypadków, opisy przypadków i opinie ekspertów,
- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz i raportów HTA:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27 sierpnia 2015 r. (aktualizacja: 20 października 2015 r.),
- EMBASE (EMBASE.com) z datą odcięcia 27 sierpnia 2015 r. (aktualizacja: 20 października 2015 r.),
- *Cochrane Library* z datą odcięcia 27 sierpnia 2015 r. (aktualizacja: 20 października 2015 r.),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 27 sierpnia 2015 r. (aktualizacja: 20 października 2015 r.).

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- stron internetowych urzędów rejestracji,
- wyszukiwarek internetowych.

Poszukiwano dodatkowych dowodów naukowych, w tym badań i danych nieopublikowanych.

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com), *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeszukiwano 27 sierpnia 2015 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (Tab. 11 - Tab. 14). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka, daty i rodzaju publikacji, co minimalizuje błąd selekcji. Przeszukiwanie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) ograniczono do słów kluczowych opisujących interwencję.

Szczegółowe strategie wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach (Tab. 11 - Tab. 14).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania 20 października 2015 r. nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu.

Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących stosowania ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w systemie bazy *Cochrane Library*; dane na dzień 27.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	23
#2	Hemoglobinuria, Paroxysmal	48
#3	Paroxysmal Hemoglobinuria	48
#4	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	46
#5	Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal	46
#6	Marchiafava-Micheli Syndrome	1
#7	Marchiafava Micheli Syndrome	1
#8	Syndrome, Marchiafava-Micheli	1
#9	Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal	46
#10	Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal	46
#11	Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria	46
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	48
#13	eculizumab	56
#14	soliris	8
#15	#13 OR #14	56
#16	#12 AND #15	29

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba wyników
	#16 in Cochrane Reviews	1
	#16 in Other Reviews	1
	#16 in Trials	17
	#16 in Technology Assessments	8
	#16 in Economic Evaluations	2

Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań dotyczących stosowania ekulizumabu w napadowej nocnej hemoglobinurii w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 27.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'hemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal'	4 596
#2	'paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal hemoglobinuria'	4 605
#3	'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'	4 846
#4	'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal'	4 596
#5	'marchiafava-micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava-micheli syndrome'	4 599
#6	'marchiafava micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava micheli syndrome'	4 599
#7	'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria'	4 599
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4 857
#9	eculizumab/exp OR eculizumab	2 406
#10	soliris/exp OR soliris	2 335
#11	#9 OR #10	2 407
#12	#8 AND #11	784

Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań dotyczących stosowania ekulizumabu w napadowej nocnej hemoglobinurii w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Hemoglobinuria, Paroxysmal [MeSH Terms]	2 973
#2	Hemoglobinuria, Paroxysmal [Text Word]	2 973
#3	Paroxysmal Hemoglobinuria [Text Word]	2 984
#4	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Text Word]	1 947
#5	Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal [Text Word]	2 473

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#6	Marchiafava-Micheli Syndrome [Text Word]	36
#7	Marchiafava Micheli Syndrome [Text Word]	36
#8	Syndrome, Marchiafava-Micheli [Text Word]	40
#9	Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal [Text Word]	2 473
#10	Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal [Text Word]	2 564
#11	Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria [Text Word]	71
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3 488
#13	eculizumab [Supplementary Concept]	419
#14	eculizumab [Text Word]	738
#15	soliris [Text Word]	16
#16	#13 OR #14 OR #15	738
#17	#12 AND #16	238

Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań dotyczących stosowania eculizumabu w napadowej nocnej hemoglobinurii w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 27.08.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	eculizumab	18
#2	soliris	6
#3	#1 OR #2	18

3.4 Selekcja badań

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia badań zdefiniowanych przed rozpoczęciem wyszukiwania (rozdz. 3.1). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Etapy wyszukiwania i selekcji publikacji przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM⁹⁸/PRISMA⁹⁹. Włączono badania wyłącznie w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy bez zaślepienia pod kątem autorów publikacji lub czasopisma.

Metodykę badań oceniono przy użyciu skali Jadad: opis skali – patrz rozdz. 8.1.¹⁰⁰.

Dodatkowo badania oceniono pod kątem:

- opisu metodyki badań ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości jedyne badania RCT włączonego do analizy (TRIUMPH) przedstawiono w rozdziale 4.2.1.2.

W rozdziale 8.4 przedstawiono krytyczną ocenę jedyne badania RCT włączonego do analizy (TRIUMPH).

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza pod kątem dokładności. Wszelkie niezgodności były rozwiązywane za pomocą dyskusji autorów.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Zmienne ciągłe przedstawiono jako zmianę między stanem sprzed leczenia i po zakończeniu leczenia z błędem standardowym (SE) lub odchyleniem

standardowym (SD), natomiast dychotomiczne - jako odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy.

Dla porównania ekulizumabu i placebo wykorzystano miary względne i bezwzględne. Różnice w zakresie ciągłych punktów końcowych przedstawiono za pomocą średniej ważonej różnic (WMD) z 95% przedziałem ufności (CI) między terapiami. W przypadku dychotomicznych punktów końcowych jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect model*).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą wersji 5.1 Review Manager (RevMan) (Kopenhaga: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012) oraz Microsoft Excel 2010.

4 Wyniki przeglądu systematycznego literatury

4.1 Wyniki wyszukiwania badań

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie zweryfikowane pod kątem eliminacji powtórzeń oraz publikacji bez autora i/lub abstraktu w programie EndNote X4. Następnie 2 analityków niezależnie oceniało zgodność tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 27 sierpnia 2015 r. zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych i 26 prac dotyczących badań pierwotnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 przegląd systematyczny (Cochrane), 5 raportów HTA (AETSA 2011, CADTH 2008, PTAC 2013, Connock 2008, Sallerfors 2012), 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (TRIUMPH) i 6 prospektywnych badań niekontrolowanych.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania 20 października 2015 r. nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu.

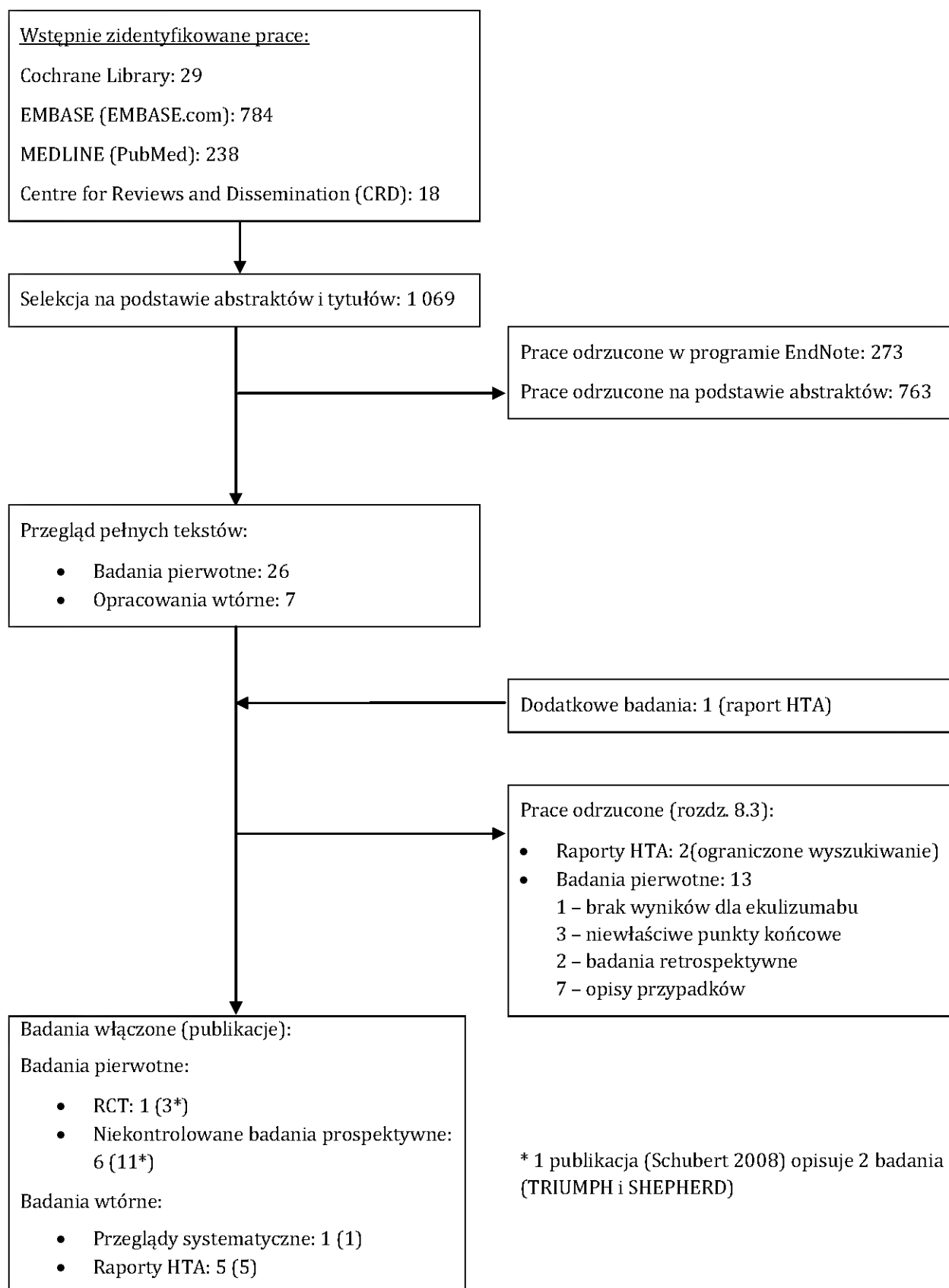
Poniżej na Ryc. 2 przedstawiono diagram wg QUOROM⁹⁸/PRISMA⁹⁹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę badań włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 8.2.

Listę badań wykluczonych z opracowania wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie 8.3.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram wg QUOROM⁹⁸/PRISMA⁹⁹).



4.2 Badania pierwotne - metody

4.2.1 Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne - TRIUMPH

4.2.1.1 Metodyka badania TRIUMPH

Badanie TRIUMPH (C04-001) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, równoległym badaniem klinicznym fazy 3 przeprowadzonym w 34 ośrodkach w USA, Kanadzie, Europie i Australii, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ekulizumabu (N=43) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w porównaniu do placebo (N=44).

Pacjenci otrzymywali co tydzień (± 2 dni) przez pierwsze 4 tygodnie (leczenie początkowe) 600 mg ekulizumabu lub placebo w infuzji dożylniej, w kolejnym 5. tygodniu (± 2 dni) 900 mg ekulizumabu lub placebo, a następnie 900 mg ekulizumabu lub placebo co 2 tygodnie (± 2 dni) do 26 tygodnia (leczenie podtrzymujące).

Jednoczesne podawanie erytropoetyny, leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów, kumaryn, drobnocząsteczkowych heparyn, suplementów żelaza i kwasu foliowego było dozwolone przy zachowaniu stałych dawek przed i w trakcie badania.

Wszyscy pacjenci byli szczepieni przeciwko *Neisseria meningitidis* szczepionkami zatwierdzonymi w danym regionie.

Na podstawie historii przetoczeń z ostatnich 12 miesięcy, dla każdego pacjenta obliczono zindywidualizowany algorytm transfuzji, za pomocą którego dokumentowano liczbę jednostek koncentratu czerwonych krwinek do przetoczenia dla określonych wartości hemoglobiny; algorytm służył jako określone prospektywnie wytyczne dla przetoczeń podczas okresów obserwacji i leczenia.

Analizy przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, korzystając z danych dotyczących wszystkich 87 randomizowanych pacjentów.

Ze względu na fakt, że w grupie kontrolnej stosowano placebo, przyjęto domyślnie hipotezę *superiority*.

Planowana wielkość próby – 75 pacjentów – zapewniła badaniu 82% moc statystyczną na poziomie $\alpha=0,05$, aby umożliwić wykrycie wzrostu o 35 p.p. (tj. zmianę z 20% na 55%) odsetka pacjentów ze stabilizacją poziomu hemoglobiny i redukcji średniej liczby przetoczonych jednostek KKCz z 6 do 2 (± 2).

Szczegółową metodykę badania TRIUMPH przedstawiono w Tab. 15 i Tab. 16 poniżej.

Tab. 15. Metodyka badania TRIUMPH, część 1.

Projekt badania	Ośrodki	Liczba pacjentów, N	Charakterystyka pacjentów	Obserwacja	Grupa, dawka, N
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, równoległe, badanie kliniczne 3 fazy	34 ośrodki w USA, Kanadzie, Europie, Australii	87	dorośli pacjenci z PNH	26 tygodni*	<ul style="list-style-type: none"> • ECU, infuzje dożylnie 600 mg co tydzień (± 2 dni) przez 4 tygodnie, następnie 1 tydzień (± 2 dni) później 900 mg, a następnie leczenie podtrzymujące w dawce 900 mg co 2 tygodnie (± 2 dni) do 26 tygodnia, N=43 • PLA, infuzje dożylnie 600 mg co tydzień (± 2 dni) przez 4 tygodnie, następnie 1 tydzień (± 2 dni) później 900 mg, a następnie leczenie podtrzymujące w dawce 900 mg co 2 tygodnie (± 2 dni) do 26 tygodnia, N=44 <p>**</p>

ECU – ekulizumab; PLA – placebo.

* 2-tygodniowy okres screeningu, maks. 13-tygodniowy okres obserwacji, 26-tygodniowy okres leczenia.

** jednoczesne podawanie erytropoetyny, leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów, kumaryn, drobnocząsteczkowych heparyn, suplementów żelaza i kwasu foliowego było dozwolone w stałych dawkach przed i w czasie badania. Wszyscy pacjenci byli zaszczepieni przeciwko *Neisseria meningitidis* szczepionkami zatwierdzonymi w danym regionie. Na podstawie historii przetoczeń z ostatnich 12 miesięcy, dla każdego pacjenta obliczono zindywidualizowany algorytm transfuzji, za pomocą którego dokumentowano liczbę jednostek KKCz do przetoczenia dla określonych wartości hemoglobiny; algorytm służył jako określone perspektywnie wytyczne dla przetoczeń podczas okresów obserwacji i leczenia.

Tab. 16. Metodyka badania TRIUMPH, część 2.

Szczegóły wyprotokół	Metody statystyczne	Sponsor	ITT	Hipoteza	Wielkość próby
tak	opisane	Alexion Pharmaceuticals	tak	H: <i>superiority</i> (ECU vs PLA)*	uzasadniona**

ECU – ekulizumab; ITT – *intention-to-treat*; PLA – placebo.

* zastosowany ze względu na wykorzystanie placebo jako grupy kontrolnej.

** Planowana wielkość próby – 75 pacjentów – zapewniła badaniu 82% moc statystyczną na poziomie $\alpha=0,05$, aby umożliwić wykrycie wzrostu o 35 p.p. (tj. zmianę z 20% na 55%) odsetka stabilizacji poziomu hemoglobiny i redukcji średniej liczby przetoczonych jednostek KKCz z 6 do 2(± 2).

4.2.1.2 Jakość badania TRIUMPH

Jakość badania TRIUMPH oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹⁰⁰ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie TRIUMPH charakteryzowało się wysoką jakością – otrzymało 4 punkty w skali Jadad. Metoda i opis randomizacji oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania oceniono jako prawidłowe i wystarczające, ale nie przedstawiono opisu metody zaślepienia.

Ocena jakości badania TRIUMPH za pomocą skali Jadad i podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT przedstawiono w Tab. 17 poniżej.²

Tab. 17. Ocena jakości badania TRIUMPH wg skali Jadad oraz podtypu badania wg wytycznych AOTMiT.

Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
2*	1**	1	4/5	IIA

* centralny sposób randomizacji 1:1 bez blokowania i ze stratyfikacją wg liczby jednostek KKCz przetoczonych w ciągu poprzedniego roku; pacjentów przypisano za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.

** autorzy określili badanie jako podwójnie zaślepienie, jednak nie opisali metod zaślepienia.

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia

Kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w badaniu TRIUMPH przedstawiono w Tab. 18 poniżej.

Tab. 18. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu TRIUMPH.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ≥ 18 r.ż., którzy otrzymali co najmniej 4 przetoczenia w czasie ostatnich 12 miesięcy odsetek erytrocytów PNH typu III $\geq 10\%$, liczba płytek krwi wynosząca $\geq 100\ 000$ na mm^3 i poziom LDH $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ przetoczenie podane pacjentowi z poziomem Hb ≤ 9 g/dl z objawami lub ≤ 7 g/dl z lub bez objawów kwalifikowało pacjenta do badania (transfuzja kwalifikująca) 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci otrzymujący przetoczenia ze średnim poziomem hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl przed przetoczeniem w czasie ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania pacjenci, którzy nie wymagali przetoczenia podczas obserwacji (do 13 tygodni) pacjenci, którzy otrzymali inny badany lek w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą pacjenci z niedoborem dopełniacza, aktywnym zakażeniem bakteryjnym lub chorobą meningokokową oraz pacjenci po przeszczepie szpiku kostnego

PNH – napadowa nocna hemoglobinuria.

4.2.1.4 Charakterystyka wyjściowa populacji

W grupie ekulizumabu populację stanowiło 47% mężczyzn i 53% kobiet w średnim wieku 41 lat, a średni czas trwania PNH wynosił 4,3 lat, natomiast w grupie placebo populację stanowiło 34% mężczyzn i 66% kobiet w średnim wieku 35 lat z średnim czasem trwania PNH 9,2 lat.

U kilku pacjentów w obu grupach raportowano anemię aplastyczną, zespoły mielodysplastyczne lub zakrzepicę w wywiadzie.

Pacjenci stosowali głównie leki przeciwzakrzepowe (kumaryny lub heparyny) oraz kortykosteroidy lub steroidy androgeniczne, natomiast erytropoetyna i cyklosporyna były stosowane jedynie przez 5 pacjentów w obu grupach.

Nie raportowano istotnych różnic między grupami ekulizumabu i placebo pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Szczegółową charakterystykę pacjentów z badania TRIUMPH przedstawiono w Tab. 19 poniżej.

Tab. 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu TRIUMPH.

Parametr	ECU, N=43	PLA, N=44
Mężczyźni, n (%)	20 (47)	15 (34)
Kobiety, n (%)	23 (53)	29 (66)
Wiek, lata, mediana (zakres)	41 (20-85)	35 (18-78)
Długość PNH, lata, mediana (zakres)	4,3 (0,9-29,8)	9,2 (0,5-38,5)
Liczba retikulocytów, $\times 10^{12}/l$, mediana (zakres)	0,207 (0,040-0,570)	0,206 (0,045-0,556)
Liczba płytek krwi, $\times 10^9/l$, mediana (zakres)	178,0 (72,0-416,0)	138,5 (59,0-547,0)
Liczba neutrofilów, $\times 10^9/l$, mediana (zakres)	2,3 (0,8-11,2)	2,1 (0,1-11,0)
Erytrocyty przetoczone, jednostki, mediana (zakres)	9 (6-12)	8,5 (7-12,5)
Anemia aplastyczna w wywiadzie, n (%)	6 (14)	12 (27)
Zespoły mielodysplastyczne w wywiadzie, n (%)	2 (5)	0 (0)
Zakrzepica w wywiadzie, n (%)	9 (21)	8 (18)
Całkowita liczba zdarzeń zakrzepowych, n	16	11
Stosowanie erytropoetyny, n (%)	3 (7)	0 (0)
Stosowanie cyklosporyny, n (%)	1 (2)	1 (2)
Stosowanie leków przeciwzakrzepowych (kumaryny lub heparyny), n (%)	21 (49)	11 (25)
Stosowanie kortykosteroidów lub steroidów androgenicznych, n(%)	12 (28)	12 (27)

ECU – ekulizumab; PLA – placebo; PNH – napadowa nocna hemoglobinuria.

4.2.1.5 Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniu TRIUMPH przedstawiono w Tab. 20 poniżej.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: stabilizacja poziomu hemoglobiny i liczba przetoczonych jednostek KKCz w czasie 26-tygodniowego okresu leczenia.

Tab. 20. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniu TRIUPH.

Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> • stabilizacja poziomu hemoglobiny, zdefiniowana jako wartość hemoglobiny utrzymana powyżej poziomu, przy którym transfuzja kwalifikująca została podana w przypadku braku transfuzji w czasie trwania badania • liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek przetoczonych podczas 26-tygodniowego okresu leczenia* 	<ul style="list-style-type: none"> • hemoliza w postaci pomiaru pola powierzchni pod krzywą zależności dehydrogenazy mleczanowej od czasu od wartości wyjściowych do 26 tygodnia • zmiany poziomu dehydrogenazy mleczanowej od wartości wyjściowych do 26 tygodnia • brak konieczności przeprowadzenia przetoczeń; • czas do pierwszego przetoczenia podczas leczenia • odsetek komórek krwi PNH typu III • zmiany poziomu zmęczenia od wartości wyjściowych do 26 tygodnia z wykorzystaniem kwestionariusza FACTIT-Fatigue • ocena jakości życia przy pomocy EORTC QLQ-C30 • obecność zakrzepicy • parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i immunogenność ekulizumabu • zdarzenia niepożądane**

FACTIT – Funkcyjna Ocena Leczenia Chorób Przewlekłych; EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji na Rzecz Badań i Leczenia Nowotworów.

* Pacjentom podano przetoczenia, gdy doświadczali objawów wynikających z anemii i przekroczenia indywidualnego, predefiniowanego poziomu hemoglobiny.

** Zdarzenia niepożądane kodowano za pomocą preferowanych terminów ze słownika MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) i przedstawiono w tabeli w postaci wskaźników zapadalności w dwóch grupach.

4.2.1.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania TRIUMPH

Jak widać w Tab. 21 poniżej, 95% pacjentów w grupie ekulizumabu i 77% pacjentów w grupie placebo ukończyło badanie TRIUMPH (26-tygodniowy okres leczenia).

Jeden z pacjentów w grupie ekulizumabu nie ukończył badania z powodu niedogodności związanych z dojazdem do ośrodka, kolejny z powodu ciąży, ale dostępne dane dla tych pacjentów uwzględniono w analizie.

10 pacjentów w grupie placebo przerwało infuzje ze względu na brak dostrzegalnej skuteczności, ale pozostało w badaniu w celu monitorowania, zgodnie z protokołem, i zostali uwzględnieni w analizach.

Odsetki pacjentów, którzy przegrali badanie ze względu na brak skuteczności przedstawiono w rozdziale 4.3.1.2.10.

Tab. 21. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania TRIUMPH.

Grupa	Randomizowani pacjenci, N	Brak skuteczności, n (%)	Niedogodności związane z dotarciem do ośrodka, n (%)	Ciąża, n (%)	Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)
ECU	43	0 (0)	1 (2)*	1 (2)*	41 (95)
PLA	44	10 (23)**	0 (0)	0 (0)	34 (77)

* Dane dostępne dla tych pacjentów uwzględniono w analizie.

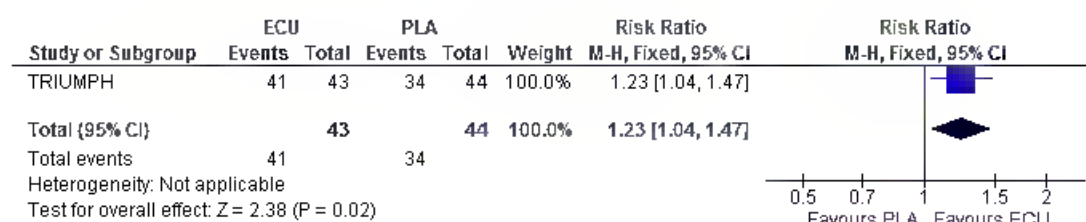
** Pozostali w badaniu w celu monitorowania i zostali włączeni do analizy zgodnej z protokołem.

Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie TRIUMPH był istotnie statystycznie wyższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=1,23 [95% CI: 1,04; 1,47], p=0,02, RD=0,18 [95% CI: 0,04; 0,32], p=0,01, NNT_{26 tyg.}=6 [95% CI: 4; 24]) (Tab. 22).

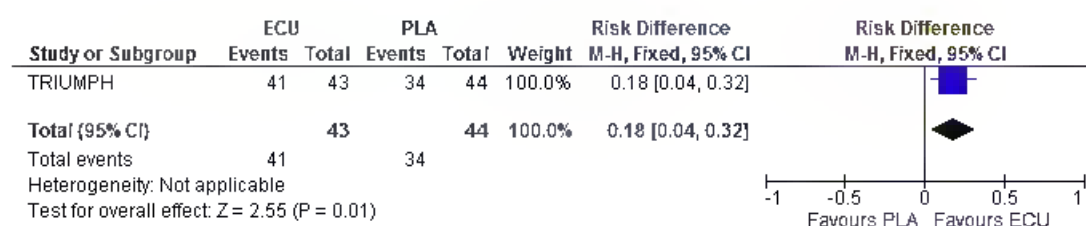
Tab. 22. Pacjenci, którzy ukończyli badanie.

Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
ECU	41/43 (95)	1,23 [1,04, 1,47]	0,18 [0,04, 0,32]	6 [4; 24]
PLA	34/44 (77)	p=0,02	0,01	

Ryc. 3. Pacjenci, którzy ukończyli badanie (RR).



Ryc. 4. Pacjenci, którzy ukończyli badanie (RD).



4.2.2 Prospektywne badania niekontrolowane

4.2.2.1 Metodyka prospektywnych badań niekontrolowanych

Wszystkie włączone badania były wielośrodkowe, prospektywne, otwarte, fazy 2/3, jednoramiennie, sponsorowane przez Alexion Pharmaceuticals (w badaniu AEGIS nie podano sponsora) przeprowadzone w USA, Europie, Australii, Kanadzie, Japonii i Korei Południowej.

Skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu oceniano w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii u 237 pacjentów, w tym 97 pacjentów w badaniu SHEPHERD.

Okres obserwacji wynosił 12-52 tygodni (badania podstawowe: PILOT, SHEPHERD, AEGIS, Kim 2010, Reiss 2014) i 52-104 tygodnie (kontynuacja badań: PILOT extension, EXTENSION, AEGIS extension). W badaniu SHEPHERD okres obserwacji wynosił 52 tygodnie z określoną odgórnie analizą okresową w 26 tygodniu.

Jakość badań oceniono jako niską z IVC podtypem badania (inne badanie grupy pacjentów) zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

We wszystkich badaniach pacjenci otrzymali ekulizumab w infuzji dożylniej wg następującego schematu dawkowania: 4 dawki indukcyjne 600 mg co 7 (± 2) dni, następnie 7 (± 2) dni później 900 mg, a następnie dawka podtrzymująca 900 mg co 14 (± 2) dni, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (w publikacji Reiss 2014 wszyscy pacjenci mieli masę ciała ≥ 30 kg). Kilku pacjentów wymagało skrócenia przedziału dawkowania do 12 dni, dzięki czemu możliwe było utrzymanie całkowitej inhibicji dopełniacza.

Jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych i przeciwzkrzepowych, kortykosteroidów, suplementów żelaza i innych było dozwolone.

Wszystkich pacjentów zaszczepiono przeciw *Neisseria meningitidis* 14 dni przed podaniem pierwszej dawki ekulizumabu szczepionkami dostępnymi w danym regionie.

Pacjenci otrzymywali przetoczenia, gdy wystąpiły u nich objawy anemii, hemolizy oraz w przypadku innych przyczyn medycznych.

Podsumowanie metodyki prospektywnych badań niekontrolowanych przedstawiono w Tab. 23 poniżej.

Tab. 23. Metodyka prospektywnych badań niekontrolowanych.

ID badania	Projekt badania	Sponsor	Ośrodki	Liczba pacjentów, N	Podtyp badania wg AOTMiT	Obserwacja	Schemat leczenia	Szczepienie przeciwko <i>N. meningitides</i>	Jednocześnie stosowane leczenie
PILOT + kontynuacja	wieloośrodkowe, otwarte badanie pilotażowe 2 fazy + otwarta kontynuacja	Alexion Pharmaceuticals	2 ośrodki w Wielkiej Brytanii	11	IVC	12 tyg. + 52 tyg.	600 mg ekulizumabu w infuzji dożylniej co tydzień przez 4 tygodnie, w 5. tygodniu dawka 900 mg, następnie 900 mg co 2 tygodnie	tak	dozwolone
SHEPHERD	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie 3 fazy	Alexion Pharmaceuticals	33 ośrodki w USA, Europie, Australii i Kanadzie	97	IVC	52 tyg. z określoną wcześniej analizą okresową w 26 tyg.	ekulizumab w 25-45 minutowej infuzji dożylniej w następującym schemacie dawkowania: 4 dawki indukcyjne 600 mg co 7 (± 2) dni, następnie 900 mg 7 (± 2) dni później, następnie dawka podtrzymująca ekulizumabu 900 mg co 14 (± 2) dni do 52 tygodnia	tak	dozwolone
EXTENSION (PILOT + TRIUMPH + SHEPHERD)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie 3 fazy, kontynuacja badania	Alexion Pharmaceuticals	USA, Europa, Australia i Kanada	187/195 (95,9%)	IVC	104 tyg. (+16 tyg. obserwacji po leczeniu)	pacjenci leczeni ekulizumabem w badaniach PILOT, TRIUMPH i SHEPHERD kontynuowali leczenie dawką podtrzymującą 900 mg ekulizumabu; pacjenci, u których stosowano placebo w badaniu TRIUMPH otrzymywali ekulizumab w takim samym schemacie jak w badaniach TRIUMPH i SHEPHERD	tak	dozwolone
AEGIS + kontynuacja	wieloośrodkowe, otwarte badanie rejestracyjne 2 fazy bez grupy kontrolnej	NR	9 ośrodków w Japonii	29+27	IVC	12 tyg. + 104 tyg.	600 mg ekulizumabu podawanego dożylnie co 7 \pm 2 dni przez 4 tygodnie, w 5. tygodniu 900 mg, następnie 900 mg co 14 \pm 2 dni	tak	dozwolone

ID badania	Projekt badania	Sponsor	Ośrodki	Liczba pacjentów, N	Podtyp badania wg AOTMiT	Obserwacja	Schemat leczenia	Szczepienie przeciwko <i>N. meningitides</i>	Jednocześnie stosowane leczenie
Kim 2010	wieloośrodkowe badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Alexion Pharmaceuticals, Handok Pharmaceuticals	5 ośrodków w Korei Południowej	6	IVC	24 tyg.*	ekulizumab podawany dożylnie w dawce 600 mg/tydzień (± 2 dni) przez pierwsze 4 tygodnie, 900 mg w 5 tygodniu, następnie 900 mg co 2 tygodnie	tak	dozwolone
Reiss 2014	wieloośrodkowe, otwarte badanie I/II fazy bez grupy kontrolnej	Alexion Pharmaceuticals, ALSAC	3 ośrodki w USA	7	IVC	12 tyg.	4 dawki indukcyjne 600 mg ekulizumabu tygodniowo, następnie dawka podtrzymująca 900 mg w 5. tygodniu, następnie 900 mg co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg)	tak**	dozwolone

IVC – Inne badanie grupy pacjentów.

* 1 z pacjentów był leczony jedynie 12 tygodnie ponieważ był włączony do badania później niż pozostali pacjenci.

** Pacjenci musieli być poddani szczepieniu przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Pneumococcus species*, i *Haemophilus influenzae typu b* co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania, lub mogli otrzymywać leczenie po szczepieniu wraz ze stosowanym antybiotykami przez 14 dni po szczepieniu.

4.2.2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

We wszystkich z wyjątkiem 2 badań kryteria włączenia obejmowały pacjentów ≥ 18 r.ż., u których rozpoznano PNH co najmniej 6 miesięcy wcześniej, którzy otrzymali co najmniej 1 przetoczenie krwi w ciągu ostatnich 12-24 miesięcy z populacją erytrocytów PNH typu III $\geq 10\%$ i poziomem LDH $\geq 1,5 \times$ GGN.

Jedynie w publikacji Reiss 2014 kryteria włączenia ograniczono do dzieci w wieku 2-17 lat. Pomimo tego, że w badaniu AEGIS dopuszczono udział pacjentów w wieku 12 lat i starszych, nie włączono żadnego pacjenta poniżej 18 roku życia.

Kryteria włączenia i wykluczenia w prospektywnych badaniach niekontrolowanych przedstawiono w Tab. 24 poniżej.

Tab. 24. Kryteria włączenia i wykluczenia w prospektywnych badaniach niekontrolowanych.

ID badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PILOT + kontynuacja	Mężczyźni i kobiety ≥ 18 r.ż., u których rozpoznano PNH co najmniej 6 miesięcy wcześniej, z wykrywalnym klonem komórek hematopoetycznych z niedoborem GPI i którzy otrzymali przynajmniej 4 przetoczenia czerwonych krwinek w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz mieli populację erytrocytów PNH typu III $\geq 10\%$ z ujemnym wynikiem dla <i>Neisseria meningitides</i> i <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (wymaz z gardła).	U 1 pacjenta raportowano udar po wyrażeniu zgody na badanie, jednak nie otrzymał on nigdy ekulizumabu i został wykluczony z badania.
SHEPHERD	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem PNH ≥ 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania. Pacjenci, którzy wymagali co najmniej 1 przetoczenia w ciągu ostatnich 2 lat z powodu anemii lub objawów związanych z anemią; odsetek erytrocytów PNH typu III $\geq 10\%$ na podstawie pomiaru cytometrii przepływowej, liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$, poziom LDH $\geq 1,5 \times$ GGN.	Pacjenci, którzy otrzymali inny badany lek w ciągu 30 dni od pierwszej wizyty lub mieli całkowity poziom neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/l$. Pacjenci z niedoborem dopełniacza, aktywnym zakażeniem bakteryjnym, wcześniejszą chorobą meningokokową lub przed przeszczepem szpiku kostnego.
EXTENSION	Pacjenci leczeni ekulizumabem w badaniach PILOT, TRIUMPH i SHEPHERD (pacjenci, którym podawano placebo w badaniu TRIUMPH włączani do kontynuacji leczenia 3 fazy otrzymali taki sam schemat dawkowania ekulizumabu jak w badaniach TRIUMPH i SHEPHERD).	Patrz kryteria wykluczenia w badaniach TRIUMPH, PILOT i SHEPHERD.

ID badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
AEGIS	<p>Japońscy pacjenci ≥ 12 r.ż. ze zdiagnozowaną PNH w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Obecność populacji erytrocytów PNH typu III z niedoborem GPI wykazana za pomocą cytometrii przepływowej $\geq 10\%$ w czasie screeningu; LDH $\geq 1,5 \times$ GGN w ciągu 12 tygodni przed okresem screeningu lub w czasie screeningu, liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$.</p> <p>Lekarze oceniali pacjentów jako wymagających co najmniej 1 przetoczenia czerwonych krwinek w ciągu ostatnich 2 lat, jednak dozwolone było włączenie pacjentów, którzy nie otrzymali przetoczenia o ile lekarz uznał, że przetoczenie było wymagane.</p> <p>Kobiety potencjalnie mogące zajść w ciążę musiały mieć negatywny wynik testu ciążowego (HCG) podczas badania. Kobiety aktywne seksualnie musiały wyrazić zgodę na stosowanie skutecznych i zatwierdzonych metod antykoncepcji.</p>	<p>Liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9/l$, bezwzględna liczba neutrofilii $\leq 500/\mu L$, potwierdzony lub podejrzewany wrodzony niedobór dopełniacza, przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych w wywiadzie, uczestnictwo w badaniu innego leku lub ekspozycja na inny badany lek, wyrób lub procedurę w ciągu 30 dni przed badaniem.</p> <p>Pacjentki ciężarne lub karmiące piersią lub które mogą lub zamierzają zajść w ciążę w czasie badania (łącznie z okresem po terapii i wizytami w czasie obserwacji w przypadku wczesnego zakończenia).</p> <p>Choroba meningokokowa w wywiadzie oraz potwierdzona lub podejrzewana w opinii badacza aktywna infekcja bakteryjna 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki ekulizumabu lub nawracające zakażenia bakteryjne.</p>
Kim 2010	<p>Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, z odsetkiem granulocytów $\geq 10\%$ i LDH na poziomie $\geq 1,5 \times$ GGN.</p> <p>Pacjenci z zakrzepicą w wywiadzie lub związanymi z nią objawami.</p> <p>Pacjenci otrzymujący stałe dawki antykoagulantów, suplementów żelaza i leków immunosupresyjnych, łącznie z kortykosteroidami.</p>	<p>Liczba płytek krwi $< 20 \times 10^9/l$, bezwzględna liczba neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$, skorygowana liczba retikulocytów $< 1\%$. Pacjenci z niedoborem dopełniacza, aktywnym zakażeniem bakteryjnym, przebytą chorobą meningokokową lub wcześniejszym przeszczepem komórek macierzystych.</p>
Reiss 2014	<p>Pacjenci między 2 a 17 r.ż. ze zdiagnozowaną PNH, potwierdzonym niedoborem GPI w erytrocytach na poziomie $\geq 5\%$ lub granulocytach na podstawie cytometrii przepływowej i anemią hemolityczną na podstawie poziomu LDH powyżej GGN lub co najmniej 1 przetoczeniem w ciągu ostatnich 2 lat z powodu anemii. Podczas badania pacjentki musiały mieć negatywny wynik testu ciążowego i stosować skuteczną i medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji (łącznie z wkładką domaciczną, doustnymi tabletkami antykoncepcyjnymi, implantami, krążkiem domacicznym lub metoda podwójnej bariery). Pacjenci musieli być zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Pneumococcus species</i>, i <i>Hemophilus influenzae</i> typu b przynajmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania lub być zaszczepieni i otrzymywać odpowiednie antybiotyki przez 14 dni od otrzymania szczepienia.</p>	<p>Przebyte leczenie ekulizumabem, potwierdzone lub podejrzewane zakażenie bakteryjne lub nawracające zakażenia bakteryjne lub historia choroby meningokokowej, pneumokokowej lub gonokokowej.</p> <p>Pacjentki ciężarne, karmiące piersią lub zamierzające zajść w ciążę podczas badania.</p>

GGN – górna granica normy; GPI – glikozylofosfatydyloinozytol; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PNH – napadowa nocna hemoglobinuria.

4.2.2.3 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Populację w prospektywnych badaniach niekontrolowanych stanowili mężczyźni i kobiety w średnim wieku 39,5-48,3 lat i PNH trwającym 4,9-11 lat. Jedynie w publikacji Reiss 2014 populacja obejmowała dzieci w wieku 11-17 lat. Większość pacjentów należało do rasy kaukaskiej, jedynie w badaniach AEGIS i Kim 2010 100% pacjentów stanowili Azjaci – odpowiednio Japończycy i Koreańczycy.

Szczegółowe dane demograficzne i wyjściową charakterystykę pacjentów w prospektywnych badaniach niekontrolowanych przedstawiono w Tab. 25 poniżej.

Tab. 25. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka pacjentów w prospektywnych badaniach niekontrolowanych.

ID badania	PILOT	SHEPHERD**	EXTENSION	AEGIS	Kontynuacja AEGIS	Kim 2010	Reiss 2014
Liczba pacjentów	N=11	N=97	N=195	N=29	N=27	N=6	N=7
Mężczyźni, n (%)	6 (55)	48 (49,5)	89 (45,6)	14 (48)	13 (48,1)	3 (50)	3 (43)
Kobiety, n (%)	5 (45)	49 (50,5)	106 (54,4)	15 (52)	14 (51,9)	3 (50)	4 (57)
Rasa biała, n (%)	NR	88 (90,7)	176 (90,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (71)
Rasa czarna, n (%)	NR	NR	7 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (29)
Rasa azjatycka, n (%)	NR	NR	6 (3,1)	29 (100)	27 (100)	6 (100)	0 (0)
Inna rasa, n (%)	NR	9 (9,3)	6 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wiek, lata, mediana (zakres)	48 (21-67)	41 (18-78)	39,7 (18,3-85,0)	47 (26-70)	48,3 (12,35)* (26,8-70,8)	39,5 (24-61)	15 (11-17)
Długość PNH, lata, mediana (zakres)	8,6 (1,7-37,4)	4,9 (0,1-31,4)	5,5 (0,12-38,5)	NR	10,6 (6,37)* (1,2-22,4)	11 (6-25)	NR
Przetoczone KKCz 12 mies. przed badaniem, jednostki, mediana (zakres)	NR	8,0 (0,0-66,0)	NR	NR	14,0 (0-70)	NR	NR
Przetoczenie, jednostki/12 tyg., mediana/średnia (SE)	NR	NR	NR	2,0/5,2 (1,0)	NR	NR	NR
Liczba neutrofilów, $\times 10^9/l$, mediana (zakres)		2,3 (0,2-7,4)	NR	NR	NR	1,38 (0,9-4,68)	NR
Liczba płytek krwi, $\times 10^9/l$, mediana (zakres)	182 (36-466)	136 (23-355)	149 (23-547)	NR	NR	101 (42-219)	NR
Liczba płytek krwi $< 150\ 000/mm^3$, n (%)	5	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Klon granulocytów PNH, %, mediana (zakres)	97,0 (47,8-99,8)	96,0 (1,1-99,9)	NR	NR	91,7 (9,92) 91,1 (10,76)#	94,75 (77,3-99,0)	18,3 (3,9-66,7)
Klon erytrocytów PNH typu III, %, mediana (zakres)	37,0 (10,4-79,6)	33,5 (7,7-98,8)	32,3 (2,4-98,8)	39,2	NR	NR	70,5 (65,4-95,0)
Klon erytrocytów PNH typu III, %, średnia (SE)	NR	NR	NR	43,9 (4,5)	NR	NR	NR
Masa erytrocytów PNH ($\times 10^{12}/\mu l$), mediana/średnia (SE)	NR	NR	NR	1,2/1,2 (0,1)	NR	NR	NR

Liczba erytrocytów, $\times 10^{12}/l$, mediana (zakres)	NR	2,8 (0,5-4,8)	NR	NR	1,3 (0,76)*	2,57 (2,13-3,79)	NR
Liczba retikulocytów, $\times 10^{12}/l$, mediana (zakres)	0,14 (0,07-0,37)	0,14 (0,04-0,76)	0,164 (0,036-0,757)	NR	NR	NR	NR
Liczba retikulocytów, %, mediana (zakres)	NR	4,9 (1,4-24,5)	NR	NR	NR	8,61 (3,37-17,8)	NR
Liczba leukocytów, $\times 10^9/l$, mediana (zakres)	NR	NR	NR	NR	NR	4,38 (2,9-10,9)	NR
Poziom hemoglobiny, g/l, mediana (zakres)	NR	93 (48-131)	NR (48,0-143,0)	76	NR	81,5 (68-125)	NR
Poziom hemoglobiny, g/l, średnia (SE)	NR	NR	93,7 (1,14)	79 (3)	80 (16,9)*	NR	NR
Wolna hemoglobina, mg/dl, mediana/średnia (SE)	NR	NR	NR	20,0/22,6 (2,6)	22,4 (14,50)*	NR	NR
LDH, j/l, mediana (zakres)	NR	2051 (537-5245)	2129 (499-10300)	1814	NR	NR	NR
LDH, j/l, średnia (SE)	NR	NR	2293,3 (84,38)	1845 (115)	1827,6 (638,65)*	NR	NR
LDH, x GGN, mediana (zakres)	NR	NR	NR	NR	NR	7,95 (3,5-12,4)	NR
Przewlekła choroba nerek (CKD)	NR	NR	NR	19 (66)	NR	NR	NR
Zakrzepica w wywiadzie, n (%)	3 (27)	42 (43)	63 (32,3)	5 (17)	NR	2 (33)	3 (43)
Zdarzenia TE przed leczeniem, n	NR	91	124	NR	NR	NR	NR
Przebyta anemia aplastyczna, n (%)	8 (73)	31 (32)	56 (28,7)	13 (45)	10 (37,0)	2 (33)	3 (43)
Przebyte zespoły mielodysplastyczne, n (%)	0 (0)		3 (1,5)		2 (7,4)	NR	NR
Stosowanie cyklosporyny, n (%)	2 (18)	NR	13 (6,6)	NR	NR	0 (0)	2 (29)
Stosowanie warfaryny, n (%)	6 (55)	NR	NR	NR	NR	1 (17)	NR
Stosowanie leków przeciwzakrzepowych, n (%)	6 (55)	59 (61)	NR	9 (31)	NR	NR	NR
Stosowanie steroidów, n (%)	0 (0)	36 (37)	NR	14 (48)	NR	5 (83)	NR
Stosowanie NLPZ, n (%)	NR	NR	17 (8,7)	NR	NR	NR	NR
Stosowanie erytropoetyny, n (%)	NR	5 (5)	NR	NR	NR	NR	NR
Stosowanie folianów, żelaza lub B12, n (%)	NR	17 (18)	NR	NR	NR	NR	NR

GGN – górna granica normy; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; NR – nie raportowano; PNH – napadowa nocna hemoglobinuria; KKCz – koncentrat krwinek czerwonych; SE – błąd standardowy; TE – zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

* średnia (SD).

** Charakterystyka pacjentów była zbliżona do badania TRIUMPH z wyjątkiem tego, że kwalifikacja do przetoczenia przed rozpoczęciem leczenia była dostosowywana do ≥ 1 przetoczeń w ciągu ostatnich 24 miesięcy, a minimalna liczba płytek krwi została obniżona do $30 \times 10^9/l$.

Odpowiednio CD55/CD16, CD55/CD66b.

4.2.2.4 Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe

W większości badań mierzono poziom dehydrogenazy mleczanowej (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach SHEPHERD i AEGIS), hemoglobiny, komórek krwi PNH, wymagania dotyczące przetoczeń, jakość życia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i zdarzenia niepożądane.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w prospektywnych badaniach niekontrolowanych przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w prospektywnych badaniach niekontrolowanych.

ID badania	Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe
PILOT + kontynuacja	poziom LDH, haptoglobiny, bilirubiny, hemoglobiny, liczba retikulocytów, odsetek komórek z niedoborem GPI, wskaźnik przetoczeń KKCz, wskaźnik występowania hemoglobinurii*, jakość życia (EORTC QLQ-C30), parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, immunogenność ekulizumabu, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, wyniki EKG, rutynowych badań laboratoryjnych (np. analiza chemiczna osocza, morfologia krwi rozmazem)
SHEPHERD	<u>hemoliza</u> (pole powierzchni pod krzywą zależności LDH od czasu), zmęczenie (FACIT-Fatigue), zmiana poziomu LDH w porównaniu do wartości wyjściowych, jakość życia (EORTC QLQ-C30), częstość występowania zakrzepicy, wielkość klonu erytrocytów PNH, poziom hemoglobiny, konieczność przeprowadzenia przetoczeń, <u>zdarzenia niepożądane</u> , wyniki badań laboratoryjnych, EKG, parametry życiowe.
EXTENSION	przeżycie pacjentów, stopień hemolizy (zgodnie z pomiarem poziomu LDH we krwi), wskaźnik występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, średnia zmiana poziomu hemoglobiny w stosunku do stanu początkowego i liczba przetoczonych jednostek KKCz, brak konieczności przeprowadzenia przetoczeń, przewlekła choroba nerek (CKD), duże zdarzenia nerkowe (MCK)***, zdarzenia niepożądane (MedDRA), wyniki badań laboratoryjnych i parametry życiowe.
AEGIS	<u>zmiana hemolizy wewnątrznaczyniowej</u> (zgodnie z pomiarem zmian poziomu LDH), zmęczenie wg FACIT-Fatigue, liczba erytrocytów PNH typu III, konieczność przeprowadzenia przetoczeń (liczba przetoczonych jednostek KKCz), stężenie wolnej hemoglobiny, pole powierzchni pod krzywą zależności LDH od czasu, wynik kwestionariusza EORTC QLQ-C30; poziom d-dimerów, stadium przewlekłej choroby nerek, zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z zakrzepami, wyniki pomiarów laboratoryjnych, parametry życiowe, elektrokardiogram, prześwietlenie klatki piersiowej, parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.
Kim 2010	poziom hemoglobiny, stopień hemolizy (poziom LDH), poziom zmęczenia (FACIT-Fatigue), zdarzenia niepożądane.
Reiss 2014	zmiana stężenia LDH, pole powierzchni pod krzywą zależności LDH od czasu, stężenie wolnej hemoglobiny, jakość życia (PedsQLTM), zdarzenia niepożądane, niepożądane działania leków, parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

EORTC QLQ-C30 – Europejska Organizacja na Rzecz Badania i Leczenia Nowotworów - Kwestionariusz Jakości Życia Core 30; FACIT – Funkcyjna Ocena Leczenia Chorób Przewlekłych; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PedsQLTM – Pediatryczny Inwentarz Jakości Życia.

Uwaga: pierwszorzędowe punkty końcowe podkreślono w powyższej tabeli.

* Napady hemoglobinurii zdefiniowano prospektywnie jako mocz o ciemnym zabarwieniu na poziomie 6 w skali kolorymetrycznej.

** Duże zdarzenia nerkowe definiowane są jako: zgon, schyłkowa niewydolność nerek, 50% utrata funkcji nerek¹⁰¹

4.2.2.5 Pacjenci, którzy nie ukończyli badań

W prospektywnych badaniach niekontrolowanych wystąpiły pojedyncze przypadki przerwania leczenia ekulizumabem. W ciągu 66 miesięcy badanie EXTENSION przerwało 10% (n=19/195) pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (9 pacjentów), wycofania zgody (7 pacjentów), decyzji badacza (2 pacjentów), a 1 pacjent nie przestrzegał protokołu.

W Tab. 27 poniżej przedstawiono dane na temat pacjentów, którzy nie ukończyli prospektywnych badań niekontrolowanych.

Tab. 27. Pacjenci, którzy nie ukończyli prospektywnych badań niekontrolowanych.

Grupa	Randomizowani pacjenci, N	Przerwanie z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)
PILOT + kontynuacja	11	0 (0)	11 (100)
SHEPHERD	97	1 (1)	96 (99)
EXTENSION	195	19 (10)*	176 (90)
AEGIS	29	2 (7)	27 (93)
AEGIS kontynuacja	27	1 (4)	26 (96)
Kim 2010	6	1 (17)	5 (83)**
Reiss 2014	7	0 (0)	7 (100)

* W ciągu 66 miesięcy badanie EXTENSION przerwało 10% pacjentów z powodu ZN (9 pacjentów), wycofania zgody (7 pacjentów), decyzji badacza (2 pacjentów) i nieprzestrzegania protokołu (1 pacjent). 8 (6 – wycofanie zgody, 2 – ZN) pacjentów zrezygnowało podczas badań podstawowych (TRIUMPH, SHEPHERD i PILOT), a pozostałych 11 pacjentów (7 – ZN, 2 – decyzja badacza, 1- wycofanie zgody, 1 – nieprzestrzeganie protokołu) podczas długoterminowej kontynuacji badania.

** 1 z pacjentów był leczony przez 12 tygodni ze względu na późniejsze włączenie do badania.

4.3 Badania pierwotne – wyniki skuteczności

Analizę skuteczności ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii przeprowadzono na podstawie 1 badania RCT (TRIUMPH) i 6 prospektywnych badań niekontrolowanych.

Oceniano następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- hemoliza;
- przeżycie całkowite;
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;
- poziom hemoglobiny;
- konieczność przetoczeń;
- jakość życia;
- stadium przewlekłej choroby nerek;
- liczba komórek krwi PNH;
- hemoglobinuria;
- przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.

W badaniu TRIUMPH oceniano następujące pierwszorzędowe punkty końcowe:

- stabilizacja poziomu hemoglobiny określona jako wartość hemoglobiny utrzymywana powyżej poziomu, przy którym podano transfuzję kwalifikującą, przy braku przetoczeń podczas 26-tygodniowego okresu leczenia;
- liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych.

W badaniu TRIUMPH analizy prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wykorzystując dane dotyczące wszystkich 87 randomizowanych pacjentów. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni.

W badaniu SHEPHERD pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności leczenia była hemoliza oceniana na podstawie pola powierzchni pod krzywą zależności LDH od czasu.

W prospektywnych badaniach niekontrolowanych skuteczność ekulizumabu oceniano u 237 pacjentów, łącznie z 97 pacjentami z badania SHEPHERD. Okres obserwacji wynosił 12-52 tygodnie (badania podstawowe: PILOT, SHEPHERD, AEGIS, Kim 2010, Reiss 2014) i 52-104 tygodnie (kontynuacja badania PILOT, EXTENSION, kontynuacja badania AEGIS).

Wyniki przedstawiono w tabelach i na rycinach poniżej. Wyniki analizowano w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.

4.3.1 Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne – TRIUMPH

4.3.1.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe

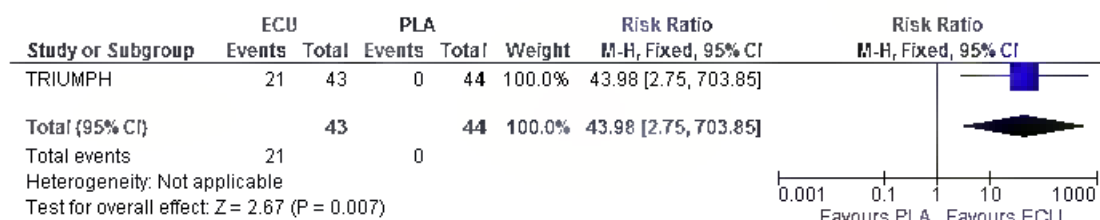
4.3.1.1.1 Stabilizacja poziomu hemoglobiny

Odsetek pacjentów, u których poziom hemoglobiny przekraczał ustalony poziom (7,7 g/dl) przy braku przetoczeń był istotnie statystycznie wyższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=43,98 [95% CI: 2,75; 703,85], p=0,007, RD=0,49 [95% CI: 0,34; 0,64], p<0,00001, NNT_{26 tyg.}=3 [95% CI: 2; 3]) (Tab. 28).

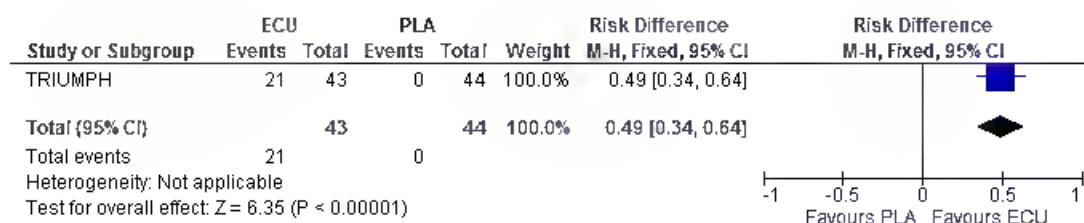
Tab. 28. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów ze stabilnym poziomem hemoglobiny.

Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
ECU	21/43 (49)	43,98 [2,75, 703,85]	0,49 [0,34, 0,64]	3 [2; 3]
PLA	0/44 (0)	p=0,007	p<0,00001	

Ryc. 5. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów ze stabilnym poziomem hemoglobiny (RR).



Ryc. 6. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów ze stabilnym poziomem hemoglobiny (RD).



Średni poziom hemoglobiny wzrósł o 0,1 g/dl oraz zmalał o 0,8 g/dl od rozpoczęcia badania do 26 tygodnia odpowiednio w grupie ekulizumabu i grupie placebo. Różnica bezwzględna między grupami ekulizumabu i placebo wyniosła 0,9 g/dl (p<0,001) (Tab. 29).

Tab. 29. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana średniego poziomu hemoglobiny od rozpoczęcia badania do 26 tygodnia.

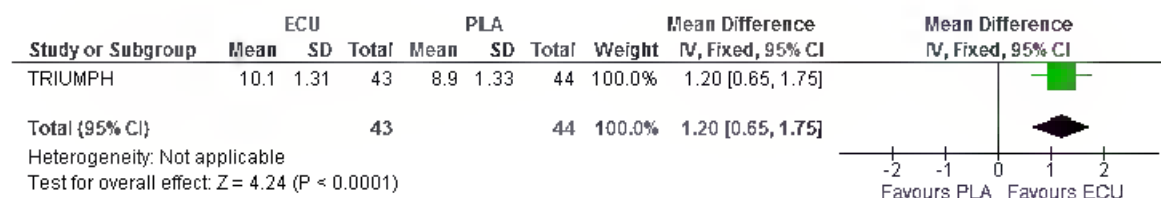
Grupa	N	Stan początkowy, g/dl, średnia ± SE	Tydzień 26, g/dl, średnia ± SE	Średnia zmiana od stanu początkowego, g/dl	Różnica bezwzględna, g/dl, ECU vs PLA, p
ECU	43	10,0±0,2	10,1±0,2	0,1	0,9
PLA	44	9,7±0,2	8,9±0,2	-0,8	p<0,001

Średni poziom hemoglobiny był istotnie statystycznie wyższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo w 26 tygodniu (WMD=1,20 g/dl [95% CI: 0,65; 1,75], p<0,0001) (Tab. 30).

Tab. 30. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom hemoglobiny w 26 tygodniu (WMD).

Grupa	N	Tydzień 26, g/dl, średnia (SD)	WMD [95% CI], g/dl
ECU	43	10,1±1,31	1,20 [0,65, 1,75]
PLA	44	8,9±1,33	p<0,0001

Ryc. 7. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom hemoglobiny w 26 tygodniu (WMD).



Średni poziom wolnej hemoglobiny zmniejszył się o 836 mg/l i wzrósł o 198 mg/l od stanu początkowego do 26 tygodnia odpowiednio w grupie ekulizumabu i placebo. Różnica bezwzględna między grupą ekulizumabu a placebo wyniosła 1034 mg/l (p<0,001) (Tab. 31).

Tab. 31. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana średniego poziomu wolnej hemoglobiny między stanem początkowym a 26 tygodniem.

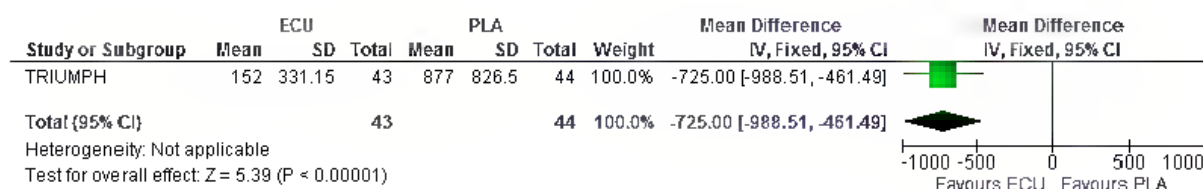
Grupa	N	Średnia przed rozpoczęciem badania, mg/l, (SE)	Tydzień 26, mg/l, średnia (SE)	Średnia zmiana od stanu początkowego, mg/l	Różnica bezwzględna, mg/l, ECU vs PLA, p
ECU	43	988 (232,4)	152 (50,5)	-836	1034
PLA	44	679 (119,3)	877 (124,6)	+198	p<0,001

Średni poziom wolnej hemoglobiny był istotnie statystycznie niższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo w 26 tygodniu (WMD=-725,00 mg/l [95% CI: -988,51; -461,49], p<0,00001) (Tab. 32).

Tab. 32. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom wolnej hemoglobiny w 26 tygodniu (WMD).

Grupa	N	Tydzień 26, mg/l, średnia (SD)	WMD [95% CI], mg/l
ECU	43	152 (331,15)	-725,00 [-988,51, -461,49]
PLA	44	877 (826,50)	p<0,00001

Ryc. 8. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom wolnej hemoglobiny w 26 tygodniu (WMD).



4.3.1.1.2 Liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych

Jak widać w Tab. 33, do 26 tygodnia średnia liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych wynosiła 0 w grupie ekulizumabu i 10 w grupie placebo (p<0,001), natomiast w 6-miesięcznym okresie przed rozpoczęciem badania średnia liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych wynosiła 9,0 w grupie ekulizumabu i 8,5 w grupie placebo.

Do 26 tygodnia średnia liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych spadła o 6,6 w grupie ekulizumabu, natomiast w grupie placebo wzrosła o 1,3 w porównaniu z 6-miesięcznym okresem przed rozpoczęciem badania.

Do 26 tygodnia średnia liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych spadła o 282 w grupie ekulizumabu i wzrosła o 65 w grupie placebo w porównaniu z 6-miesięcznym okresem przed rozpoczęciem badania.

Tab. 33. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych przed oraz w trakcie leczenia.

Parametr	Przed leczeniem*, jednostki		Podczas leczenia, jednostki		Różnica bezwzględna, jednostki	
	ECU	PLA	ECU	PLA	ECU	PLA
Mediana**	9,0	8,5	0	10	na	na
IQR	6-12	7-12,5	0-6	6-16	na	na
Średnia (SE)	9,6 (0,6)	9,7 (0,7)	3,0 (0,7)	11,0 (0,8)	-6,6	+1,3
Łącznie	413	417	131	482	-282	+65

IQR – rozstęp międzykwartyłowy; SE – błąd standardowy.

* Dane dotyczące przetoczeń zgromadzone w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia znormalizowano do wartości odpowiadającej okresowi 6 miesięcy.

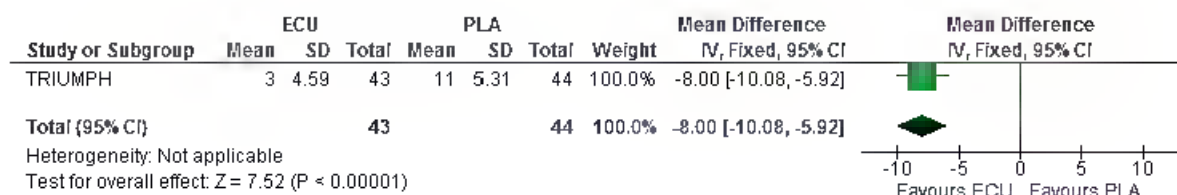
** $p < 0,0001$ dla porównania między grupami, obliczona za pomocą testu sumy rang Wilcozona.

Średnia liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych była istotnie statystycznie niższa w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo w czasie leczenia (WMD=-8,00 j [95% CI: -10,08; -5,92], $p < 0,00001$) (Tab. 34).

Tab. 34. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (WMD).

Grupa	N	Podczas leczenia, jednostki, średnia (SD)	WMD [95% CI], jednostki, p
ECU	43	3,0 (4,59)	-8,00 [-10,08, -5,92]
PLA	44	11,0 (5,31)	$p < 0,00001$

Ryc. 9. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (WMD).



4.3.1.2 Drugorzędowe punkty końcowe

4.3.1.2.1 Hemoliza

4.3.1.2.1.1 Pole powierzchni pod krzywą zależności poziomu LDH od czasu od wartości wyjściowych do 26 tygodnia

Wpływ ekulizumabu na przewlekłą hemolizę wewnątrznaczyniową wykazano za pomocą natychmiastowego (1. tydzień) i utrzymującego się spadku poziomu dehydrogenazy mleczanowej (Na Ryc. 10 poniżej, linia przerywana wskazuje górną granicę normalnego stężenia dehydrogenazy mleczanowej (normalny zakres: 103-223 j/l). W grupie ekulizumabu średni poziom dehydrogenazy mleczanowej uległ redukcji do poziomu wykraczającego nieznacznie ponad górną granicę normalnego zakresu w 26 tygodniu; spośród 41 pacjentów w grupie ekulizumabu, którzy ukończyli badanie, u 15 odnotowano poziom w granicach normy. W grupie placebo u wszystkich pacjentów poziom przekraczał górną granicę normy w 26 tygodniu.

Ryc. 10). Mediana pola powierzchni pod krzywą zależności LDH od czasu (dni) była o 85,8% niższa w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo (58,587 j/l vs 411,822 j/l; $p < 0,001$; Tab. 35). Drugi biochemiczny wskaźnik hemolizy, stężenie aminotransferazy asparaginianowej w osoczu, również wskazuje na istotną redukcję

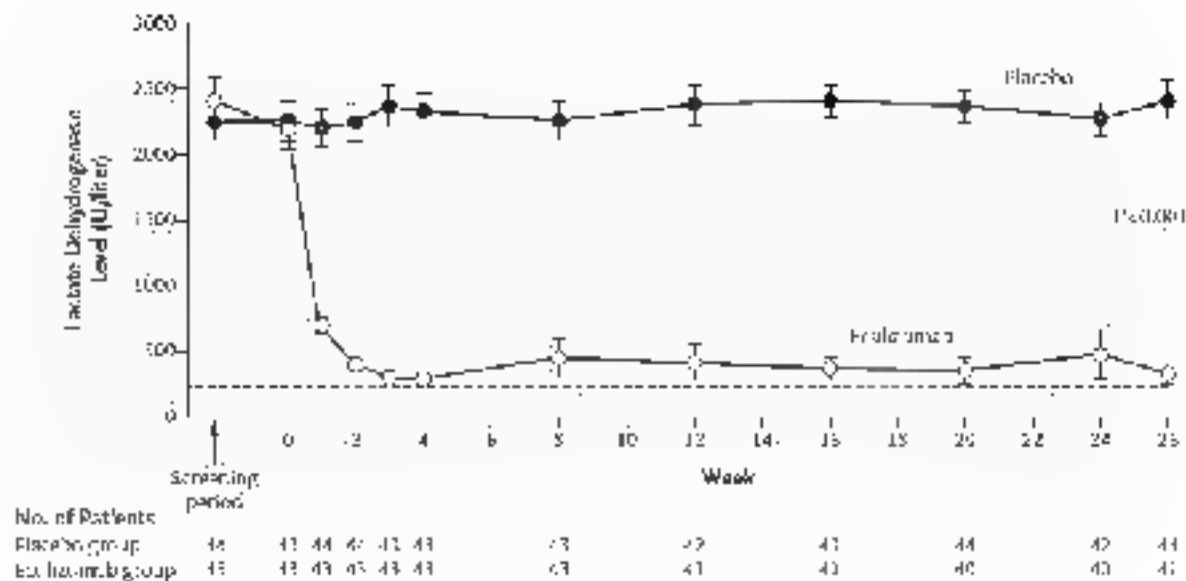
hemolizy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo (w publikacji nie przedstawiono bardziej szczegółowych danych)

Tab. 35. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Pole powierzchni pod krzywą zależności poziomu LDH od czasu od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

Grupa	N	Tydzień 26, j/l, mediana	ECU vs PLA, j/l	P wartość
ECU	43	58,587	-353,252	p<0,001
PLA	44	411,822		

Na Ryc. 10 poniżej, linia przerywana wskazuje górną granicę normalnego stężenia dehydrogenazy mleczanowej (normalny zakres: 103-223 j/l). W grupie ekulizumabu średni poziom dehydrogenazy mleczanowej uległ redukcji do poziomu wykraczającego nieznacznie ponad górną granicę normalnego zakresu w 26 tygodniu; spośród 41 pacjentów w grupie ekulizumabu, którzy ukończyli badanie, u 15 odnotowano poziom w granicach normy. W grupie placebo u wszystkich pacjentów poziom przekraczał górną granicę normy w 26 tygodniu.

Ryc. 10. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom LDH od rozpoczęcia badania (tydzień 0) do 26 tygodnia w grupach ekulizumabu i placebo.



4.3.1.2.1.2 Zmiana poziomu LDH od wartości wyjściowych do 26 tygodnia

W grupie ekulizumabu średni poziom dehydrogenazy mleczanowej zmalał o 1872,4 j/l, natomiast w grupie placebo - wzrósł o 160,9 j/l w 26 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Bezwzględna różnica między grupami ekulizumabu i placebo wyniosła 2033,3 j/l ($p < 0,001$) (Tab. 36).

Tab. 36. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana poziomu LDH od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

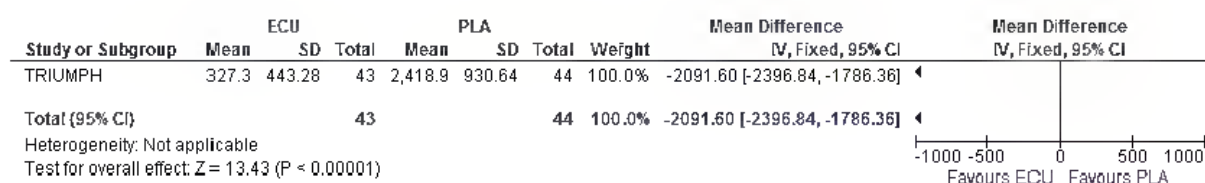
Grupa	N	Stan początkowy, j/l, mediana/średnia (SE)	Tydzień 26, j/l, mediana/średnia (SE)	Średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowych, j/l	Różnica bezwzględna, j/l, ECU vs PLA, p
ECU	43	2032/2199,7±157,7	239/327,3±67,6	-1872,4	2033,3
PLA	44	2235/2258,0±154,8	2167/2418,9±140,3	+160,9	p<0,001

Poziom dehydrogenazy mleczanowej był istotnie statystycznie niższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo w 26 tygodniu (WMD=-2091,60 j/l [95% CI: -2396,84; -1786,36], p<0,00001) (Tab. 37).

Tab. 37. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Poziom dehydrogenazy mleczanowej w 26 tygodniu (WMD).

Grupa	N	Tydzień 26, j/l, średnia (SE)	WMD [95% CI], j/l, p
ECU	43	327,3 (443,28)	-2091,60 [-2396,84, -1786,36]
PLA	44	2418,9 (930,64)	p<0,00001

Ryc. 11. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Poziom dehydrogenazy mleczanowej w 26 tygodniu (WMD).



4.3.1.2.2 Przeżycie całkowite

W badaniu TRIUMPH nie oceniano przeżycia całkowitego, jednak w czasie trwania badania nie raportowano żadnego zgonu.

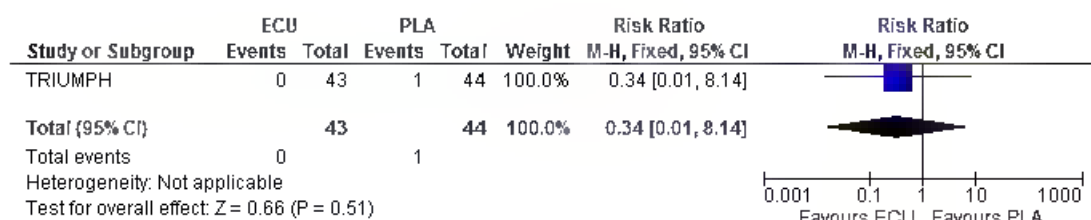
4.3.1.2.3 Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zakrzepicę raportowano u 1 pacjenta w grupie placebo, w związku z czym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ekulizumabu i placebo w zakresie częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (Tab. 38).

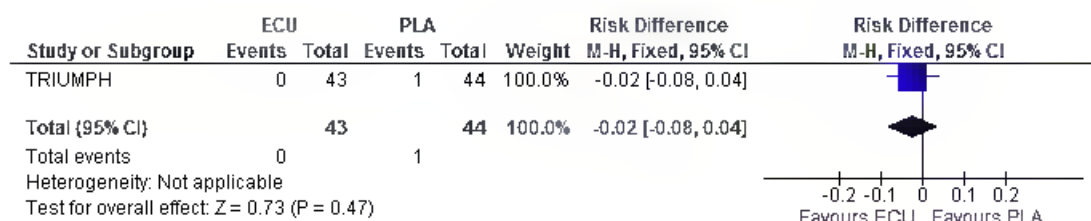
Tab. 38. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
ECU	0/43 (0)	0,34 [0,01, 8,14]	-0,02 [-0,08, 0,04]	na
PLA	1/44 (23)	p=ns	p=ns	

Ryc. 12. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (RR).



Ryc. 13. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (RD).



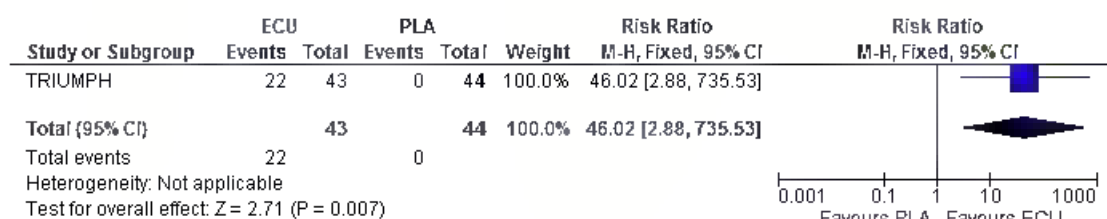
4.3.1.2.4 Brak konieczności przetoczeń

Brak konieczności przetoczeń uzyskano u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=46,02 [95% CI: 2,88; 735,53], p=0,007, RD=0,51 [95% CI: 0,36; 0,66], p<0,00001, NNT_{26 tyg}=2 [95% CI: 2; 3]) (Tab. 39).

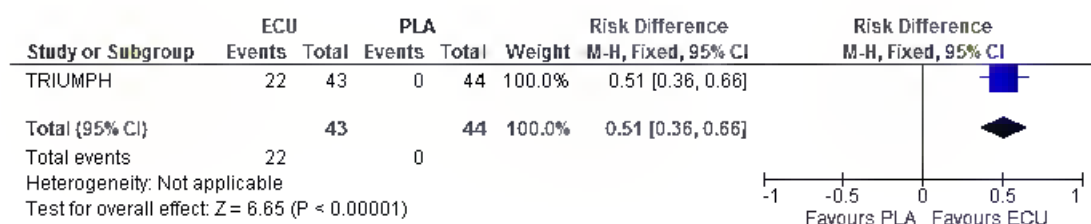
Tab. 39. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów, którzy nie wymagali przetoczeń.

Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
ECU	22/43 (51)	46,02 [2,88, 735,53]	0,51 [0,36, 0,66]	2 [2; 3]
PLA	0/44 (0)	p=0,007	p<0,00001	

Ryc. 14. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów, którzy nie wymagali przetoczeń (RR).



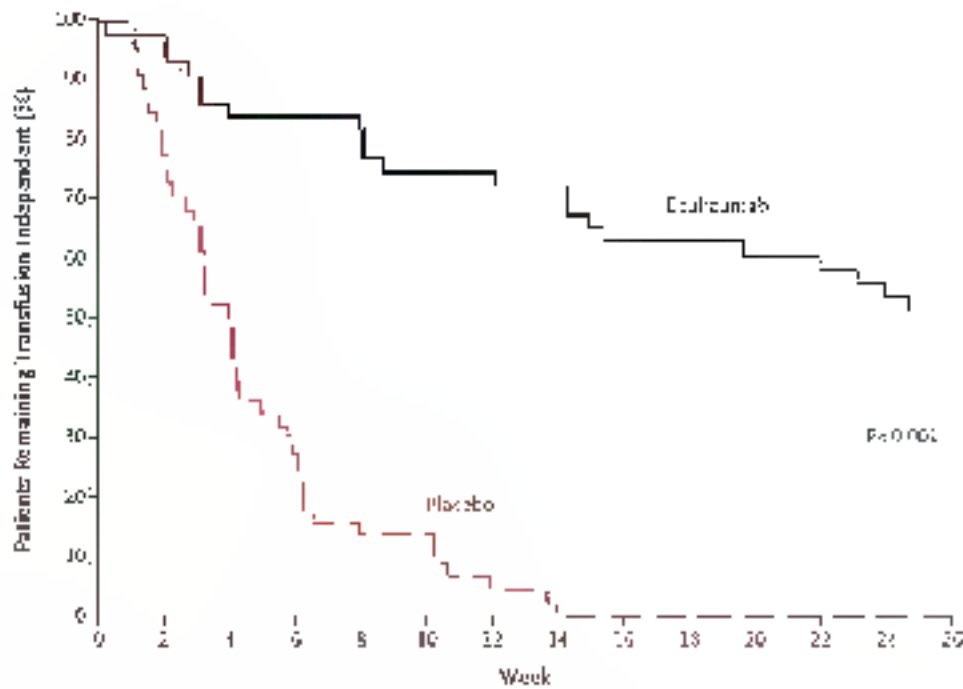
Ryc. 15. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów, którzy nie wymagali przetoczeń (RD).



4.3.1.2.5 Czas do pierwszego przetoczenia w czasie leczenia

Mediana czasu do pierwszego przetoczenia był istotnie statystycznie dłuższa ($p < 0,001$) u pacjentów leczonych ekulizumabem (podczas 26-tygodniowego okresu nie osiągnięto mediany) w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (mediana = 4 tygodnie) (Ryc. 16).

Ryc. 16. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Krzywe Kaplana–Meiera dla czasu do pierwszego przetoczenia.



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Placebo (n=44)	44	44	35	30	22	13	7	6	5	3	0	0	0	0
Ekulizumab (n=43)	43	41	39	37	36	36	32	32	31	27	27	26	26	24

Wartość p dla porównania czasu do pierwszego przetoczenia między grupami ekulizumabu i placebo obliczono za pomocą testu log-rank.

4.3.1.2.6 Jakość życia

4.3.1.2.6.1 Zmęczenie według kwestionariusza FACIT-Fatigue

Wyniki kwestionariusza FACIT-Fatigue oceniającego poziom zmęczenia mieści się w zakresie 0-52 punktów, przy czym wyższa liczba punktów oznacza mniejsze zmęczenie.¹⁰²

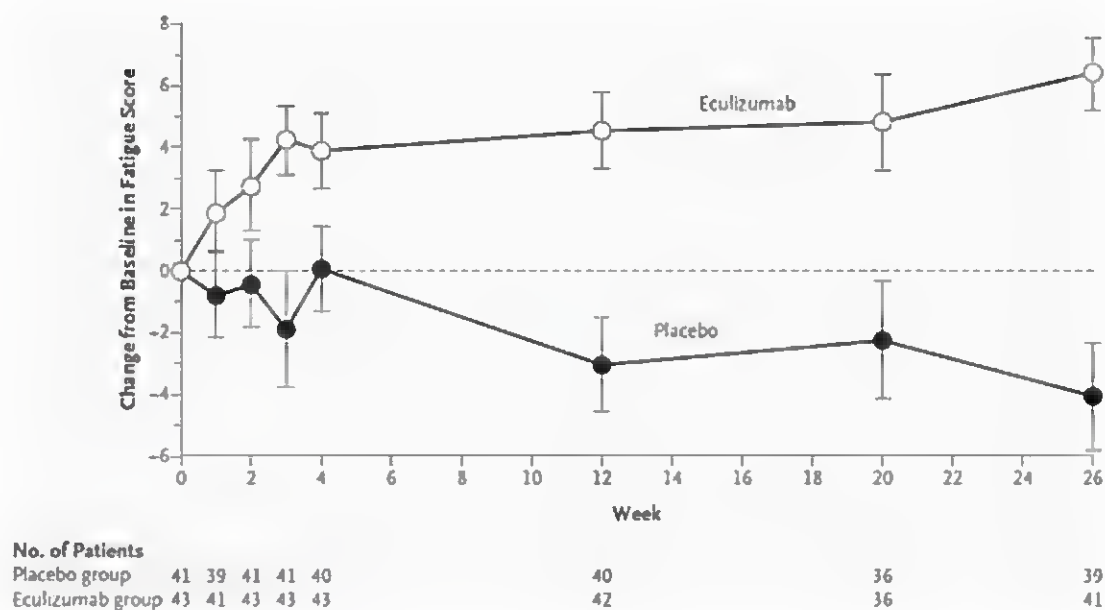
Bezwzględna różnica między grupami ekulizumabu i placebo pod względem średniej zmiany wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia wynosiła 10,4 pkt ($p < 0,001$) (Tab 40).

Tab. 40. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

Średnia zmiana*		Różnica bezwzględna, ECU vs PLA	Wartość p**
ECU, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)		
6,4 (1,2)	-4,0 (1,7)	10,4	<0,001

Na Ryc. 17 poniżej, tydzień 0 (stan w momencie rozpoczęcia badania) przedstawia zakończenie okresu obserwacji, w ciągu 10 dni od otrzymania przez pacjentów transfuzji kwalifikującej. Stąd wyniki zmęczenia są wyższe (co wskazuje na mniejsze zmęczenie) w tygodniu 0, niż podczas pierwszych wizyt (nie przedstawiono danych). Dodatnia zmiana w odniesieniu do stanu początkowego wskazuje na poprawę zmęczenia, a zmiana ujemna wskazuje na pogorszenie zmęczenia.

Ryc. 17. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

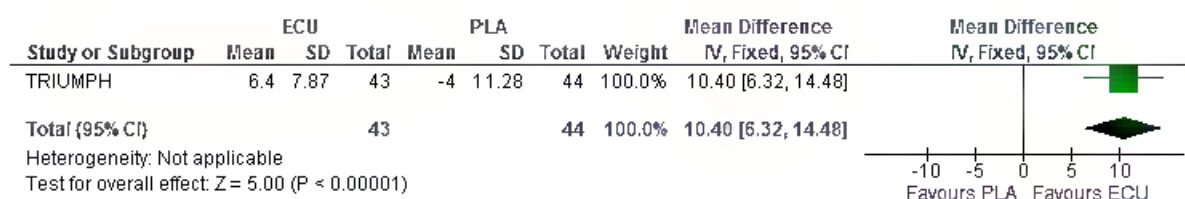


Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia była istotnie statystycznie wyższa w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo (WMD=10,40 [95% CI: 6,32; 14,48], p<0,00001) (Tab. 41).

Tab. 41. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

Grupa	N	Średnia (SD)	WMD [95% CI]
ECU	43	6,4 (7,87)	10,40 [6,32, 14,48]
PLA	44	-4,0 (11,28)	p<0,00001

Ryc. 18. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia (WMD).



4.3.1.2.6.2 EORTC QLQ-C30

Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 mieszczą się w zakresie od 0 do 100 punktów, przy czym wyższe wyniki w skali ogólnego stanu zdrowia i skalach funkcyjnych oraz niższe wyniki w skali objawów i pojedynczych pytań oceniających objawy wskazują na poprawę.¹⁰³

W grupie ekulizumabu obserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla ogólnego stanu zdrowia, wszystkich 5 skal funkcjonalnych (pełnienie ról, funkcjonowanie społeczne, poznawcze, fizyczne i emocjonalne), 2 z 3 skal objawowych (zmęczenie, ból) oraz 3 z 6 pojedynczych pytań oceniających objawy (duszność, utrata apetytu, bezsenność) w porównaniu z grupą placebo (p<0,01 dla każdej skali i pomiaru) (Tab. 42).

Tab. 42. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Skala	Średnia zmiana od wartości wyjściowych do 26 tygodnia*		Różnica bezwzględna	Wartość p**
	ECU	PLA		
Ogólny stan zdrowia	10,9	-8,5	19,4	<0,001
Skale funkcyjne – funkcjonowanie:				
Pełnienie ról	17,9	-6,9	24,8	<0,001
Społeczne	16,7	2,0	14,7	0,003
Poznawcze	7,9	-6,1	14,0	0,002
Fizyczne	9,4	-3,5	12,9	<0,001
Emocjonalne	7,5	-3,7	11,2	0,008
Skale objawowe				
Zmęczenie	-16,9	10,0	26,9	<0,001
Ból	-12,3	5,3	17,6	0,002
Nudności i wymioty	-0,4	2,8	3,2	0,06
Pojedyncze pytania oceniające objawy				
Duszność	-7,9	8,9	16,8	<0,001
Utrata apetytu	-10,3	3,3	13,6	<0,001
Bezsenna	-7,9	4,9	12,8	0,01

Skala	Średnia zmiana od wartości wyjściowych do 26 tygodnia*		Różnica bezwzględna	Wartość p**
	ECU	PLA		
Trudności finansowe	-10,3	0,0	10,3	0,19
Zaparcia	-6,3	0,0	6,3	0,20
Biegunka	4,8	5,7	0,9	0,15

* Wartość dodatnia wyniku skali ogólnego stanu zdrowia i funkcjonalnej oraz ujemna wartość dla skal objawowych i pojedynczych pytań wskazuje na poprawę.

** Wartości p pochodzą z modelu mieszanego, w którym jako zmienne towarzyszące zastosowano wartości wyjściowe, efekty stałe - leczenie i czas, efekt losowy - identyfikator pacjenta.

4.3.1.2.7 Stadium przewlekłej choroby nerek

Leczenie eculizumabem wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie funkcjonowania nerek wykazaną w postaci poprawy stadium CKD w porównaniu z leczeniem placebo ($p=0,04$). W grupie placebo prawdopodobieństwo poprawy było małe (16,7% poprawa/14,3% pogorszenie; $p=0,78$). W grupie eculizumabu prawdopodobieństwo poprawy było 6,0 razy większe od prawdopodobieństwa pogorszenia funkcji nerek, wykazując istotną poprawę w okresie 6 miesięcy w porównaniu ze stanem początkowym (u 29,3% pacjentów nastąpiła poprawa, a u 4,9% - pogorszenie; $p=0,005$). U pacjentów ze stadium 1-2 CKD przed rozpoczęciem badania występowało 6 razy większe prawdopodobieństwo poprawy niż pogorszenia ($p=0,006$) w czasie leczenia eculizumabem, natomiast funkcje nerek nie uległy zmianie podczas leczenia placebo ($p=0,25$). Zmiana stadium 3-5 CKD w badaniu TRIUMPH nie była istotna statystycznie (ograniczona liczba pacjentów, $N=9$) (Tab. 43).

Tab. 43. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Wpływ 6-miesięcznego leczenia eculizumabem na funkcjonowanie nerek.

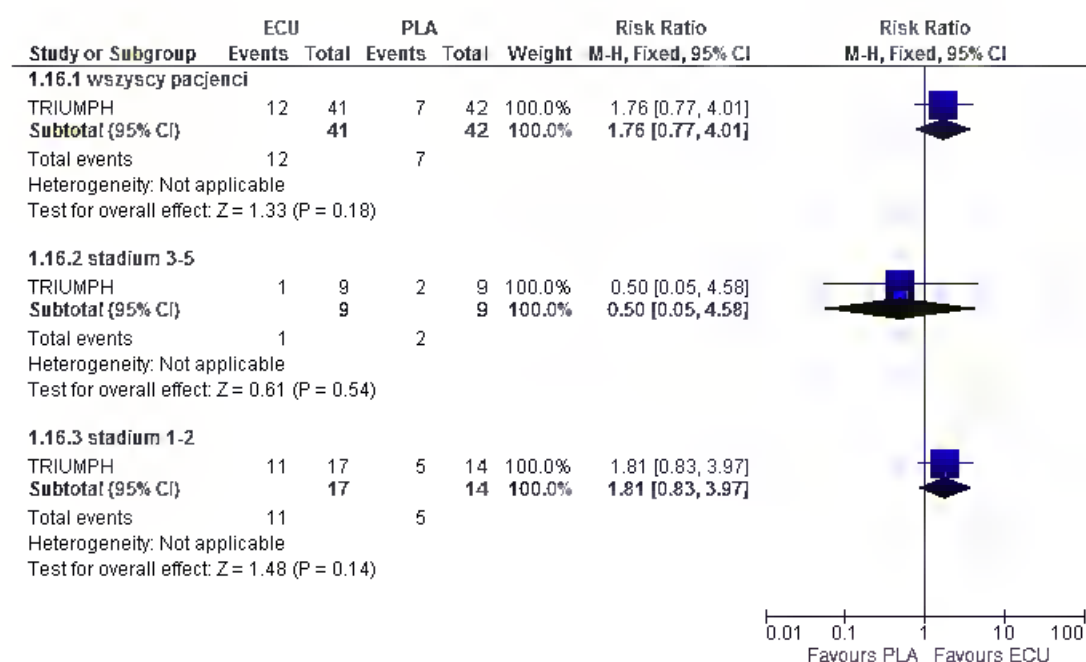
Stadium przed rozpoczęciem badania	Zmiana stadium CKD w czasie leczenia			p
	Poprawa (%)	Brak zmiany(%)	Pogorszenie (%)	
ECU				
Wszyscy pacjenci (N=41)	29,3	65,9	4,9	0,005
Stadium 3-5 (N=9)	11,1	88,9	0,0	0,30
Stadium 1-2 (N=17)	64,7	23,5	11,8	0,006
PLA				
Wszyscy pacjenci (N=42)	16,7	69,0	14,3	0,78
Stadium 3-5 (N=9)	22,2	66,7	11,1	0,56
Stadium 1-2 (N=14)	35,7	50,0	14,3	0,25
ECU vs PLA				0,04

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ekulizumabu i placebo pod względem poprawy stadium CKD u wszystkich pacjentów oraz podgrup pacjentów w stadium 3-5 CKD i 1-2 CKD (Tab. 44).

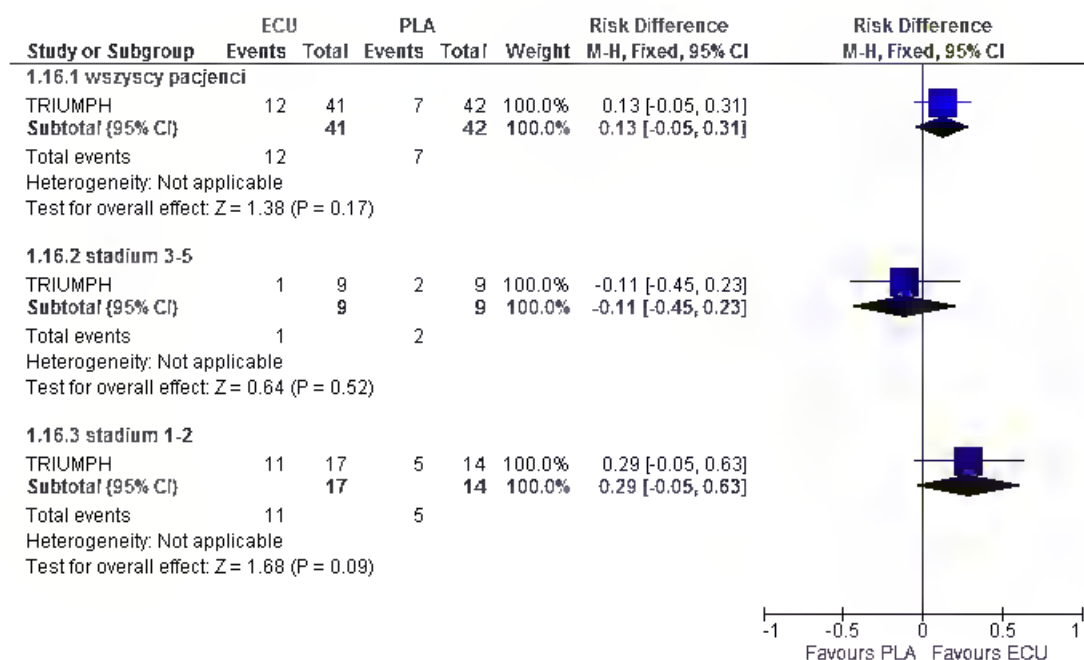
Tab. 44. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD: Poprawa.

Zmiana	Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Wszyscy pacjenci	ECU	12/41 (29,3)	1,76 [0,77, 4,01]	0,13 [-0,05, 0,31]	na
	PLA	7/42 (16,7)	p=ns	p=ns	
Stadia 3-5	ECU	1/9 (11,1)	0,50 [0,05, 4,58]	-0,11 [-0,45, 0,23]	na
	PLA	2/9 (22,2)	p=ns	p=ns	
Stadia 1-2	ECU	11/17 (64,7)	1,81 [0,83, 3,97]	0,29 [-0,05, 0,63]	na
	PLA	5/14 (35,7)	p=ns	p=ns	

Ryc. 19. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Poprawa (RR).



Ryc. 20. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Poprawa (RD).

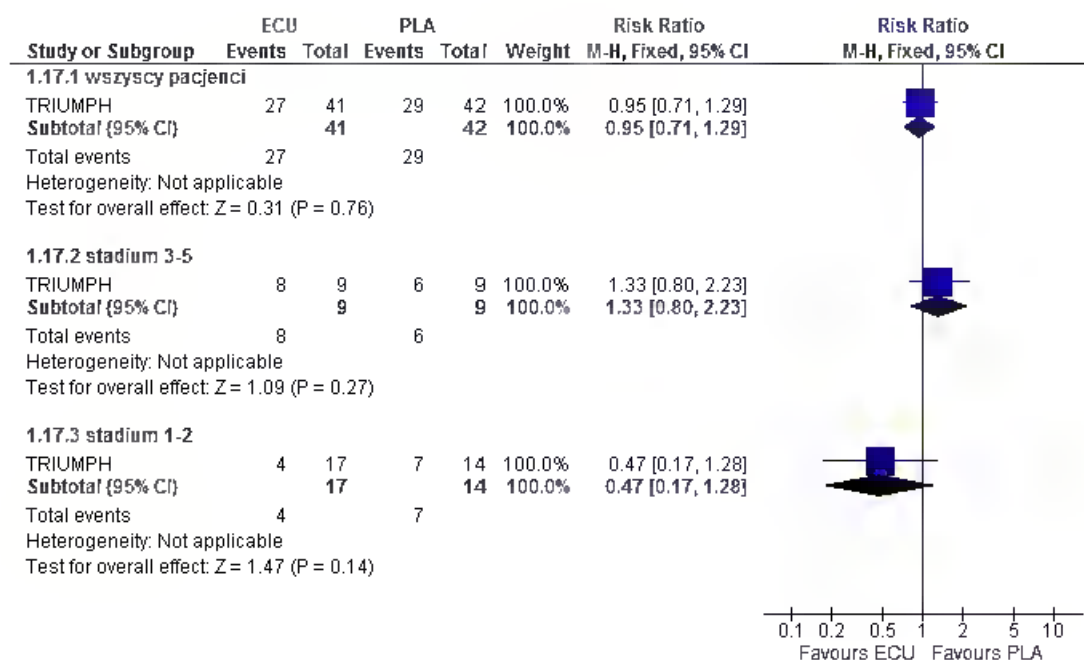


Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ekulizumabu i placebo pod względem zmiany stadium CKD u wszystkich pacjentów i podgrup pacjentów ze stadium 3-5 CKD i 1-2 CKD (Tab. 45).

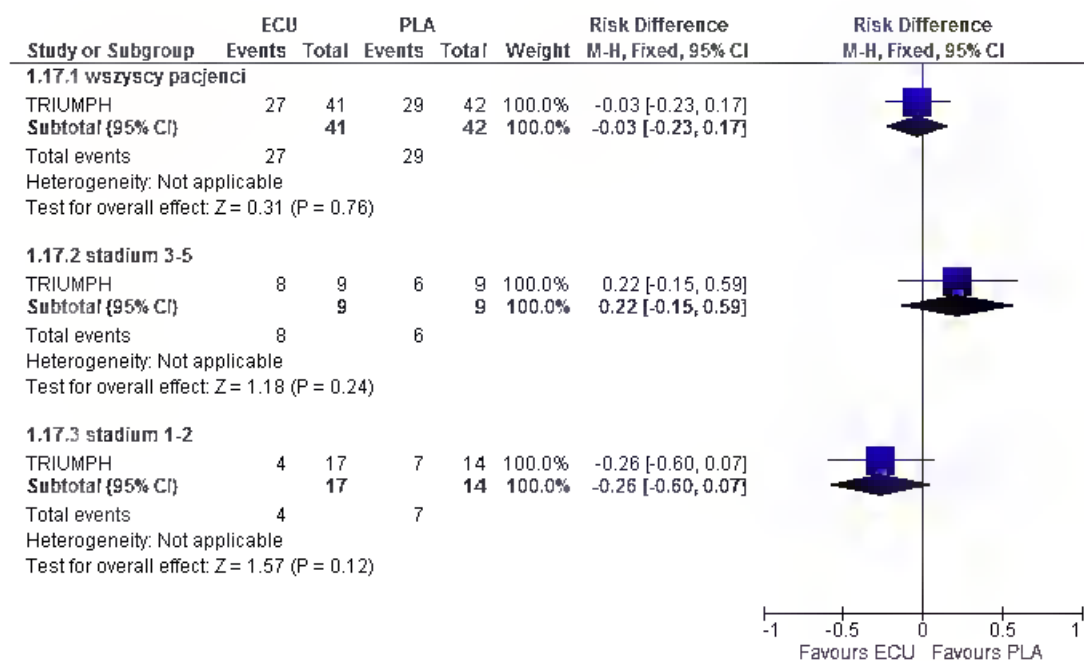
Tab. 45. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Brak zmiany.

Zmiana	Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Wszyscy pacjenci	ECU	27/41 (65,9)	0,95 [0,71, 1,29]	-0,03 [-0,23, 0,17]	na
	PLA	29/42 (69,0)	p=ns	p=ns	
Stadia 3-5	ECU	8/9 (88,9)	1,33 [0,80, 2,23]	0,22 [-0,15, 0,59]	na
	PLA	6/9 (66,7)	p=ns	p=ns	
Stadia 1-2	ECU	4/17 (23,5)	0,47 [0,17, 1,28]	-0,26 [-0,60, 0,07]	na
	PLA	7/14 (50,0)	p=ns	p=ns	

Ryc. 21. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Brak zmiany (RR).



Ryc. 22. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Brak zmiany (RD).

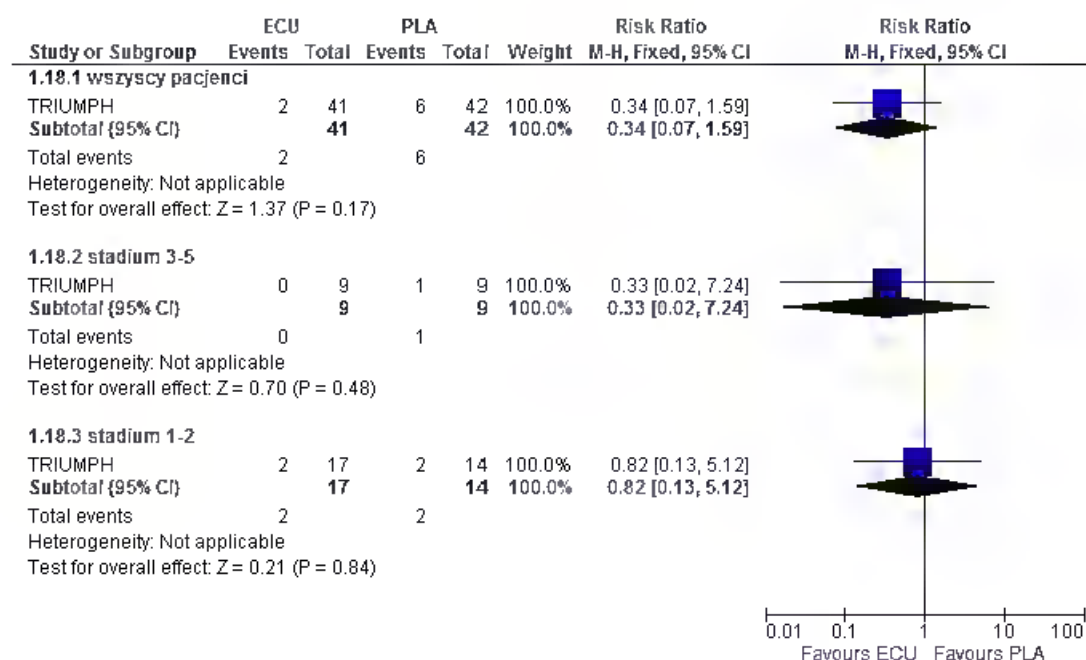


Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ekulizumabu i placebo pod względem pogorszenia stadium CKD u wszystkich pacjentów i podgrup pacjentów ze stadium 3-5 CKD i 1-2 CKD (Tab. 46).

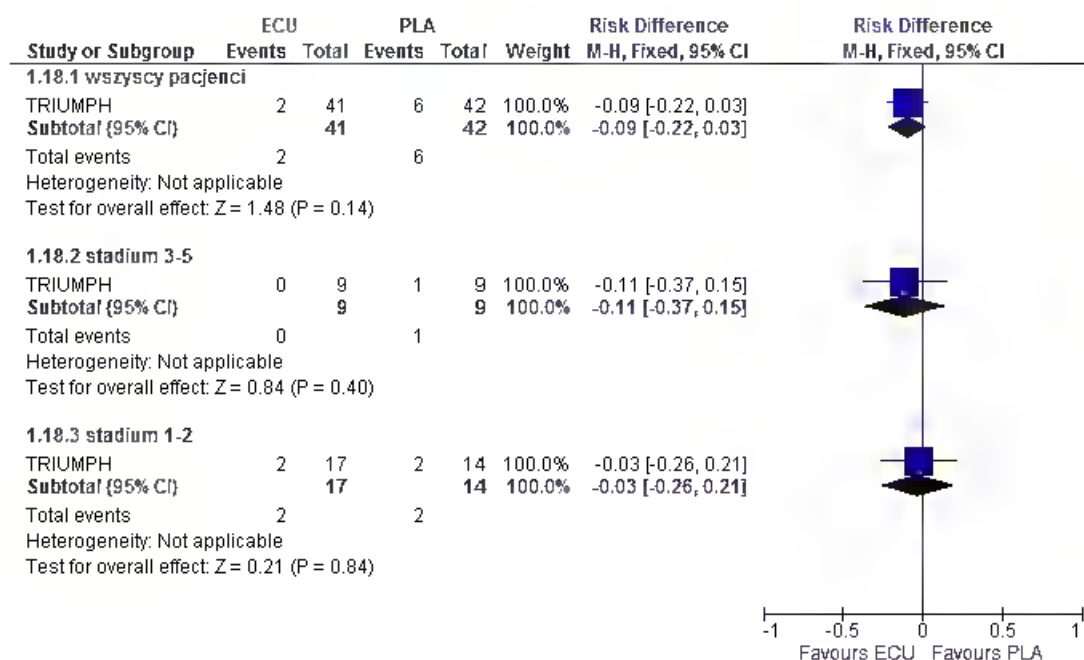
Tab. 46. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Pogorszenie.

Zmiana	Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Wszyscy pacjenci	ECU	2/41 (4,9)	0,34 [0,07, 1,59]	-0,09 [-0,22, 0,03]	na
	PLA	6/42 (14,3)	p=ns	p=ns	
Stadia 3-5	ECU	0/9 (0,0)	0,33 [0,02, 7,24]	-0,11 [-0,37, 0,15]	na
	PLA	1/9 (11,1)	p=ns	p=ns	
Stadia 1-2	ECU	2/17 (11,8)	0,82 [0,13, 5,12]	-0,03 [-0,26, 0,21]	na
	PLA	2/14 (14,3)	p=ns	p=ns	

Ryc. 23. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Pogorszenie (RR).



Ryc. 24. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Pogorszenie (RD).



4.3.1.2.8 Pozostałe parametry

Zużycie tlenu azotu zmniejszyło się o 67,1% (poprawa) i wzrosło o 14,9% (pogorszenie) od wartości wyjściowych do 26 tygodnia odpowiednio w grupie ekulizumabu i placebo. Różnica bezwzględna między grupami ekulizumabu i placebo wyniosła 82 p.p. (p≤0,03) (Tab. 47).

Tab. 47. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana zużycia tlenu azotu od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

Grupa	N	Średnia zmiana w stosunku do stanu początkowego	Różnica bezwzględna, ECU vs PLA, P wartość
ECU	43	-67,1%	82 p.p.
PLA	44	+14,9%	p≤0,03

p.p. – punkt procentowy.

Poziom NT-proBNP zmniejszył się o 560 pg/ml i wzrósł o 135 pg/ml od wartości wyjściowych do 26 tygodnia odpowiednio w grupie ekulizumabu i placebo (Tab. 48).

Tab. 48. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana poziomu NT-proBNP od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

Grupa	N	Stan początkowy, pg/mL, mediana/średnia (SE)	Średnia zmiana w stosunku do stanu początkowego, pg/mL
ECU	43	182/364 (98,7)	-560
PLA	44	118/299,9 (104,0)	+135

Odsetek pacjentów z poziomem NT-proBNP ≥ 160 pg/ml zmniejszył się o 26,2 p.p. i wzrósł o 4,4 p.p. od wartości wyjściowych do 26 tygodnia odpowiednio w grupie ekulizumabu i placebo. Różnica bezwzględna pomiędzy grupami ekulizumabu i placebo wyniosła 30,6 p.p. ($p < 0,005$) (Tab. 49).

Tab. 49. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów z poziomem NT-proBNP ≥ 160 pg/ml.

Grupa	N	Stan początkowy	Tydzień 26	Średnia zmiana w stosunku do stanu początkowego	Różnica bezwzględna, ECU vs PLA, P wartość
ECU	43	52,5%	26,3%	-26,2 p.p.	30,6 p.p.
PLA	44	39,4%	43,8%	+4,4 p.p.	$p < 0,005$

p.p. – punkt procentowy.

Obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi od wartości wyjściowych do 26 tygodnia było istotnie statystycznie wyższe w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio -10 mmHg, $p = 0,01$ i -4,0 mmHg, $p < 0,001$) (Tab. 50).

Tab. 50. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana ciśnienia krwi od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

Grupa	Różnica bezwzględna, mmHg, ECU vs PLA, P wartość
SBP	-10, $p = 0,01$
DBP	-4,0, $p < 0,001$

SBP – skurczowe ciśnienie krwi; DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi.

4.3.1.2.9 Komórki krwi PNH

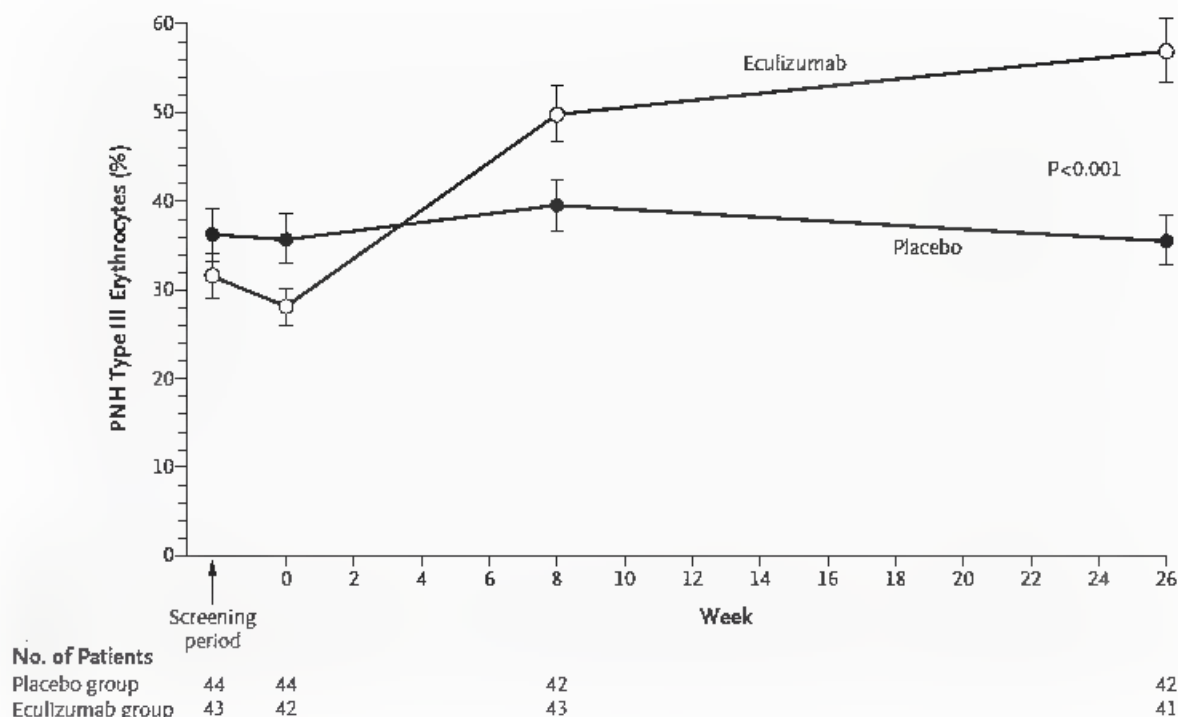
Redukcja hemolizy wewnątrznaczyniowej w grupie ECU powodowała wzrost odsetka erytrocytów PNH typu III o 28,8 p.p. od wartości wyjściowych do 26 tygodnia, natomiast odsetek erytrocytów PNH typu III u pacjentów w grupie PLA wzrósł o 0,2 p.p. Bezwzględna różnica między grupami ECU i PLA wyniosła 29 p.p. ($p < 0,001$) (Tab. 51). Odsetek granulocytów i monocytów PNH typu III nie zmienił się istotnie między grupami (w publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych).

Tab. 51. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana odsetka erytrocytów PNH typu III od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

Grupa	N	Stan początkowy, Średnia (SE)	Tydzień 26, Średnia (SE)	Średnia zmiana w porównaniu ze stanem początkowym	Różnica bezwzględna ECU vs PLA, P wartość
ECU	43	28,1 \pm 2,0%	56,9 \pm 3,6%	28,8 p.p.	29,0 p.p.
PLA	44	35,7 \pm 2,8%	35,5 \pm 2,8%	-0,2 p.p.	$p < 0,001$

p.p. – punkt procentowy

Ryc. 25. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni odsetek erytrocytów PNH typu III od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

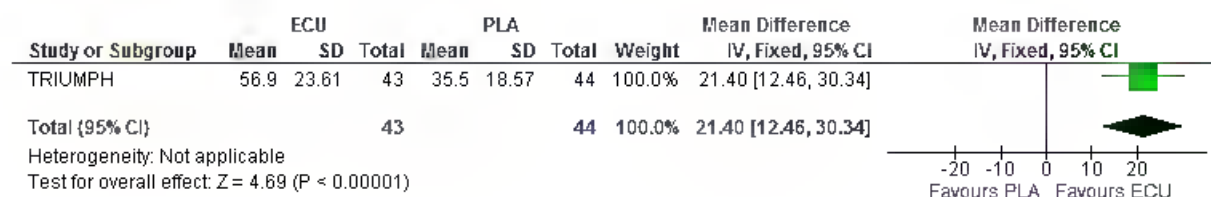


Odsetek komórek krwi PNH typu III był istotnie statystycznie wyższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo w 26 tygodniu (WMD=21,40 p.p. [95% CI: 12,46; 30,34], $p < 0,00001$) (Tab. 52).

Tab. 52. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek komórek krwi PNH typu III w 26 tygodniu (WMD).

Grupa	N	Tydzień 26, %, Średnia (SD)	WMD [95% CI], p.p.
ECU	43	56,9 (23,61)	21,40 [12,46, 30,34]
PLA	44	35,5 (18,57)	$p < 0,00001$

Ryc. 26. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek komórek krwi PNH typu III w 26 tygodniu (WMD).



Wzrost liczby erytrocytów PNH od wartości wyjściowych do 26 tygodnia był istotnie statystycznie wyższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo ($p < 0,001$) (Tab. 53).

Tab. 53. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana liczby erytrocytów PNH od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.

Grupa	N	Stan początkowy, $\times 10^{12}/l$, mediana	Tydzień 26, $\times 10^{12}/l$, mediana	Wzrost
ECU	43	1,00	2,05	100%
PLA	44	1,12	1,15	3%, $p < 0,001$

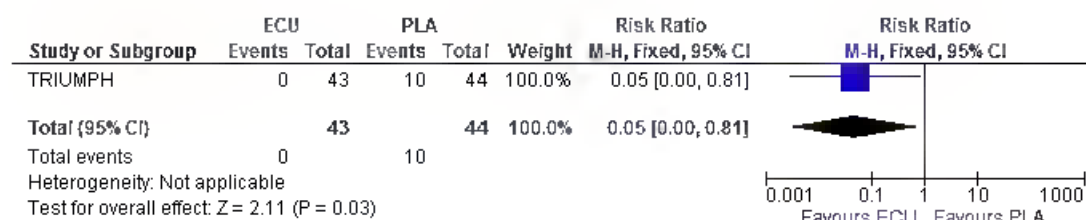
4.3.1.2.10 Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności

Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia ekulizumabem z powodu braku skuteczności. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności był istotnie statystycznie niższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,81], $p=0,03$, RD=-0,23 [95% CI: -0,35; -0,10], $p=0,0005$, $NNT_{26\text{ tyg.}}=5$ [95% CI: 11; 3]) (Tab. 54).

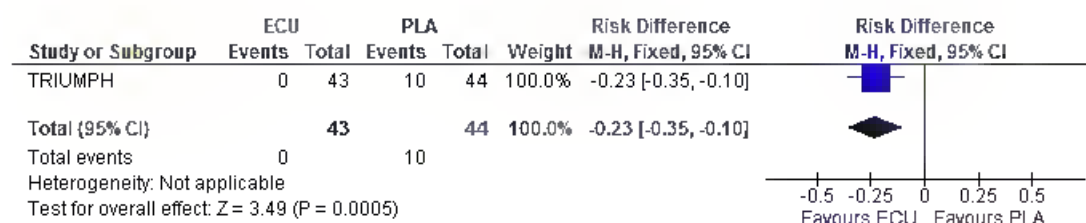
Tab. 54. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.

Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
ECU	0/43 (0)	0,05 [0,00, 0,81]	-0,23 [-0,35, -0,10]	5 [11; 3]
PLA	10/44 (23)	$p=0,03$	$p=0,0005$	

Ryc. 27. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności (RR).



Ryc. 28. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności (RD).



4.3.2 Prospektywne badania niekontrolowane - dorośli

4.3.2.1 Hemoliza

Podsumowanie zmian poziomu hemolizy w czasie leczenia ekulizumabem przedstawiono w Tab. 55 i Tab. 56 poniżej.

Leczenie pacjentów z PNH ekulizumabem prowadziło do szybkiej i trwałej redukcji hemolizy - podczas leczenia ekulizumabem poziom dehydrogenazy mleczanowej

i aminotransferazy asparaginianowej zmniejszył się istotnie w porównaniu do wartości wyjściowych (zmiana od 3110,7 U/L do 594,0 U/L po 12 tyg. w badaniu PILOT, od 2201 U/L do 297 U/L po 52 tyg. w badaniu SHEPHERD, od 2129 U/L do 279 U/L po 36 mies. w badaniu EXTENSION, od 1845 U/L do 399 U/L po 12 tyg. w badaniu AEGIS, od 1830 U/L do 250 U/L po 104 tyg. w kontynuacji badania AEGIS oraz od 7,95 x ULN do 1,25 x ULN po 24 tyg. w badaniu Kim 2010).

Poziom aminotransferazy asparaginianowej zmniejszył się istotnie w porównaniu do wartości wyjściowych – zmiana od 76,2 U/L do 26,2 U/L po 12 tyg. w badaniu PILOT.

Poziom haptoglobiny, bilirubiny, retikulocytów i płytek krwi uległ redukcji w czasie leczenia ekulizumabem w badaniu PILOT, jednak poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty (zmiana odpowiednio od 0,06 g/L do 0,07 g/L, od 25,9 μM do 28,2 μM , od $161,4 \times 10^{-3}/\text{mm}^3$ do $191,2 \times 10^{-3}/\text{mm}^3$, od $183,0 \times 10^9/\text{L}$ do $1183,6 \times 10^9/\text{L}$ po 12 tyg. leczenia).

Tab. 55. Analiza skuteczności. Hemoliza, część 1.

ID badania	PILOT, N=11			SHEPHERD, N=97		EXTENSION, N=195	
	-52 tygodni	12 tygodni	64 tygodni	Stan początkowy	52 tygodni	Stan początkowy	36 miesięcy
LDH, j/l, średnia (SE)	3110,7 (598,4)	594,0 (31,7) p=0,002	622,4 (41,1) p=0,002	2201 (105)	297 (21) p<0,001	NR	NR
LDH, j/l, mediana	NR	NR	NR	2051	269 p<0,001	2129 (499-10300)	279 (88-1417)* (redukcja o 86,9%)
LDH AUC, j/lxd, średnia zmiana	NR	NR	NR	NR	-632264 p<0,001	NR	NR
Aminotransferaza asparaginianowa, j/l, średnia (SE)	76,2 (16,0)	26,2 (2,3)	30,1 (3,2) p=0,02	NR	NR	NR	NR
Haptoglobina, g/l, średnia (SE)	0,06 (0)	0,07 (0,01)	0,14 (0,07) p=ns	NR	NR	NR	NR
Bilirubina, μM, średnia (SE)	25,9 (4,3)	28,2 (4,4)	28,7 (4,0) p=ns	NR	NR	NR	NR
Retikulocyty, x10 ⁻³ /mm ³ , średnia (SE)	161,4 (25,9)	191,2 (23,6)	189,6 (21,8) p=ns	NR	NR	NR	NR
Liczba retikulocytów, x10 ¹² /l, mediana	NR	NR	NR	NR	0,146	NR	NR
Płytki krwi, x10 ⁹ /l, średnia (SE)	183,0 (35,3)	1183,6 (37,8)	180,8 (35,8) p=ns	NR	NR	NR	NR

AUC – pole powierzchni pod krzywą; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; NR – nie raportowano SE – błąd standardowy; j – jednostka.

Tab. 56. Analiza skuteczności. Hemoliza, część 2.

ID badania Punkt końcowy	AEGIS, N=29		Kontynuacja badania AEGIS, N=27			Kim 2010, N=6	
	Stan początkowy	12 tygodni	Stan początkowy, N=27	104 tygodnie, N=26	Zmiana	Stan początkowy	24 tygodnie
LDH, j/l, średnia (SE)	1845 (115)	399 (100) p<0,0001	1830 (123)	250 (15)	-1620 (115), p<0,001	NR	NR
LDH, j/l, mediana	1814	244 p<0,0001	NR	NR	NR	NR	NR
LDH, x GGN, mediana (zakres)	NR	NR	NR	NR	NR	7,95 (3,5-12,4)	1,25 (0,8-1,4)
Redukcja poziomu LDH, %, mediana (zakres)	NR	NR	NR	NR	NR	NA	84,5 (69-88)
Redukcja poziomu LDH, %, średnia	NR	87* p<0,0001	NR	86,7 p<0,001	NR	NR	NR

GGN – górna granica normy; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; NR – nie raportowano; SE – błąd standardowy; j – jednostka.

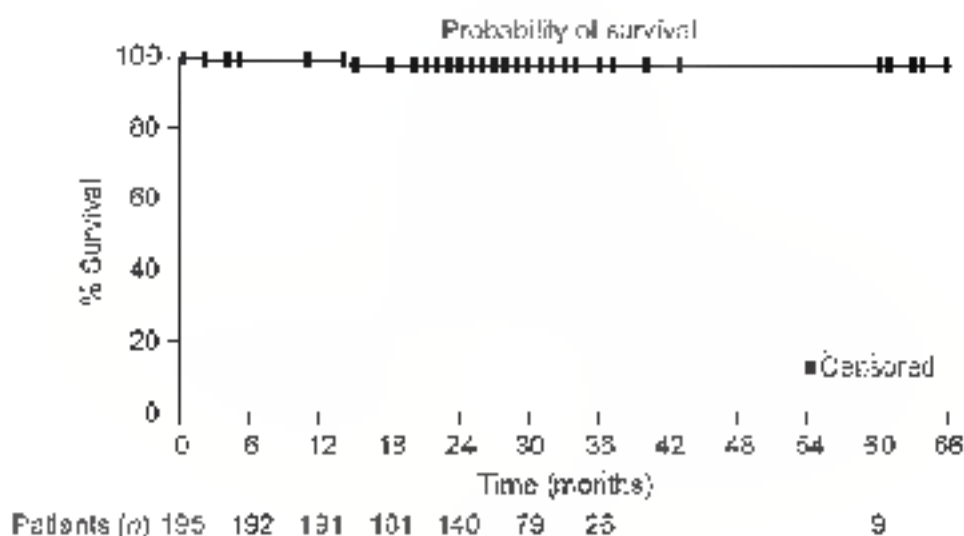
* 62,8% w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia (p<0,001).

4.3.2.2 Przeżycie całkowite

4/195 (2%) pacjentów w kontynuacji badania EXTENSION (łącznie z 1 pacjentem w badaniu SHEPHERD) zmarło podczas leczenia ekulizumabem, a żaden zgon nie był związany z leczeniem ekulizumabem. W innych badaniach nie raportowano zgonów.

Przeżycie pacjentów oszacowane metodą Kaplana-Meiera wynosiło 97,6% [95% CI: 93,7-99,1] w 36 miesiącu i utrzymywało się do 66 miesiąca (patrz Ryc. 29 poniżej).

Ryc. 29. Analiza skuteczności. Długoterminowe przeżycie całkowite pacjentów leczonych ekulizumabem (badanie EXTENSION).



4.3.2.3 Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały znacznie rzadziej w czasie leczenia ekulizumabem w porównaniu do okresu przed leczeniem. Zdarzeń zakrzepowo-zatorowych nie raportowano w 64-tygodniowym badaniu PILOT, 104-tygodniowym badaniu AEGIS (kontynuacja) i 24-tygodniowym badaniu Kim 2010.

Mediana czasu od podania pierwszej dawki ekulizumabu do pierwszego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego wyniosła 21 miesięcy (zakres 5,6-29,0) w badaniu EXTENSION.

Podsumowanie zmian odsetka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podczas leczenia ekulizumabem przedstawiono w Tab. 57 poniżej.

Tab. 57. Analiza skuteczności. Częstość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych ekulizumabem.

ID badania	PILOT, N=11			SHEPHERD, N=97		EXTENSION, N=195		Kontynuacja badania AEGIS, N=27	Kim 2010, N=6
	-52 tygodnie	12 tygodni	64 tygodnie	-52 tygodnie	52 tygodnie	Stan początkowy	36 miesięcy	104 tygodnie	24 tygodnie
Pacjenci, N	11	11	11	97	97	195	195*	27	6
Zdarzenia TE, n	5	0	0	91	2	124	3**	0	0
Pacjento-lata, n	161,7	NR	34,2	718,3	96,9	1683,4	281,0	NR	NR
Wskaźnik TE, n/100 pacjento-lat	3,09	0,00	0,00	12,67	2,06	7,37	1,07, p<0,001	0	0
Wolni od TE, n/N (%)	NR	NR	NR	NR	NR	132 (67,7)	188 (96,4)	27/27 (100)	6/6 (100)
Czas od pierwszej dawki ECU do 1 zdarzenia TE, miesiące, mediana (zakres)	NR	NR	NR	NR	NR		21 (5,6-29,0)	NA	NR

ECU – ekulizumab; NR – nie raportowano; TE – zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

* 3/195 pacjentów rozpoczęło leczenie przeciwzakrzepowe podczas terapii ekulizumabem; 2 z nich rozpoczęło leczenie po zdarzeniu zakrzepowo-zatorowym.

** 3 zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, które wystąpiły w czasie leczenia ekulizumabem obejmowały 2 zdarzenia z badania SHEPHERD i 1 z badania EXTENSION.

W badaniu EXTENSION występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych było znacznie rzadsze wśród pacjentów leczonych ekulizumabem w porównaniu z występowaniem w takim samym okresie czasu przed stosowaniem ekulizumabu (Tab. 58).

Tab. 58. Analiza skuteczności. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe podczas leczenia ekulizumabem w porównaniu z takim samym okresem przed rozpoczęciem leczenia.

Parametr	PILOT		SHEPHERD		EXTENSION	
	Przed ECU	ECU	Przed ECU	ECU	Przed ECU	ECU
Pacjenci, N	11	11	97	97	195	195
Pacjento-lata, n	33,0	34,2	93,6	96,9	272,1	281,0
Zdarzenia TE, n	5	0	21	2	39	3, p<0,001

ECU – ekulizumab; TE – zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Wykazano, że w ciągu 4 671 pacjento-lat przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem, u 25 pacjentów raportowano 52 zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Podawanie ekulizumabu zmniejszyło wskaźnik częstości występowania TE z 11,13 zdarzeń na 100 pacjento-lat do 2,14 zdarzeń na 100 pacjento-lat, względna redukcja wyniosła 81,8% (p<0,0005).

Spośród 95 pacjentów, u których stosowano antykoagulanty przed rozpoczęciem badania, 58 pacjentów (61,1%) doświadczyło przynajmniej 1 TE przed otrzymaniem ekulizumabu. 11 pacjentów, spośród których u 6 wystąpiły wcześniej TE, przerwało leczenie przeciwzakrzepowe podczas przyjmowania ekulizumabu. U żadnego z tych 11 pacjentów nie wystąpiło TE po przerwaniu leczenia przeciwzakrzepowego.

Tab. 59. Analiza skuteczności. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe u pacjentów otrzymujących wcześniej leki przeciwzakrzepowe.

Parametr	PILOT		SHEPHERD		EXTENSION	
	Przed ECU	ECU	Przed ECU	ECU	Przed ECU	ECU
Pacjenci, N	9	9	51	51	103	103
Zdarzenia TE, n	4	0	26	0	40	1
Pacjento-lata, n	45,3	28,8	168,2	51,0	377,1	161,9
TE wskaźnik zdarzeń, n/100 pacjento-lat	8,83	0	15,46	0	10,61	0,62 p<0,001
TE wskaźnik zdarzeń, n/100 pacjento-lat*	NR	NR	NR	NR	11,54	0,72 p<0,001

NR – nie raportowano; TE – zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;

* pacjenci przyjmujący leki przeciwzakrzepowe, N=91 (z wyłączeniem pacjentów przyjmujących leki przeciwpiłytkowe).

4.3.2.4 Poziom hemoglobiny

Podczas leczenia ekulizumabem poziom hemoglobiny wzrastał istotnie, natomiast poziom wolnej hemoglobiny malał istotnie w porównaniu ze stanem początkowym. Jedynie w badaniu PILOT raportowany wzrost hemoglobiny nie był istotny statystycznie.

Podsumowanie zmian poziomu hemoglobiny podczas leczenia ekulizumabem przedstawiono w Tab. 60 i Tab. 61 poniżej.

Tab. 60. Analiza skuteczności. Poziom hemoglobiny zmierzony w badaniach dla ekulizumabu w leczeniu PNH, część 1.

ID badania	PILOT + kontynuacja, N=11			SHEPHERD, N=97		EXTENSION, N=195			Kim 2010, N=6	
	Punkt końcowy	-52 tygodnie	12 tygodni	64 tygodnie	Stan początkowy	52 tygodnie	Stan początkowy	36 miesięcy	Zmiana w stosunku do stanu początkowego	Stan początkowy
Hb, g/dl, średnia (SE)	10,0 (0,4)	10,3 (0,4)	10,4 (0,4)	9,3 (0,2)	10,2 (0,2)	9,4 (0,1)	10,6 (0,2)	0,95 (0,22)	NR	NR
		p=ns	p=ns		p<0,001			p<0,0001		
Hb, g/dl, mediana (zakres)	NR	NR	NR	9,3	10,2	(4,8-14,3)	(6,4-14,6)	(-3,1-6,8)	8,15 (6,8-12,5)	10,2 (6,9-12,4)
					p<0,001			p<0,0001		

Hb – hemoglobina; NR – nie raportowano; SE – błąd standardowy.

Tab. 61. Analiza skuteczności. Poziom hemoglobiny zmierzony w badaniach dla ekulizumabu w leczeniu PNH, część 2.

ID badania	AEGIS, N=29		AEGIS – zmiana względem wartości wyjściowych				Kontynuacja badania AEGIS, N=27		
	Punkt końcowy	Wartości wyjściowe	12 tygodni	1 tydzień	2 tygodnie	4 tygodnie	12 tygodni	Wartości wyjściowe	104 tygodnie
Hb, g/dl, średnia (SE)	7,9 (0,3)	8,9 (0,4)	NA	0,2 (0,2)	0,4 (0,2)	1,0 (0,25)	7,9 (0,30)	10,3 (0,41)	2,4 (0,37)
		p=0,0003		p=ns	p=ns	p<0,001			p<0,001
Hb, g/dl, mediana (zakres)	7,6	9,0	NA	0,1	0,25	1,0	NR	NR	NR
		p=0,0003		p=ns	p=ns	p<0,001			
Wolna Hb, mg/dl, średnia (SE)	22,6 (2,6)	2,8 (1,0)	-18,3±2,7	-18,6±3,0	-11,9±9,1	-19,8±2,7	22,4 (2,79)	1,5 (0,14)	-21,6 (2,79)
		p<0,0001	p<0,001	p<0,001	p=0,006	p<0,001			p<0,001
Wolna Hb, mg/dl, mediana	20,0	1,0	-12,0	-17,0	-16,0	-17,0	NR	NR	NR
		p<0,0001	p<0,001	p<0,001	p=0,006	p<0,001			

Hb – hemoglobina; NA – nie dotyczy; NR – nie raportowano; SE – błąd standardowy.

4.3.2.5 Konieczność przetoczeń

Podsumowanie zmian pod względem konieczności przetoczeń podczas leczenia ekulizumabem przedstawiono w Tab. 62 i Tab. 63 poniżej.

Podczas leczenia ekulizumabem zmniejszyła się istotnie liczba przetaczanych jednostek KKCz, a odsetek pacjentów, którzy nie wymagali przetoczeń wzrósł istotnie w stosunku do stanu początkowego we wszystkich badaniach.

Tab. 62. Analiza skuteczności. Konieczność przetoczeń, część 1.

ID badania	PILOT, N=11			SHEPHERD, N=97		EXTENSION, N=195		
	-52 tygodni	12 tygodni	64 tygodnie	-52 tygodnie	52 tygodnie	Stan początkowy	36-miesiący	Zmiana w stosunku do stanu początkowego
KKcz, jednostki, średnia (SE)	NR	NR	NR	12,3 (1,25)	5,9 (1,06) p<0,001	5,3 (0,22)	2,4 (0,30)	-3,6 (1,13) p=0,0196
KKcz, jednostki, mediana (zakres)	(12-55)	(0-8)	NR	8,0	0,0 P<0,001	(1-13)	(2-4)	(-10; -1) p=0,0196
Współczynnik przetoczeń, U/pacjent/ miesiąc, średnia/mediana	2,1/1,8	0,6/0,0 p=0,003 (mediana)	0,5/0,3 p=0,001 (mediana)	NR	NR	NR	NR	NR
Brak konieczności przeprowadzenia przetoczeń, n/N (%)	NR	NR	NR	NR	49 (51) p<0,001	16/195 (8,2)	64/78 (82,1)*	NR

NR – nie raportowano; KKcz – koncentrat krwinek czerwonych; SE – błąd standardowy; U – jednostki.

* 14/78 pacjentów (17,9%) w dalszym ciągu wymagało przetoczeń w 30 i 36 tygodniu. Mimo tego utrzymano u nich istotny spadek poziomu LDH w stosunku do stanu początkowego (p < 0,0001), a liczba przetoczonych jednostek KKcz w trakcie badania spadła ze średnio 11,2 jednostek w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem do 3,5 jednostek między 30 a 36 miesiącem (p=0,0001).

Tab. 63. Analiza skuteczności. Konieczność przetoczeń, część 2.

ID badania	AEGIS, N=29		Kontynuacja badania AEGIS, N=27			Kim 2010	
	Stan początkowy	12 tygodni	Stan początkowy	104 tygodnie	Zmiana	-12 tygodni	24 tygodnie
KKCz, jednostki, średnia (SE)	5,2 (1,0)	1,5 (0,7), p=0,006	5,2 (1,15)	0,7 (0,37)	-4,2 (1,30), p<0,01	NR	NR
KKCz, jednostki, mediana (zakres)	2,0	0,0, p=0,006	NR	NR	NR	1,5 (0-12)	0 (0-6)*
Brak konieczności przeprowadzenia przetoczeń, n/N (%)	NR	14/21 (66)	11 (40,7)	26 (96)	NR	NR	NR

NR – nie raportowano; KKCz – koncentrat krwinek czerwonych.

* jedynie 1 pacjent z PNH/anemią aplastyczną w dalszym ciągu wymagał przetoczenia, jednakże liczbę przetoczonych jednostek zmniejszono z 12 jednostek na 3 miesiące przed leczeniem do 6 jednostek podczas początkowych 3 miesięcy leczenia (50% redukcja).

4.3.2.6 Jakość życia

4.3.2.6.1 Kwestionariusz FACIT-Fatigue

Podsumowanie zmian wyników kwestionariusza FACIT-Fatigue podczas leczenia ekulizumabem przedstawiono w Tab. 64 poniżej.

Wyniki kwestionariusza FACIT-Fatigue oceniającego poziom zmęczenia mieści się w zakresie 0-52 punktów, przy czym wyższa liczba punktów oznacza mniejsze zmęczenie.¹⁰²

Podczas leczenia ekulizumabem wyniki kwestionariusza FACIT- Fatigue istotnie wzrosły w stosunku do stanu początkowego.

Tab. 64. Analiza skuteczności. Wyniki kwestionariusza FACIT-Fatigue.

ID badania	SHEPHERD, N=97	AEGIS, N=29	Zmiana w stosunku do stanu początkowego*				Kontynuacja badania AEGIS, N=27		Kim 2010, N=6
	52 tygodnie Zmiana w stosunku do stanu początkowego	Stan początkowy	1 tydzień	2 tygodnie	4 tygodnie	12 tygodni	Stan początkowy	Zmiana	24 tygodnie zmiana
Wynik FACIT- Fatigue, średnia (SE)	12,2 (1,09) P<0,001	38,5 (1,9)	2,1 (1,1) p=0,04	4,2 (1,0) p<0,001	4,9 (1,4) p<0,001	4,1 (2,3) p<0,001	38,3 (2,02)	5,2 (1,84) p<0,01	NR
Wynik FACIT- Fatigue, mediana (zakres)	10,0 P<0,001	41,0	2,0 p=0,04	4,0 p<0,001	4,0 p<0,001	5,0 p<0,001	NR	NR	8**

FACIT – Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Przewlekłych; NR – nie raportowano; SE – błąd standardowy.

* 38% pacjentów doświadczyło klinicznie istotnej poprawy w zakresie zmęczenia (min. 3 pkt. wzrost w skali FACIT- Fatigue) w tygodniu 1, 62% - 2 i 66% - w 12 tygodniu leczenia.

** Poprawę w zakresie zmęczenia odnotowano u 4 pacjentów (67%), a jedynie u 1 pacjenta odnotowano spadek wyniki po terapii.

4.3.2.6.2 EORTC QLQ-C30

Punktacja kwestionariusza EORTC QLQ-C30 mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik dla ogólnego stanu zdrowia i skal funkcyjnych oraz niższy wynik dla skal objawów i pojedynczych pytań oceniających objawy wskazuje na poprawę.¹⁰³

Podczas leczenia eculizumabem jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uległa znacznej poprawie w stosunku do stanu początkowego w badaniach PILOT, SHEPHERD i kontynuacji badania AEGIS (Tab. 65).

Na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12 tygodniu badania AEGIS wykazano, że leczenie eculizumabem wpływa na poprawę jakości życia ($P=0,02$), przy istotnej statystycznie poprawie ogólnego stanu zdrowia ($P=0,02$), pełnienia ról, funkcjonowania fizycznego ($P=0,02$) i emocjonalnego ($P=0,002$), zmęczenia ($p<0,0001$), duszności ($p<0,0001$) i objawów świadczących o utracie apetytu ($p<0,0001$). U 50% japońskich pacjentów leczonych eculizumabem nastąpiła przynajmniej 10% (stopień poprawy uznany za klinicznie istotny) poprawa ogólnego stanu zdrowia w 12 tygodniu.

Tab. 65. Analiza skuteczności. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

ID badania	PILOT, N=11			SHEPHERD, N=97		Kontynuacja badania AEGIS, N=27
	Punkt końcowy	Średni wynik początkowy	Średnia 12-wk zmiana w stosunku do stanu początkowego, p	Średnia 64-wk zmiana w stosunku do stanu początkowego, p	Średnia (SE) 52-wk zmiana w stosunku do stanu początkowego, p	
Ogólny stan zdrowia	56,1	13,7, $p=0,02$	13,8, $p=0,009$	19,7 (2,05), $p<0,001$	12, $p=0,015$	
Skale funkcyjne						
Pełnienie ról	66,7	NR	14,5, $p=0,003$	20,4 (2,67), $p<0,001$	11,5, $p<0,001$	
Społeczne	NR	NR	NR	17,4 (2,84), $p<0,001$	3, $p>0,05$	
Poznawcze	77,3	11,8, $p=0,002$	10,3, $p=0,001$	8,6 (2,26), $p<0,001$	0,5, $p>0,05$	
Fizyczne	70,9	13,0, $p<0,001$	14,3, $p<0,001$	14,8 (1,63), $p<0,001$	8, $p<0,001$	
Emocjonalne	70,5	12,7, $p<0,001$	12,5, $p<0,001$	15,6 (2,26), $p<0,001$	-3,5, $p>0,05$	
Skale objawowe						
Zmęczenie	47,5	-15,3, $p<0,001$	-17,8, $p<0,001$	-27,5 (2,32), $p<0,001$	-9, $p<0,001$	
Ból	21,2	NR	-8,2, $p=0,023$	-8,1 (2,61), $p<0,001$	5,5, $p>0,05$	
Nudności i wymioty	NR	NR	NR	-2,5 (1,54), $p=0,002$	-3, $p>0,05$	
Pojedyncze pytania oceniające objawy						
Duszność	39,4	-12,4, $p=0,002$	-16,6, $p<0,001$	-20,7 (2,96), $p<0,001$	-20,5, $p<0,001$	
Utrata apetytu	NR	NR	NR	-7,0 (2,11), $p<0,001$	-1, $p=0,015$	
Bezsenna	30,3	-10,8, $p=0,049$	-8,2, $p=0,031$	-11,6 (2,77), $p<0,001$	3, $p>0,05$	
Biegunka	NR	NR	NR	-1,8 (1,96), $p<0,001$	-1, $p>0,05$	
Trudności finansowe	NR	NR	NR	-0,7 (2,78), $p=ns$	NR	
Zaparcia	3,0	NR	4,1, $p<0,001$	0,4 (2,03), $p=ns$	-4, $p>0,05$	

EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Core 30 Europejskiej Organizacji Na Rzecz Badania i Leczenia Nowotworów; NR – nie raportowano; SE – błąd standardowy; * na podstawie diagramu.

Leczenie ekulizumabem było związane z dużą i szybką poprawą objawów związanych z dusznością zgłaszanych przez pacjentów z poprawą na poziomie 11,5 pkt w 1 tygodniu (Tab. 66). Ponadto, 41% pacjentów zgłaszało istotną poprawę ($\geq 10\%$) duszności podczas leczenia ekulizumabem, która utrzymywała się do 12 tygodnia.

Tab. 66. Analiza skuteczności. Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu AEGIS.

ID badania	AEGIS, N=29	Zmiana w stosunku do stanu początkowego			
		Punkt końcowy	1 tydzień	2 tygodnie	4 tygodnie
Duszność, średnia (SE)	37,9 (5,2)	-11,5 (4,1) p=0,006	-13,8 (3,9) p<0,001	-13,8 (4,5) p<0,001	-13,8 (4,5) p<0,001
Duszność, mediana	33,3	0,0 p=0,006	0,0 p<0,001	0,0 p<0,001	0,0 p<0,001

EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Core 30 Europejskiej Organizacji Na Rzecz Badania i Leczenia Nowotworów; SE – błąd standardowy.

4.3.2.7 Stadium przewlekłej choroby nerek

Zaburzenia czynności nerek lub uszkodzenie nerek były często raportowane u pacjentów z PNH, ponieważ u 63-65% populacji badania występowała CKD w stadium 1-5 (Tab. 67).

Tab. 67. Analiza skuteczności. Charakterystyka funkcjonowania nerek u pacjentów z PNH.

Stadium CKD	EXTENSION, N=195		AEGIS, N=29	
	Stan początkowy, n (%)	18-mies leczenie, n (%)	Stan początkowy, n (%)	Kontynuacja badania AEGIS, N=27 Stan początkowy, n (%)
Stadium 5	3 (1,5)*	1 (0,6)	3 (10)	0 (0,0)
Stadium 4	7 (3,6)	8 (4,7)		1 (3,7)
Stadium 3	30 (15,4)	25 (14,8)		2 (7,4)
Stadium 2	48 (24,6)	18 (10,7)	16 (55)	6 (22,2)
Stadium 1	36 (18,5)	14 (8,3)		8 (29,6)
Brak CKD	69 (35,4)	103 (60,9)	10 (34)	10 (37)

CKD – przewlekła choroba nerek; * Jeden z trzech pacjentów otrzymywał dializy podczas włączania do badania.

W badaniu EXTENSION podanie ekulizumabu wiązało się z redukcją średniego poziomu LDH z 1 832 do 292 j/l ($p<0,0001$) w 6 miesiącu u pacjentów z cięższym uszkodzeniem nerek (stadia CKD 3–5), która utrzymywała się do 18 miesięcy (274 j/l; $p<0,001$). W

podobny sposób ekulizumab obniżał poziom LDH z 2,722 do 372 j/l w 6 miesiącu u pacjentów z CKD w stadium 1-2 ($p<0,001$), a efekt ten utrzymywał się do 18 miesięcy (318 j/l; $p<0,001$).

Długoterminowe leczenie ekulizumabem istotnie wpływało na wzrost prawdopodobieństwa poprawy czynności nerek we wszystkich stadiach CKD ($p<0,001$). Poprawa następowała wcześniej i utrzymywała się do co najmniej 18 miesięcy leczenia. U pacjentów leczonych ekulizumabem występowało 4 razy większe prawdopodobieństwo poprawy w porównaniu do progresji w 6 miesiącu (31,7% poprawa/7,9% progresja); wynik ten zwiększył się do 6-krotnego prawdopodobieństwa poprawy w ciągu 18 mies. leczenia. U pacjentów z CKD w stadium 3-5 przed leczeniem ekulizumabem występowało 4 razy większe prawdopodobieństwo poprawy w porównaniu do progresji (22,9% poprawa/5,7% progresja; $P=0,05$) w przypadku leczenia ekulizumabem przez 18 miesięcy, a pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami nerek (stadium 1 lub 2) w momencie rozpoczęcia badania mieli 25 razy (67,1% poprawa/2,7% progresja, $p<0,001$) większe prawdopodobieństwo poprawy niż progresji.

Podczas 18-mies. terapii ekulizumabem 40 z 195 (21%) pacjentów zaklasyfikowanych jako populacja z zaburzeniami lub chorobą nerek nie było już zaklasyfikowanych jako pacjenci z CKD. Wśród nich było 5 pacjentów poddanych początkowo predializie w 3 stadium, 20 pacjentów w 2 stadium i 15 pacjentów w 1 stadium.

Łącznie, po 36-mies. leczeniu ekulizumabem, 93,1% pacjentów wykazało poprawę lub stabilizację stadium CKD, a pacjenci mieli istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy niż progresji funkcji nerek ($p=0,015$).

Wyniki badań AEGIS i kontynuacji badania AEGIS są spójne z wynikami badania EXTENSION – pacjenci mieli istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo poprawy niż progresji funkcji nerek (odpowiednio $p=0,0002$ i $p<0,0005$).

Tab. 68. Analiza skuteczności. Wpływ długotrwałego stosowania ekulizumabu na funkcje nerek.

Stadium przed rozpoczęciem badania	Zmiana stadium CKD w trakcie leczenia			P wartość
	Poprawa (%)	Brak zmiany (%)	Progresja (%)	
6 mies.				
Wszyscy pacjenci (N=189)**	31,7%	60,3%	7,9%	<0,001
Stadia 3-5 (*) (N=40)	20,0% (+10,3)	75,0% (-0,3)	5,0% (-2,9)	0,05
Stadia 1-2 (N=81)	64,2%	24,7%	11,1%	<0,001
12 mies.				
Wszyscy pacjenci (N=179)	35,2%	58,1%	11,1%	<0,001
Stadia 3-5 (*) (N=39)	20,5% (12,8)	76,9% (-0,6)	6,7%	0,02
Stadia 1-2 (N=77)	71,4%	23,4%	2,6% (-4,2)	<0,001
18 mies.				
Wszyscy pacjenci (N=42)	34,3%	60,2%	5,4%	<0,001
Stadia 3-5 (*) (N=9)	22,9% (11,5)	71,4% (0,3)	5,7% (-6,3)	0,05
Stadia 1-2 (N=14)	67,1%	30,1%	2,7%	<0,001
36 mies.				
Wszyscy pacjenci	44,8%	48,3%	6,9%	0,015
AEGIS, 12 tyg.				
Wszyscy pacjenci (N=29)	12 (41)	16 (55)	1 (3)	0,0002
Stadia 3-5 (N=3)	1 (33)	2 (67)	0 (0)	
Stadia 1-2 (N=16)	11 (69)	5 (31)	0 (0)	
Kontynuacja badania AEGIS, 104 tyg.				
Wszyscy pacjenci (N=27)	40,7-48,1%***	48,1-59,3%	7,4%	<0,0005
Wzrost GFR, mL/min/1,73 m ²	107,3-145,4			

* Średnia zmiana eGFR w ml/min/1,73 m².

** W Hillmen 2013: odpowiednio 25,4%, 68,5%, 6,1%.

*** Poprawę ze stadium 1, 2 i 3 do stadium 0 CKD obserwowano u odpowiednio 6 pacjentów (22,2%), 4 pacjentów (14,8%) i 1 pacjenta (3,4%).

Odsetek dużych zdarzeń klinicznych związanych z nerkami spadł o 50% z 4,22 zdarzeń na 100 pacjento-lat przed leczeniem ekulizumabem do 2,10 zdarzeń na 100 pacjento-lat w czasie leczenia ekulizumabem (p<0,001, Tab. 69).

Tab. 69. Analiza skuteczności. Duże zdarzenia kliniczne związane z nerkami przed i podczas leczenia ekulizumabem.

Wszyscy pacjenci, N=195	Wcześniejsze leczenie	Leczenie ECU
Odsetek zdarzeń MCK (zdarzenia na 100 pacjento-lat)	4,22	2,10
Pacjento-lata	1683,6	381,6
Zdarzenia MCK (n)	71	8
Stadia CKD 3-5 (b)	22	-
Niewydolność nerek	12	5
Ostra niewydolność nerek	7	-
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	5	-
Niewydolność nerek	3	2
Hemodializa	3	-
Dializa nerek	2	-
Kamień nerkowy	2	-
Inne*	15	1
Ekulizumab vs placebo	-	p<0,001

ECU – ekulizumab; CKD – przewlekła choroba nerek; MCK – duże zdarzenie kliniczne nerkowe (ang. *major clinical kidney*).

* w tym obustronne miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej, kamienie nerkowe, krwimocz, hemochromatoza, ropień nerki, zespół nerczycowy, umiarkowane wtórne wodonercze, neurotoksyczność, proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek, kolka nerkowa, blizny na nerkach, nadciśnienie, wprowadzenie stentu do lewego moczowodu oraz nefropatia z utratą potasu.

4.3.2.8 Komórki krwi PNH

Podsumowanie zmian w odsetkach komórek krwi PNH podczas leczenia ekulizumabem przedstawiono w Tab. 70 poniżej.

Podczas leczenia ekulizumabem odnotowano istotny wzrost odsetka czerwonych komórek krwi PNH typu III i II w stosunku do stanu początkowego. Nie zaobserwowano różnic w odsetkach białych krwinek PNH typu III, płytek krwi PNH typu III i granulocytów PNH przed i w trakcie leczenia ekulizumabem.

Tab. 70. Analiza skuteczności. Komórki krwi PNH.

ID badania	PILOT, N=11			SHEPHERD, N=97		AEGIS, N=29		Kontynuacja badania AEGIS, N=27		
	Punkt końcowy	-52 tyg	12 tyg	64 tyg	0 tydz.	52 tyg	0 tydz.	12 tyg	0 tydz.	104 tyg
Erytrocyty PNH typu III, %, średnia (SE)	36,7 (5,9)	59,2 (8,0) p=0,005	58,4 (8,5) p=0,005	38,7 (2,17)	55,4 (2,85)	43,9 (4,5)	57,3 (4,9) p<0,0001	43,6 (4,79)	62,5 (5,54)	18,0 (4,28) p<0,001
Erytrocyty PNH typu III, %, mediana	NR	NR	NR	33,5	55,7 P<0,001	39,2	56,7 p<0,0001	NR	NR	NR
Erytrocyty PNH typu II, %, średnia (SE)	5,3 (1,4)	7,5 (2,1)	13,2 (2,4) p=0,013	NR	NR	4,2	5,6 P<0,001	NR	NR	NR
Leukocyty PNH typu III, %, średnia (SE)	92,1 (4,6)	89,9 (6,6)	91,1 (5,8) p=ns	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Płytki krwi PNH typu III, %, średnia (SE)	92,4 (2,4)	93,3 (2,8)	92,8 (2,6) p=ns	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Masa erytrocytów PNH, x10 ¹² /μl, średnia (SE)	NR	NR	NR	NR	NR	1,2 (0,1)	1,8 (0,2) p<0,0001	NR	NR	NR
Masa erytrocytów PNH, x10 ¹² /μl, mediana	NR	NR	NR	NR	NR	1,2	1,7 p<0,0001	NR	NR	NR
Liczba erytrocytów PNH, x10 ¹² /l, średnia (SE)	NR	NR	NR	1,27 mediana	1,93 mediana	NR	NR	1,28 (0,147)	1,99 (0,173)	0,68 (0,128) p<0,001
Granulocyty PNH, %, mediana				96,0	96,6 p=ns					

NR – nie raportowano; PNH –napadowa nocna hemoglobinuria; SE –błąd standardowy.

4.3.2.9 Hemoglobinuria

Odsetek napadów był istotnie statystycznie niższy u pacjentów z PNH podczas leczenia ekulizumabem w porównaniu z okresem przed leczeniem ekulizumabem w badaniu PILOT ($p < 0,001$) (Tab. 71).

Tab. 71. Analiza skuteczności. Hemoglobinuria.

ID badania	PILOT, N=11		
	-52 tyg.	12 tyg.	64 tyg.
Współczynnik napadów, dni/pacjent/miesiąc, średnia	2,9	0,12, $p < 0,001$	0,2, $p < 0,001$

4.3.3 Prospektywne badania niekontrolowane – dzieci

Schemat dawkowania ekulizumabu u dzieci z PNH powodował szybkie i niemal całkowite ustanie hemolizy wewnątrznaczyniowej. Obserwowano istotną redukcję poziomu LDH i wolnej hemoglobiny w osoczu.

Wielkość klonów PNH granulocytów, monocytów i erytrocytów typu III oraz parametry komórek krwi obwodowej, łącznie z płytkami krwi, nie uległ istotnej zmianie. Jeden z dwóch pacjentów, którzy wymagali przetoczenia podczas włączania do badania wciąż potrzebował KKCz oraz przetoczenia płytek co około 2 tygodnie, natomiast drugi nie wymagał przetoczenia. Pozostali pacjenci w dalszym ciągu wymagali przetoczeń.

Generyczne skale wypełniło tylko 4 pacjentów i 3 rodziców, jednak wskazywały one na wzrost jakości życia po 12-tygodniowym leczeniu ekulizumabem. Zmęczenie raportowało niezmiennie 5 pacjentów. Jedynie 2 rodziców wypełniło ocenę na początku badania, a po 12 tygodniach odnotowali poprawę zmęczenia u swoich dzieci.

Podsumowanie wyników skuteczności ekulizumabu u dzieci z PNH przedstawiono w Tab. 72 poniżej.

Tab. 72. Analiza skuteczności. Leczenie ekulizumabem dzieci w wieku 11-17 lat z napadową nocną hemoglobinurią.

Punkt końcowy		0 tyg., stan początkowy	2 tyg.	4 tyg.	8 tyg.	12 tyg.
LDH, j/l	Średnia (SD)	1,019,6 (967,34)	257,0 (61,55)	258,7 (80,23)	272,1 (100,32)	248,4 (72,36)**
	Mediana (zakres)	651 (308-3144)	NR	NR	NR	NR
	Średnia % zmiana		-63,6	-63,1	-62,5	-64,7, p=0,0156
Wolna Hb w osoczu, mg/dl	Średnia (SD)	17,7 (19,09)	NR	12,9 (11,82)	NR	7,4 (3,15)
	Mediana (zakres)	12,7 (5,3-60,0)	NR	NR	NR	8,4 (2,9-10,9)
	Średnia zmiana absolutna		NR	-4,79	NR	-10,26
Hb, g/dl	Średnia (SD)	9,79 (1,88)	9,63 (1,66)	9,51 (1,51)	10,2 (0,93)	10,5 (1,23)
	Średnia zmiana absolutna		-1,6	-2,7	4,3	7,4
Liczba erytrocytów x 10 ¹² /l	Średnia (SD)	3,12 (0,844)	3,04 (0,728)	2,88 (0,633)	3,01 (0,456)	3,14 (0,664)
	Średnia zmiana absolutna		-0,08	-0,24	-0,11	-0,02
Retikulocyty, %	Średnia (SD)	2,75 (2,09)	3,56 (2,57)	5,09 (3,93)	4,14 (3,02)	2,70 (2,13)
	Średnia zmiana absolutna		0,02 (0,88)	1,02 (0,83)	0,37 (1,18)	0,1 (0,64)
Liczba płytek krwi x	Średnia (SD)	109,9 (94,82)	106,9 (77,26)	113,9 (81,98)	121,3 (103,22)	112,8 (68,71)*

10 ⁹ /l	Średnia zmiana absolutna		3,0	4,0	11,4	-1,7
Klon granulocytów PNH, %	Średnia (SD)	72,6 (23,20)	NR	75,1 (17,17)	NR	78,5 (15,70)
	Średnia zmiana absolutna		NR	2,53	NR	5,92
Klon monocytów PNH, %	Średnia (SD)	77,8 (11,65)	NR	78,5 (11,85)	NR	80,0 (11,44)
	Średnia zmiana absolutna		NR	0,69	NR	2,19
Klon erytrocytów PNH typu III, %	Średnia (SD)	22,4 (20,42)	NR	23,6 (17,80)	NR	24,2 (18,42)
	Średnia zmiana absolutna		NR	1,17	NR	1,80

Hb – hemoglobina; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; NR – nie raportowano; PNH – napadowa nocna hemoglobinuria.

* N=6 pacjentów. ** Jedynie zmiany poziomu LDH były istotne statystycznie.

4.4 Badania pierwotne – wyniki bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa stosowania ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (TRIUMPH) i 6 prospektywnych badań niekontrolowanych.

Podsumowanie działań niepożądanych ekulizumabu omówionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w rozdz. 2.9.7.⁴

Nie zidentyfikowano danych dotyczących bezpieczeństwa ekulizumabu skierowanych do pracowników medycznych i wydanych przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.¹⁰⁴

Europejska Agencja Leków opracowała Plan Zarządzania Ryzykiem mający na celu zapewnienie możliwie najbezpieczniejsze stosowanie leku Soliris. Plan stanowił źródło informacji dla danych dotyczących bezpieczeństwa uwzględnionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego i na ulotce leku Soliris, łącznie ze stosownymi ostrzeżeniami dla pracowników medycznych i pacjentów. Ponadto, Alexion uzgodnił szczegóły dotyczące systemu w każdym kraju, co zapewni dystrybucje leku jedynie po sprawdzeniu, czy pacjent został stosownie zaszczepiony. Umożliwi to informowanie lekarzy i pacjentów o bezpieczeństwie leczenia oraz sprawdzenie czy lek stosowany jest bezpiecznie przez lekarzy.¹⁰⁵

Na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków zidentyfikowano kilka komunikatów na temat wycofania niektórych partii preparatu Soliris (ekulizumab) z powodu widocznych cząstek.¹⁰⁶

Leczenie ekulizumabem jest związane z niebezpiecznymi dla życia i śmiertelnymi zakażeniami meningokokowymi. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakażeń meningokokowych stworzono Strategię Oceny i Minimalizowania Ryzyka (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS). Cele REMS są następujące:

- minimalizowanie częstości występowania zakażeń meningokokowych i zachorowalności związanej z zakażeniami meningokokowymi,
- edukowanie pracowników służby zdrowia i pacjentów (lub opiekunów/opiekunów prawnych) w zakresie:
 - podwyższonego ryzyka wystąpienia zakażeń meningokokowych podczas stosowania ekulizumabu,
 - wczesnych objawów inwazyjnych zakażeń meningokokowych,
 - konieczności natychmiastowej oceny medycznej objawów spójnych z zakażeniami meningokokowymi.¹⁰⁷

Soliris jest dostępny jedynie w ramach programu Soliris REMS. Przed otrzymaniem Solirisu lekarz musi:

- dokonać zgłoszenia do programu Soliris REMS,
- poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia zakażeń meningokokowych,

- poinformować pacjenta o objawach zakażenia meningokokowego,
- przekazać pacjentowi Kartę Bezpieczeństwa Stosowania Solirisu informującą o zakażeniach meningokokowych,
- udzielić informacji medycznych przed każdą infuzją,
- upewnić się, że pacjent jest zaszczepiony przeciwko meningokokom.¹⁰⁷

Soliris może również zwiększać ryzyko wystąpienia innych poważnych zakażeń. W związku z tym, dzieci powinny być zaszczepione przeciwko *Streptococcus pneumonia* i *Haemophilus influenzae typu b* (Hib).¹⁰⁷

Według REMS powszechne działania niepożądane występujące u pacjentów z PNH leczonych Solirisem obejmują:

- bóle głowy,
- katar i przeziębienie,
- ból gardła,
- bóle pleców,
- nudności.¹⁰⁷

Zaprzestanie leczenia ekulizumabem może wywołać rozpad erytrocytów spowodowany PNH. Może on skutkować:

- spadkiem liczby czerwonych krwinek,
- spadkiem liczby płytek krwi,
- splątaniem,
- bólem w klatce piersiowej,
- zaburzeniami nerek,
- zakrzepami krwi,
- trudnościami w oddychaniu.¹⁰⁷

Podczas infuzji Solirisu mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne:

- ból w klatce piersiowej,
- utrudnione oddychanie lub płytki oddech,
- obrzęk twarzy, języka lub gardła,
- uczucie omdlenia lub omdlenie.¹⁰⁷

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ wszystkich zdarzeń i więcej niż w grupie placebo) były: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból pleców i nudności.¹⁰⁷

W analizie klinicznej oceniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane,
- zakażenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,

- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z badanym leczeniem.

Analizy dla badania TRIUMPH przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, korzystając z danych dotyczących 87 randomizowanych pacjentów. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni.

W prospektywnych badaniach niekontrolowanych skuteczność ekulizumabu oceniano u 237 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 12-52 tygodni (badania podstawowe: PILOT, SHEPHERD, AEGIS, Kim 2010, Reiss 2014) i 52-104 tygodnie (kontynuacje badań: kontynuacja badania PILOT, EXTENSION, kontynuacja badania AEGIS).

Wyniki przedstawiono w Tab. 73 - Tab. 79 oraz Ryc. 30 - Ryc. 37 poniżej. Wyniki analizowano w kontekście dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.

4.4.1 Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne – TRIUMPH

4.4.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ekulizumabu i placebo pod względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tab. 73).

Raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane nie zostały uznane za związane z przyjmowanym leczeniem i u wszystkich pacjentów minęły bez następstw.

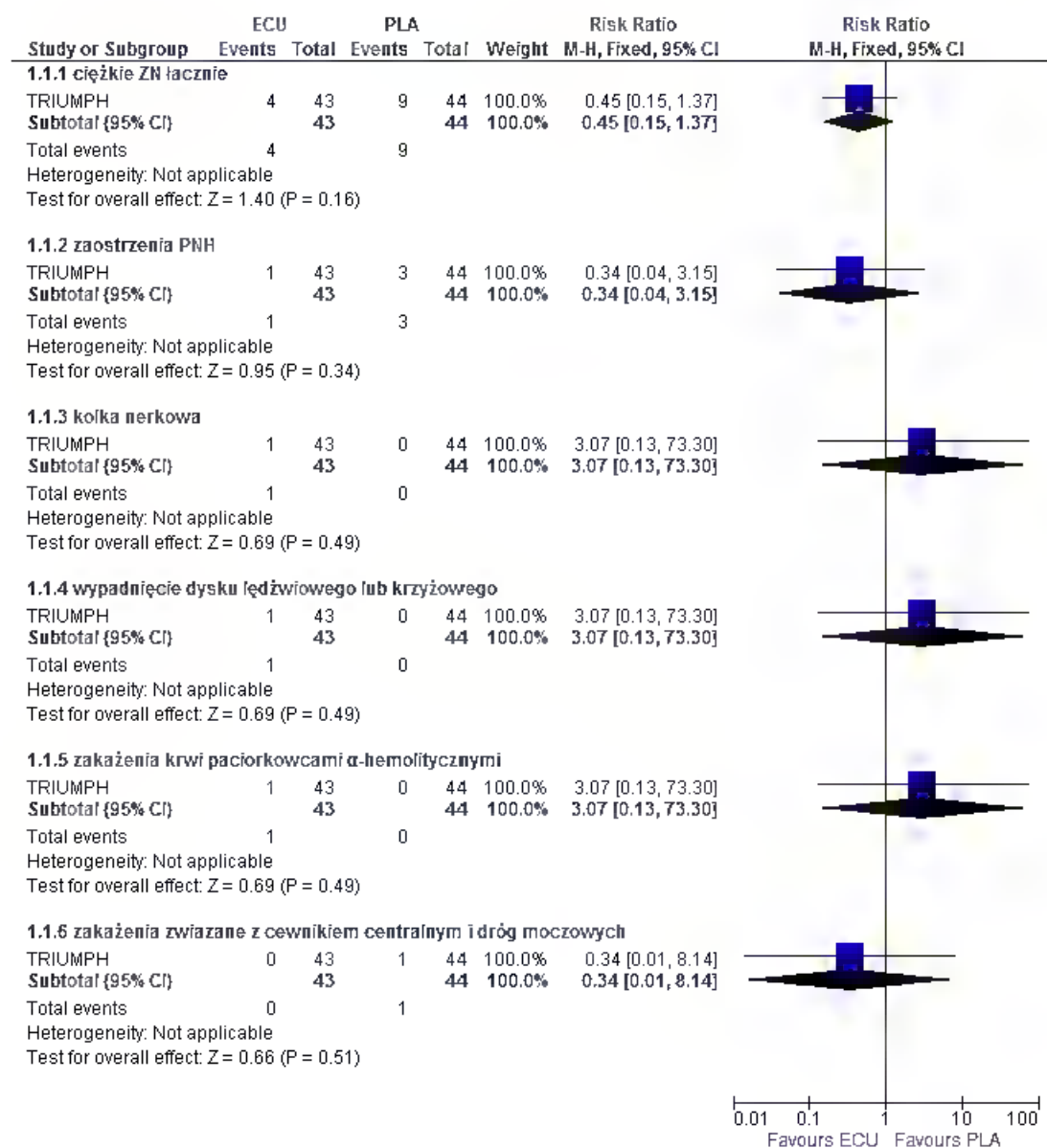
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	ECU, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN łącznie	4/43 (9)	9/44 (20)	0,45 [0,15, 1,37]	ns	-0,11 [-0,26, 0,04]	ns	na
zaostrzenia PNH	1/43 (2)	3/44 (7)	0,34 [0,04, 3,15]	ns	-0,04 [-0,13, 0,04]	ns	na
kolka nerkowa	1/43 (2)	0/44 (0)	3,07 [0,13, 73,30]	ns	0,02 [-0,04, 0,09]	ns	na
wypadnięcie dysku lędźwiowego lub krzyżowego	1/43 (2)	0/44 (0)	3,07 [0,13, 73,30]	ns	0,02 [-0,04, 0,09]	ns	na
zakażenia krwi paciorkowcami α -hemolitycznymi	1/43 (2)	0/44 (0)	3,07 [0,13, 73,30]	ns	0,02 [-0,04, 0,09]	ns	na
zakażenia związane z cewnikiem centralnym i dróg moczowych	0/43 (0)	1/44 (2)	0,34 [0,01, 8,14]	ns	-0,02 [-0,08, 0,04]	ns	na
zakażenia górnych dróg oddechowych	0/43 (0)	1/44 (2)	0,34 [0,01, 8,14]	ns	-0,02 [-0,08, 0,04]	ns	na
prawdopodobne zakażenia wirusowe	0/43 (0)	1/44 (2)	0,34 [0,01, 8,14]	ns	-0,02 [-0,08, 0,04]	ns	na
neutropenia	0/43 (0)	1/44 (2)	0,34 [0,01, 8,14]	ns	-0,02 [-0,08, 0,04]	ns	na
zapalenie tkanki łącznej, mieszków włosowych i neutropenia	0/43 (0)	1/44 (2)	0,34 [0,01, 8,14]	ns	-0,02 [-0,08, 0,04]	ns	na
anemia i gorączka	0/43 (0)	1/44 (2)	0,34 [0,01, 8,14]	ns	-0,02 [-0,08, 0,04]	ns	na

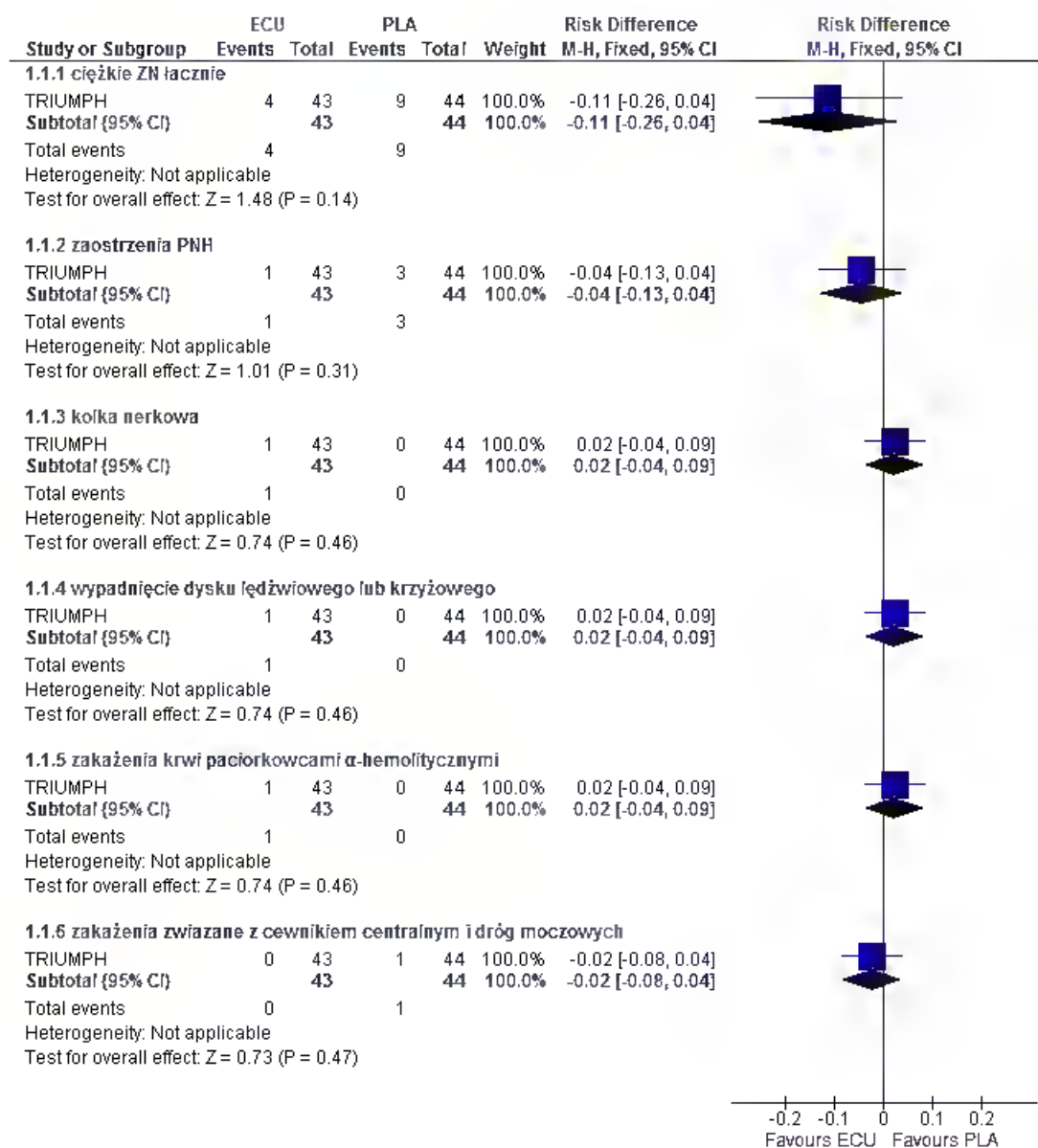
Zdarzenia niepożądane zakodowano przy użyciu terminów ze słownika MedDRA.

ECU – ekulizumab; na – nie dotyczy; ns – brak istotności statystycznej; PLA – placebo; PNH – napadowa nocna hemoglobinuria; ZN – zdarzenia niepożądane.

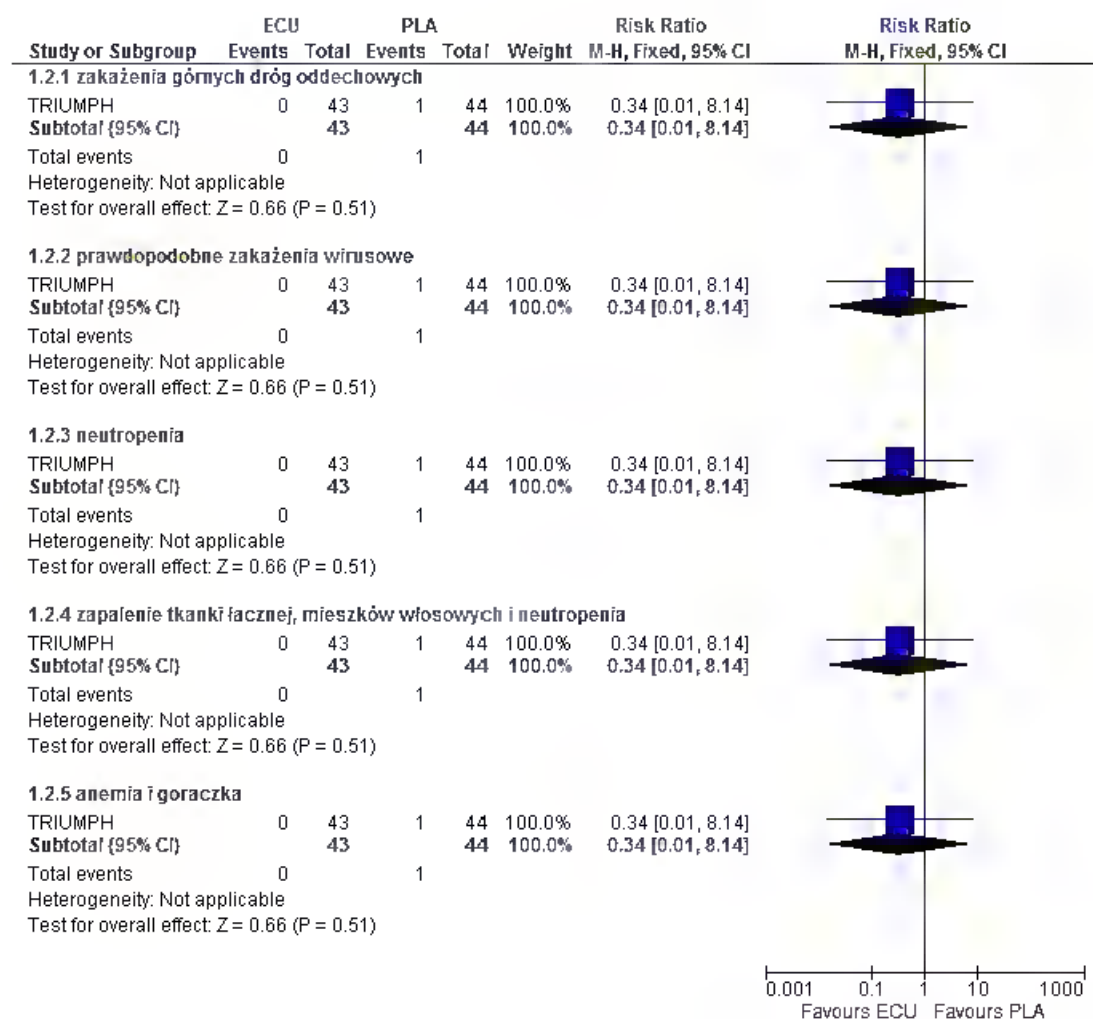
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR), część 1.



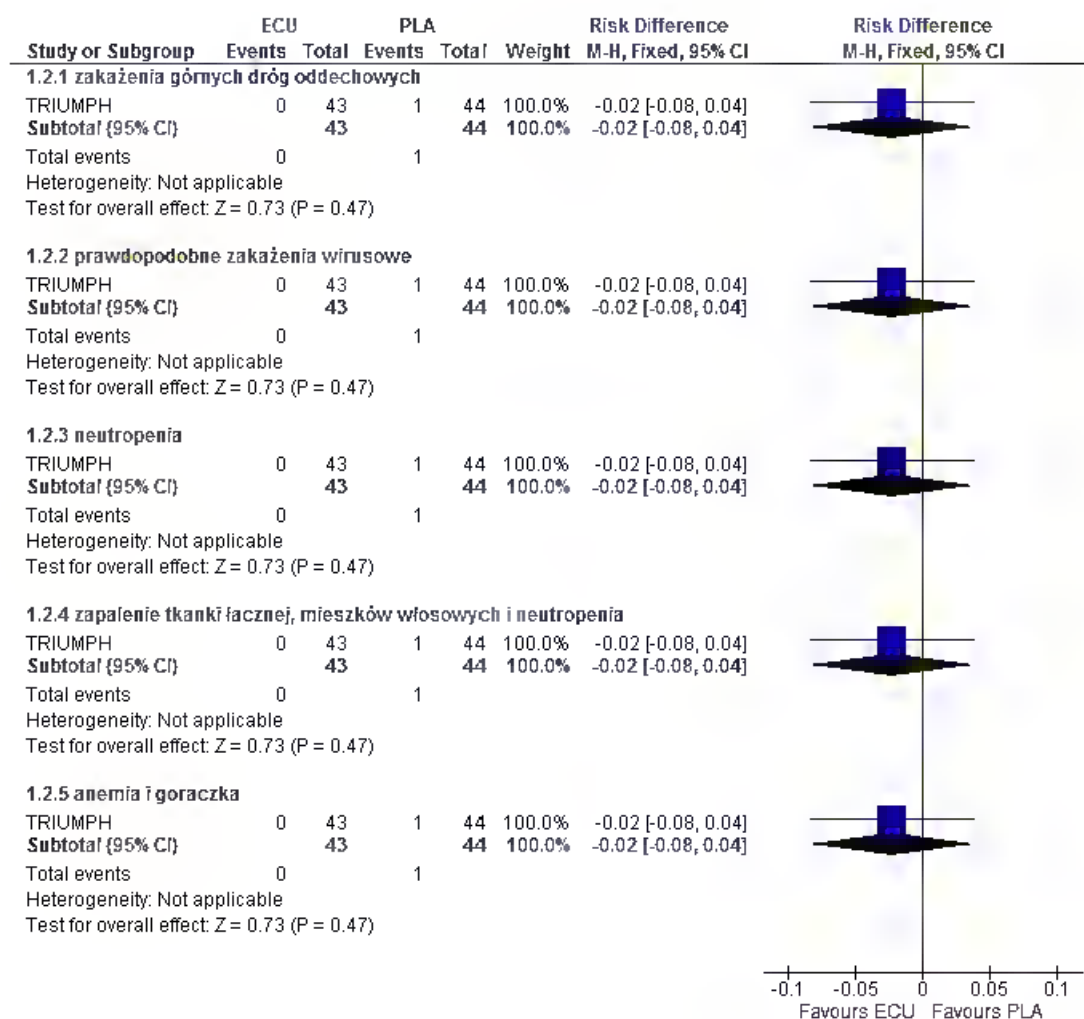
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD), część 1.



Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR), część 2.



Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD), część 2.



4.4.1.2 Najczęstsze zdarzenia niepożądane

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ekulizumabu i placebo pod względem najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, w tym ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból pleców, nudności (Tab. 74).

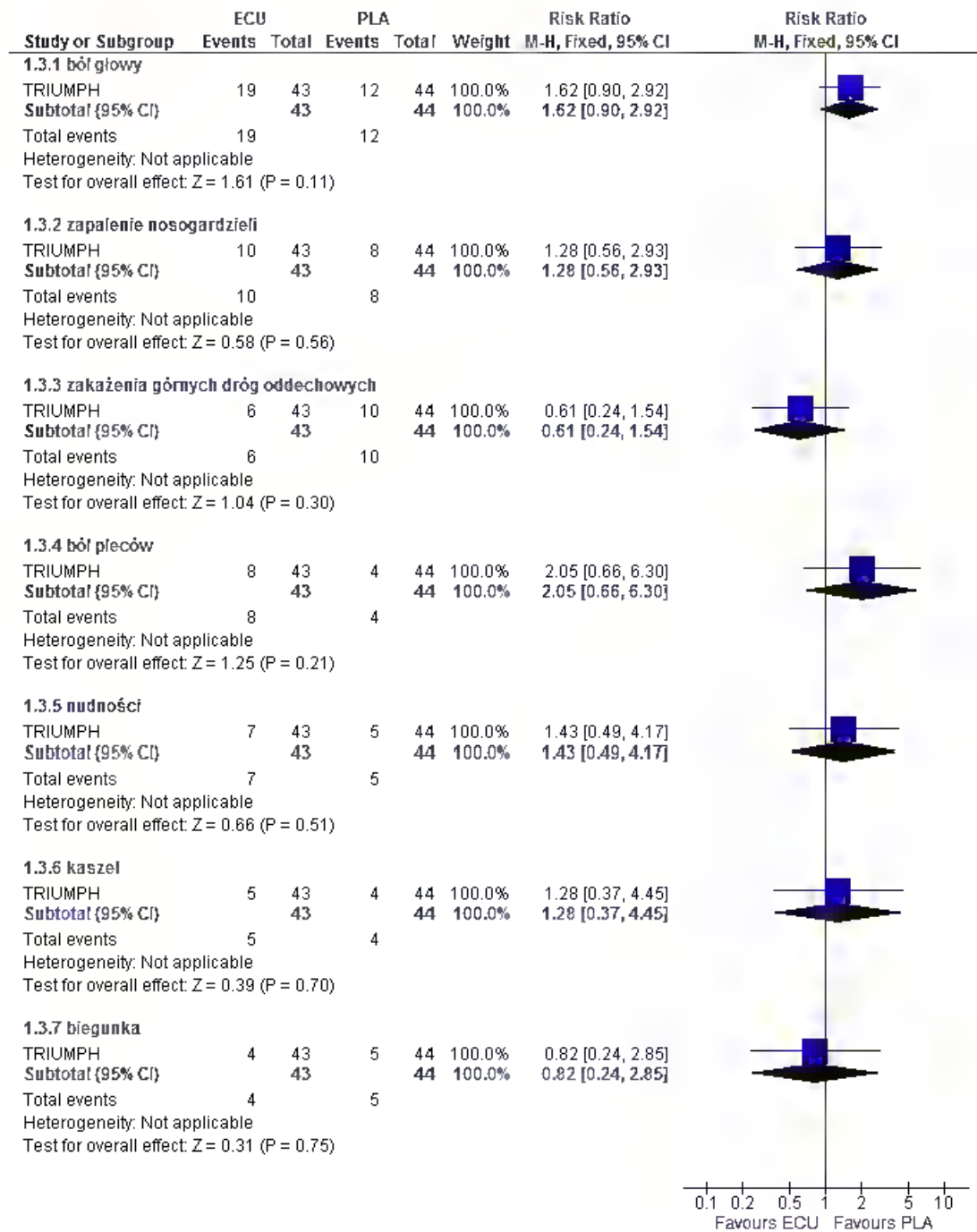
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (≥ 10% pacjentów w każdej grupie).

Punkt końcowy	ECU, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ból głowy*	19/43 (44)	12/44 (27)	1,62 [0,90, 2,92]	ns	0,17 [-0,03, 0,37]	ns	na
zapalenie nosogardzieli	10/43 (23)	8/44 (18)	1,28 [0,56, 2,93]	ns	0,05 [-0,12, 0,22]	ns	na
zakażenia górnych dróg oddechowych	6/43 (14)	10/44 (23)	0,61 [0,24, 1,54]	ns	-0,09 [-0,25, 0,07]	ns	na
ból pleców	8/43 (19)	4/44 (9)	2,05 [0,66, 6,30]	ns	0,10 [-0,05, 0,24]	ns	na
nudności	7/43 (16)	5/44 (11)	1,43 [0,49, 4,17]	ns	0,05 [-0,10, 0,19]	ns	na
kaszel	5/43 (12)	4/44 (9)	1,28 [0,37, 4,45]	ns	0,03 [-0,10, 0,15]	ns	na
biegunka	4/43 (9)	5/44 (11)	0,82 [0,24, 2,85]	ns	-0,02 [-0,15, 0,11]	ns	na
ból stawów	3/43 (7)	5/44 (11)	0,61 [0,16, 2,41]	ns	-0,04 [-0,16, 0,08]	ns	na
ból brzucha	2/43 (5)	5/44 (11)	0,41 [0,08, 2,00]	ns	-0,07 [-0,18, 0,05]	ns	na
zawroty głowy	2/43 (5)	5/44 (11)	0,41 [0,08, 2,00]	ns	-0,07 [-0,18, 0,05]	ns	na
wymioty	2/43 (5)	5/44 (11)	0,41 [0,08, 2,00]	ns	-0,07 [-0,18, 0,05]	ns	na
zmęczenie	5/43 (12)	1/44 (2)	5,12 [0,62, 42,01]	ns	0,09 [-0,01, 0,20]	ns	na
infekcje wirusowe	1/43 (2)	5/44 (11)	0,20 [0,02, 1,68]	ns	-0,09 [-0,19, 0,01]	ns	na

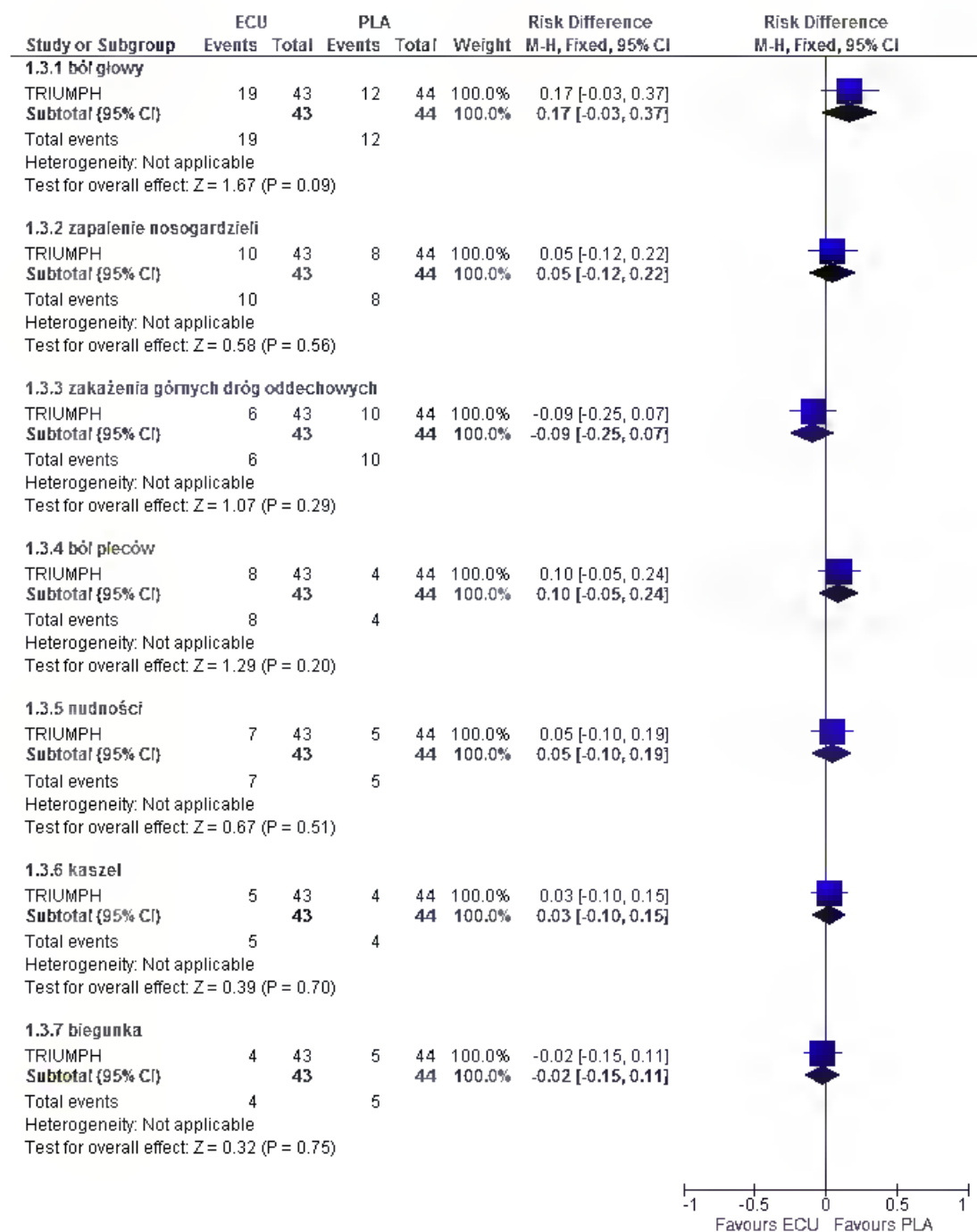
Zdarzenia niepożądane zakodowano przy użyciu terminów ze słownika MedDRA.

* Po 2 pierwszych tygodniach leczenia ekulizumabem u 10 pacjentów (23%) otrzymujących placebo i 9 pacjentów (21%) otrzymujących ekulizumab raportowano ból głowy.

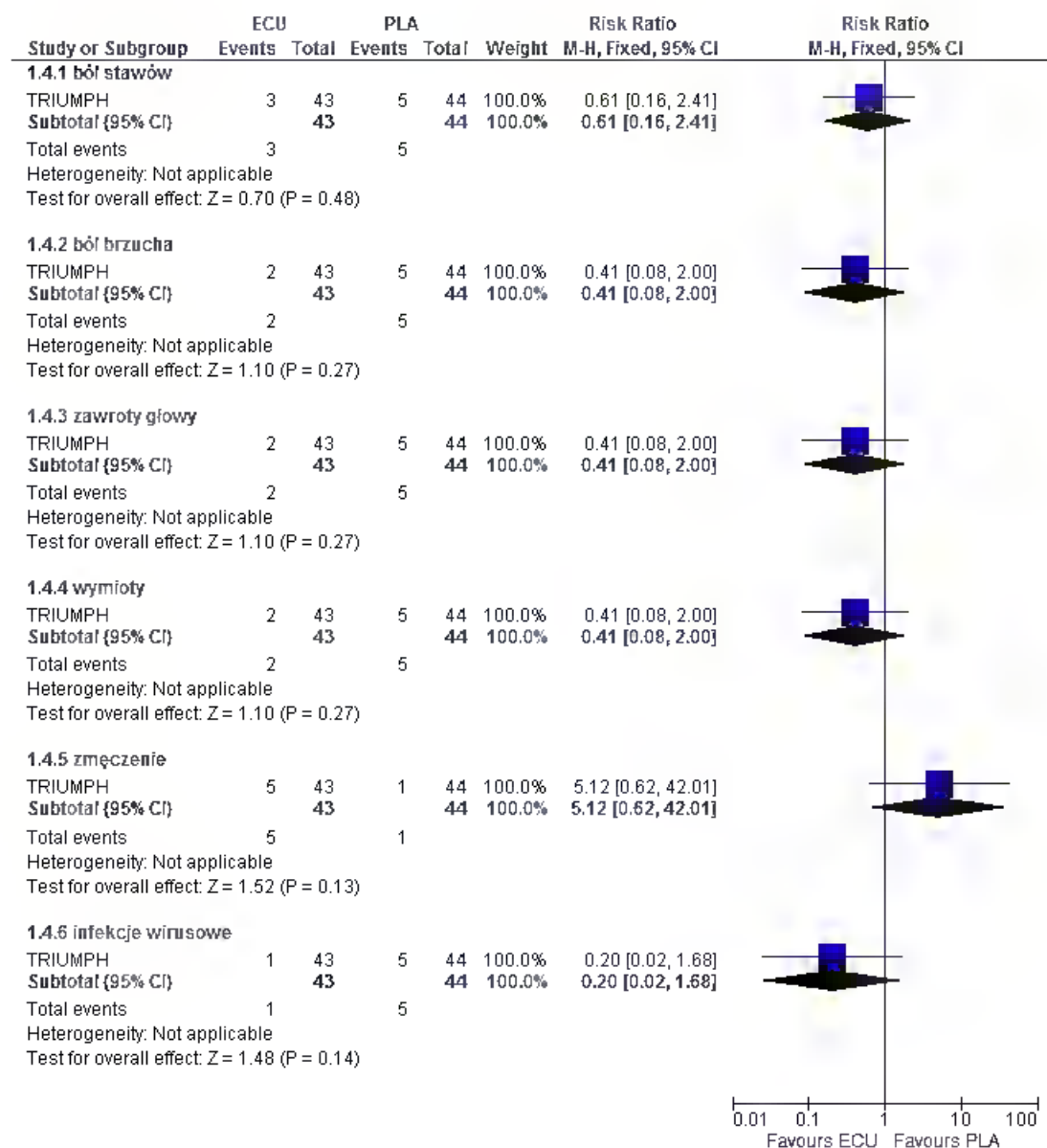
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (RR), część 1.



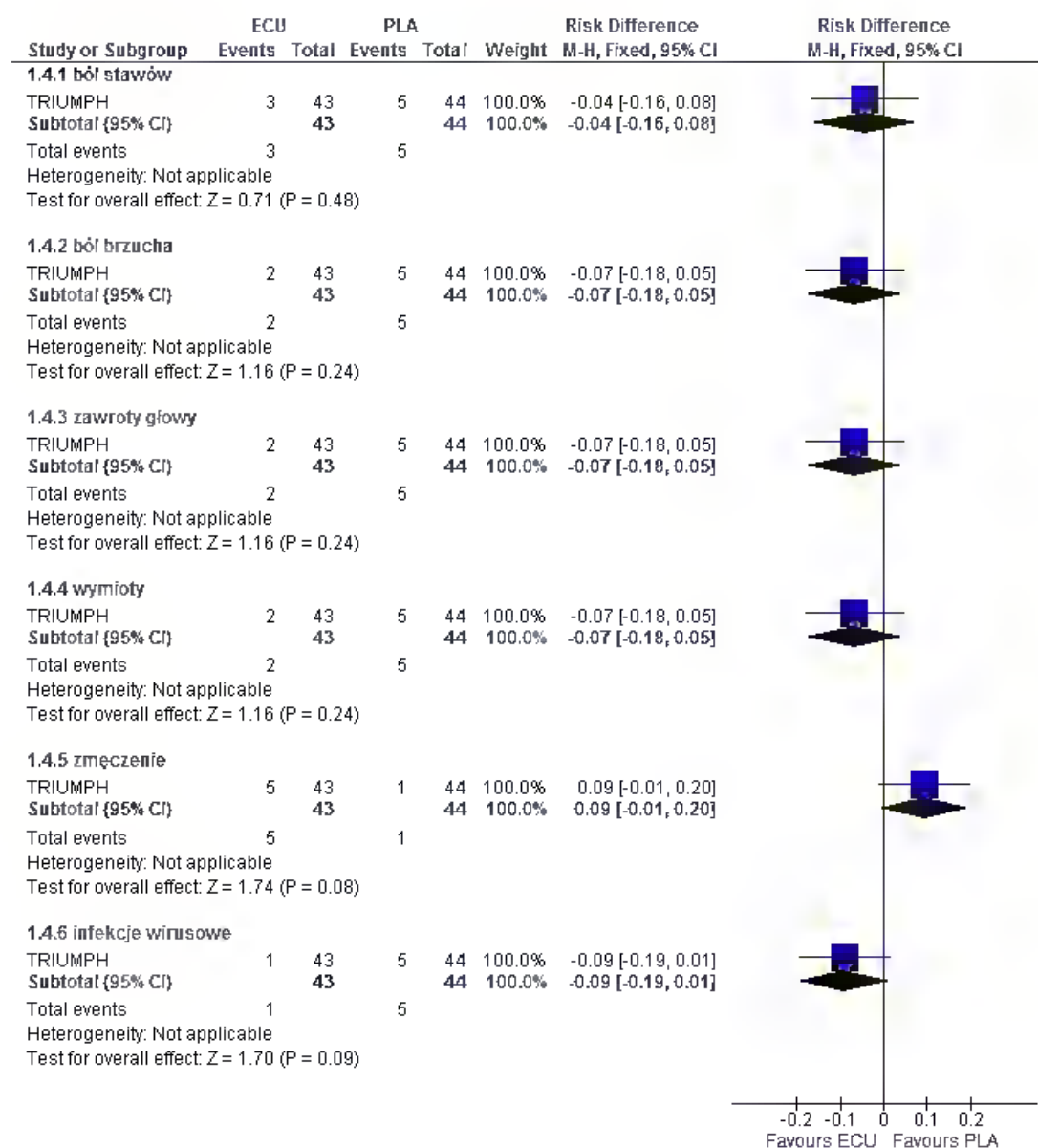
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (RD), część 1.



Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (RR), część 2.



Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (RD), część 2.



4.4.2 Prospektywne badania niekontrolowane - dorośli

4.4.2.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych była relatywnie mała od 3,5% w badaniu AEGIS (12 tygodni) do 44% w kontynuacji badania AEGIS (104 tygodnie) - obserwowano głównie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami (Tab. 75).

Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane u dorosłych.

ID badania	PILOT	PILOT kontynuacja	SHEPHERD	EXTENSION	AEGIS	AEGIS kontynuacja	Kim 2010
Punkt końcowy	12 tyg. N=11	52 tyg. N=11	52 tyg. N=97	104 tyg. N=195	12 tyg. N=29	104 tyg. N=27	24 tyg. N=6
≥ 1 ciężkie ZN	2 (18)	1 (9)	7 (7)	75 (38,5)	1 (3,5)	12 (44)	NR
ciężkie, związane z zakażeniem TEAE	1 (9)	1 (9)	3 (3)	40 (20,5)	1 (3,5)	7 (25,9)	NR
gorączka	NR	NR	2 (2,1)	9 (4,6)	1 (3,5)	NR	NR
zakażenie wirusowe	1 (9)*	1 (9)	1 (1,0)	6 (3,1)	NR	NR	NR
URTI	NR	NR	NR	NR	NR	1 (3,7)	NR
LRTI	NR	NR	NR	3 (1,5)	NR	NR	NR
zakażenie układu moczowego	NR	NR	NR	3 (1,5)	NR	NR	NR
cellulitis	NR	NR	NR	2 (1,0)	NR	1 (3,7)	NR
posocznica meningokokowa	NR	NR	NR	2 (1,0)	NR	NR	NR
zapalenie płuc	NR	NR	NR	2 (1,0)	NR	4 (14,8)	NR
zapalenie oskrzeli	NR	NR	NR	NR	NR	1 (3,7)	NR
zakażenie układu oddechowego	NR	NR	NR	2 (1,0)	NR	NR	NR
posocznica	NR	NR	NR	2 (1,0)	NR	1 (3,7)	NR
wstrząs septyczny	NR	NR	NR	2 (1,0)	NR	NR	NR
wirusowe zapalenie żołądka i jelit	NR	NR	NR	2 (1,0)	NR	1 (3,7)	NR
zakażenie wirusem opryszczki	NR	NR	NR	NR	NR	1 (3,7)	NR
ból głowy	NR	NR	1 (1,0)	NR	NR	NR	NR
rozdęcie brzucha	NR	NR	1 (1,0)	NR	NR	NR	NR
niepokój	NR	NR	1 (1,0)	NR	NR	NR	NR
niewydolność nerek	NR	NR	1 (1,0)	NR	NR	NR	NR
nudności, wymioty, ból głowy z zawrotami, zawroty głowy i dreszcze następnego dnia	1 (9)	NR	NR	NR	NR	NR	NR

LRTI – zakażenie dolnego układu oddechowego; NR – nie raportowano; TEAE – zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia; URTI – zakażenie górnego układu oddechowego; ZN - zdarzenia niepożądane.

* wirusowe zakażenie klatki piersiowej.

4.4.2.2 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Eculizumab był bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów z PNH. Mimo, że u niemal wszystkich pacjentów raportowano wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego (96,3-100%), większość miała charakter łagodny lub umiarkowany (Tab. 77). Ponadto,

raportowane zdarzenia niepożądane uznano za niezwiązane z przyjmowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania leczenia u 1% (n=1) pacjentów w badaniu SHEPHERD i 5% (n=9) pacjentów w badaniu EXTENSION. W innych badaniach pacjenci nie przerywali leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Podczas leczenia ekulizumabem najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stanowiły: ból głowy (22,2-54,9%), zapalenie nosogardzieli (32,0-77,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (0,0-41,0%), biegunka (12,4-34,9%), nudności (17-32,3%), wymioty (10,3-25,6) i ból pleców (15,5-24,6%).

Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u dorosłych.

ID badania	PILOT	PILOT kontynuacja	SHEPHERD	EXTENSION	AEGIS	AEGIS kontynuacja	Kim 2010
Punkt końcowy	12 tyg., N=11	52 tyg., N=11	52 tyg., N=97	104 tyg., N=195	12 tyg., N=29	104 tyg., N=27	24 tyg., N=6
≥ 1 ZN	11 (100)	11 (100)	NR	194 (99,5)	28 (96,6)	26 (96,3)	NR
przerwanie z powodu ZN	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	9 (4,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ból głowy	3 (27)	NR	51 (52,6)	107 (54,9)	15 (51,7)	6 (22,2)	2 (33)
zapalenie nosogardzieli	NR	NR	31 (32,0)	97 (49,7)	12 (41,4)	21 (77,8)	NR
URTI	3 (27)	3 (27)	29 (29,9)	80 (41,0)	0 (0)	7 (25,9)	NR
biegunka	NR	NR	12 (12,4)	68 (34,9)	4 (13,8)	4 (14,8)	NR
nudności	2 (18)	3 (27)	20 (20,6)	63 (32,3)	6 (20,7)	NR	1 (17)
wymioty	NR	NR	10 (10,3)	50 (25,6)	3 (10,3)	NR	
ból pleców	NR	NR	15 (15,5)	48 (24,6)	NR	NR	NR
ból brzucha	NR	NR	11 (11,3)	43 (22,1)	NR	NR	NR*
ból stawów	2 (18)	NR	12 (12,4)	43 (22,1)	NR	NR	NR
ból jamy ustnej	NR	NR	NR	42 (21,5)	NR	NR	NR
gorączka	NR	NR	19 (19,6)	40 (20,5)	3 (10,3)	4 (14,8)	NR
kaszel	NR	3 (27)	NR	39 (20,0)	NR	NR	NR
zawroty głowy	2 (18)	NR	14 (14,4)	39 (20,0)	NR	NR	NR
ból kończyn	NR	NR	NR	39 (20,0)	NR	NR	NR
objawy grypopodobne	2 (18)	4 (36)	NR	34 (17,4)	NR	NR	NR
zakażenie układu moczowego	NR	NR	13 (13,4)	33 (16,9)	NR	NR	NR
zakażenie wirusowe	NR	NR	NR	30 (15,4)	NR	NR	NR
zaparcie	NR	NR	NR	29 (14,9)	NR	NR	NR
stłuczenie	NR	NR	NR	29 (14,9)	0 (0)	3 (11,1)	NR
ból mięśni	NR	NR	10 (10,3)	29 (14,9)	NR	NR	NR
zmęczenie	NR	NR	NR	25 (12,8)	NR	NR	5 (83)
ból brzucha	NR	NR	NR	24 (12,3)	NR	NR	1 (17)

ID badania	PILOT	PILOT kontynuacja	SHEPHERD	EXTENSION	AEGIS	AEGIS kontynuacja	Kim 2010
Punkt końcowy	12 tyg., N=11	52 tyg., N=11	52 tyg., N=97	104 tyg., N=195	12 tyg., N=29	104 tyg., N=27	24 tyg., N=6
bezsennaść	NR	NR	NR	23 (11,8)	NR	NR	NR
zapalenie zatok	NR	NR	NR	23 (11,8)	NR	NR	NR
krwawienie z nosa	NR	NR	NR	21 (10,8)	0 (0)	3 (11,1)	NR
obrzęki obwodowe	NR	NR	NR	20 (10,3)	NR	NR	NR
świąd	NR	NR	NR	20 (10,3)	NR	NR	NR
wysypka	NR	NR	NR	20 (10,3)	NR	NR	NR
dreszcze	2 (18)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
nieżyt nosa	2 (18)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ból gardła	NR	4 (36)	NR	NR	NR	NR	NR
ból	NR	3 (27)	NR	NR	NR	NR	NR
stłuczenia	NR	3 (27)	NR	NR	NR	NR	NR
wyprysk	NR	NR	NR	NR	3 (10,3)	NR	NR
mocz o ciemnym zabarwieniu	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4 (67)
ból klatki piersiowej	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (50)
płatki oddech	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5 (83)
dysfagia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (17)
zapalenie żołądka i jelit	NR	NR	NR	NR	0 (0)	5 (18,5)	NR
anemia	NR	NR	NR	NR	2 (7,4)	4 (14,8)	NR
zapalenie płuc	NR	NR	NR	NR	0 (0)	4 (14,8)	NR
zapalenie gardła	NR	NR	NR	NR	1 (3,7)	3 (11,1)	NR
zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy	NR	NR	NR	NR	2 (7,4)	3 (11,1)	NR

ZN – zdarzenia niepożądane; NR – nie raportowano; URTI – zakażenie górnych dróg oddechowych.

* Istotną poprawę bólu brzucha raportowano u 3 pacjentów, którzy doświadczyli ciężkiego bólu brzucha przed rozpoczęciem leczenia.

4.4.2.3 Zakażenia

U większości pacjentów w badaniach SHEPHERD i kontynuacji badania AEGIS raportowano przynajmniej 1 zakażenie. Większość raportowanych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i była niezwiązana z leczeniem ekulizumabem. W publikacji Kim 2010 nie raportowano żadnego zdarzenia niepożądanego. Podsumowanie wyników przedstawiono w Tab. 77 poniżej.

Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa. Zakażenia wśród dorosłych.

ID badania	SHEPHERD	AEGIS	Kontynuacja badania AEGIS	Kim 2010
Punkt końcowy	52 tyg., N=97	12 tyg., N=29	104 tyg., N=27	N=6
≥ 1 zakażenia	89 (91,8)	NR	25 (92,6)	NR
1 zakażenie	15 (15,5)	NR	NR	NR
2 zakażenia	32 (33,0)	NR	NR	NR
≥ 3 zakażenia	42 (43,3)	NR	NR	NR
≥ 1 poważne zakażenia	6 (6,2)	NR	NR	NR
Zakażenia łącznie	277	NR	159	NR
łagodne zakażenia	207 (74,7)	(88)	139 (87,4)	NR
umiarkowane zakażenia	67 (24,2)	NR	17 (10,7)	NR
ciężkie zakażenia	3 (1,1)	NR	3 (1,9)	0 (0,0)
zakażenia niezwiązane z leczeniem	253 (91,3)	NR	NR	NR
zakażenia potencjalnie związane z leczeniem	23 (8,3)	NR	NR	NR
zakażenia prawdopodobnie związane z leczeniem	1 (0,4)	NR	6 (3,8)	NR
zakażenia związane z leczeniem	0 (0,0)	NR	NR	NR

NR – nie raportowano.

4.4.3 Prospektywne badania niekontrolowane - dzieci

4.4.3.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 2/7 (29%) dzieci (Tab. 78).

Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane u dzieci.

ID badania	Reiss 2014
Punkt końcowy	12 tyg., N=7
≥ 1 ciężkie ZN	2 (29)

ZN - zdarzenia niepożądane.

4.4.3.2 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Ekulizumab był dobrze tolerowany przez pacjentów z PNH. Mimo że wszyscy pacjenci doświadczyli przynajmniej 1 zdarzenia niepożądanego, większość raportowanych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego; uznano je za niezwiązane z leczeniem. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Tab. 79).

Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u dzieci.

ID badania	Reiss 2014
Punkt końcowy	12 tyg., N=7
≥ 1 ZN	7 (100)
Przerwanie leczenia ze względu na ZN	0 (0)

ZN – zdarzenia niepożądane.

4.5 Badania pierwotne - podsumowanie wyników

Skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) oceniano na podstawie 1 przeglądu Cochrane, 5 raportów HTA, 1 badania RCT i 6 prospektywnych badań niekontrolowanych.

Przeprowadzono analizę ilościową (badanie RCT) i jakościową (prospektywne badania niekontrolowane).

Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (badanie **TRIUMPH**, 26 tygodni, ECU=43 pacjentów, PLA=44 pacjentów, analiza ilościowa)

Skuteczność:

- W badaniu wykazano, że ECU skutecznie hamował hemolizę wyzwalaną przez dopełniacz u pacjentów z PNH, powodując znaczną redukcję poziomu LDH i potrzeby transfuzji krwi, przy jednoczesnej poprawie poziomu hemoglobiny, zmęczenia i jakości życia w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLA.
- Poziom LDH (miara hemolizy) był istotnie statystycznie niższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA w 26 tygodniu (WMD=-2091,60 j/l [95% CI: -2396,84; -1786,36], p<0,00001).
- W badaniu TRIUMPH nie oceniano wpływu stosowania ECU na przeżycie całkowite, jednak w czasie jego trwania nie raportowano żadnego zgonu.
- Odsetek pacjentów z poziomem hemoglobiny przekraczającym ustaloną wartość (7,7 g/dl) przy braku transfuzji krwi był istotnie statystycznie wyższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (RR=43,98 [95% CI: 2,75; 703,85], p=0,007, RD=0,49 [95% CI: 0,34; 0,64], p<0,00001, NNT_{26 tyg.}=3 [95% CI: 2; 3]).
- Średni poziom hemoglobiny był istotnie statystycznie wyższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA w 26 tygodniu (WMD=1,20 g/dl [95% CI: 0,65; 1,75], p<0,0001).

- Średnia liczba jednostek przetoczonego KKCz była istotnie statystycznie niższa w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (WMD=-8,00 j [95% CI: -10,08; -5,92], $p<0,00001$). W czasie badania mediana przetoczonych jednostek KKCz wynosiła 0 w grupie ECU i 10 w grupie PLA ($p<0,001$).
- Brak konieczności przetoczeń osiągnięto u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (RR=46,02 [95% CI: 2,88; 735,53], $p=0,007$, RD=0,51 [95% CI: 0,36; 0,66], $p<0,00001$, $NNT_{26\text{ tyg.}}=2$ [95% CI: 2; 3]).
- Odsetek komórek krwi PNH typu III był istotnie statystycznie wyższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA w 26 tygodniu (WMD=21,40 p.p. [95% CI: 12,46; 30,34], $p<0,00001$).
- Średni wzrost wyniku w skali FACIT-Fatigue oceniającej zmęczenie od wartości wyjściowej do 26 tygodnia był istotnie statystycznie większy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (WMD=10,40 pkt [95% CI: 6,32; 14,48], $p<0,00001$).
- W grupie ECU obserwowano istotną statystycznie poprawę wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 we wszystkich 5 skalach funkcjonalnych (pełnienie ról, funkcjonowanie społeczne, poznawcze, fizyczne i emocjonalne), w 2 z 3 skalach objawowych (zmęczenie, ból) oraz 3 z 6 pojedynczych pytań oceniających nasilenie objawów (duszność, utrata apetytu, bezsenność) w porównaniu do grupy PLA ($p\leq 0,01$ dla każdej skali i pomiaru).
- W grupie PLA wystąpił jeden przypadek zakrzepicy, w związku z czym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ECU i PLA pod względem częstości występowania zakrzepicy.
- Stosowanie ECU wiązało się z istotną statystycznie poprawą funkcjonowania nerek wykazaną w postaci poprawy stadium CKD w porównaniu do grupy PLA ($p=0,04$).
- Żaden pacjent nie przerwał badania z powodu braku skuteczności leczenia ECU. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności był istotnie statystycznie niższy w grupie ECU w porównaniu do grupy PLA (RR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,81], $p=0,03$, RD=-0,23 [95% CI: -0,35; -0,10], $p=0,0005$, $NNT_{26\text{ tyg.}}=5$ [95% CI: 11; 3]).

Bezpieczeństwo

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ECU i PLA pod względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Żadne ciężkie zdarzenia niepożądane nie zostały uznane za związane z leczeniem i zostały wyleczone bez powikłań.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ECU i PLA pod względem częstości występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych.

Wyniki tego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego badania klinicznego pokazują, że hamowanie końcowej aktywacji dopełniacza ekulizumabem

powoduje redukcję hemolizy wewnątrznaczyniowej, redukcję lub wyeliminowanie potrzeby transfuzji krwi oraz poprawę anemii, zmęczenia i jakości życia u pacjentów z PNH. Dane wskazują na hemolizę wewnątrznaczyniową jako główną rolę w patogenezie PNH oraz na ekulizumab jako skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu PNH.

Prospektywne badania niekontrolowane (PILOT+kontynuacja: 12+52 tygodnie, N=11; SHEPHERD: 52 tygodnie, N=97; EXTENSION [PILOT+SHEPHERD+TRIUMPH]: 104 tygodnie, N=195; AEGIS+kontynuacja: 12+104 tygodnie, N=29; Kim 2010: 24 tygodnie, N=6; Reiss 2014: 12 tygodni, N=7; N=237, analiza jakościowa).

- W jednoramiennym badaniu SHEPHERD oraz połączonym długoterminowym badaniu EXTENSION zgodnie wykazano, że ECU skutecznie blokuje przewlekłą hemolizę wewnątrznaczyniową u chorych z PNH, a kontynuacja leczenia prowadzi do znacznej redukcji częstości występowania zdarzeń zakrzepowozatorowych i poprawy stanu chorobowego.
- Leczenie ECU pacjentów z PNH powodowało szybki i utrzymujący się spadek hemolizy. Podczas leczenia ECU raportowano istotną redukcję poziomu LDH w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Podczas leczenia ECU 4 pacjentów zmarło, jednak zgony nie były związane z leczeniem. Przeżycie chorych oszacowane metodą Kaplana-Meiera w 36 miesiącu wynosiło 97,6% [95% CI: 93,7-99,1] i utrzymało się do 66 miesięcy.
- Podczas leczenia ECU stężenie hemoglobiny istotnie wzrosło, natomiast stężenie wolnej hemoglobiny istotnie spadło w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Podczas leczenia ECU liczba przetoczonych jednostek KKCz uległa znacznej redukcji, natomiast odsetek pacjentów niewymagających przetoczeń istotnie wzrósł w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Leczenie ECU spowodowało istotny wzrost odsetka erytrocytów PNH typu III w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Podczas leczenia ECU wynik skali FACIT-Fatigue oceniającej zmęczenie wzrósł istotnie w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Podczas leczenia ECU jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uległa istotnej poprawie w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Częstość występowania zdarzeń zakrzepowozatorowych było istotnie niższa podczas leczenia ECU w porównaniu do wartości wyjściowych.
- Po 36 miesiącach leczenia ECU u 93,1% pacjentów wystąpiła poprawa lub stabilizacja CKD, a prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy było większe niż możliwość pogorszenia funkcji nerek ($p=0,015$).
- Odsetek napadów był istotnie niższy u pacjentów z PNH podczas leczenia ECU w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia w badaniu PILOT.

Bezpieczeństwo

- Ekulizumab był dobrze tolerowany przez pacjentów z PNH. Mimo tego, że prawie u wszystkich pacjentów odnotowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane,

większość tych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie była związana z leczeniem.

- Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była względnie niska. Raportowano głównie ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami.
- Ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka, nudności, wymioty i ból pleców najczęściej raportowano podczas leczenia ECU.

4.6 Opracowania wtórne – metody i wyniki

Podsumowanie włączonych opracowań wtórnych przedstawiono w Tab. 80 i Tab. 81 poniżej.

Opracowania wtórne wyszukiwano w bazach MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 27 sierpnia 2015 r. (aktualizacja: 20 października 2015 r.). Ostatecznie 1 przegląd systematyczny Cochrane (Martí-Carvajal 2014) i 5 raportów HTA (AETSA 2011, CADTH 2008, PTAC 2013, Connock 2008, Sallerfors 2012) spełniło kryteria włączenia wymienione w rozdz. 3.1.

Zgodnie z wnioskami autorów opracowań wtórnych ekulizumab powoduje redukcję hemolizy, konieczności przeprowadzenia przetoczeń, częstości przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu, powikłań zakrzepowo-zatorowych i związanych z nerkami oraz poprawę anemii i jakości życia, szczególnie w odniesieniu do zmęczenia. Leczenie ekulizumabem może wydłużać przeżycie u pacjentów z PNH. Lek jest dobrze tolerowany, jednak krótkookresowa obserwacja skutków ubocznych oznacza konieczność prowadzenia dalszych obserwacji. Rzadko raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane. Zakażenie meningokokowe stanowi najcięższe zdarzenie niepożądane u pacjentów leczonych ekulizumabem – pacjenci powinni zostać zaszczepieni co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem. Wnioski autorów opierają się na wynikach małych badań niskiej jakości (wymienionych w Tab. 81), w związku z czym należy interpretować je ostrożnie; potrzebne są również nowe dowody pochodzące z dużego badania o wysokiej jakości.

Tab. 80. Metodyka włączonych opracowań wtórnych.

ID badania	Cele	Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego				
		Populacja (P)	Interwencja (I)	Komparator (C)	Punkty końcowe (O)	Rodzaj badania (S)
Martí-Carvajal 2014 (przegląd Cochrane)	ocena korzyści klinicznych i szkodliwych skutków stosowania ekulizumabu w leczeniu pacjentów z PNH oraz określenie pacjentów, którzy mogą uzyskać największą korzyść z jego stosowania	wszyscy pacjenci z potwierdzoną diagnozą PNH zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy ds. PNH	ekulizumab	placebo, najlepsze dostępne leczenie	<u>przeżycie całkowite</u> , umieralność z jakiegokolwiek powodu, jakość życia związana ze zdrowiem i zmęczenie oceniane za pomocą zwalidowanej skali, wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe śmiertelne i niezakończone zgonem, przekształcenie PNH do zespołów mielodysplastycznych i ostrej białaczki szpikowej, zdarzenia niepożądane (ciężkie i nieciężkie), rozwój i nawroty anemii aplastycznej w czasie leczenia, brak konieczności przetaczania krwi, przerwanie leczenia z jakiegokolwiek powodu	RCT niezależnie od statusu publikacji (badania nieopublikowane lub opublikowane w formie artykułu, abstraktu albo listu), język i kraj bez ograniczeń, odpowiedni okres obserwacji (wykluczono quasi-RCT)
AETSA 2011	ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz analiza ekonomiczna ekulizumabu w leczeniu pacjentów z PNH	pacjenci z PNH	ekulizumab	leczenie wspomagające i/lub placebo	przeżycie, zdarzenia zakrzepowe, jakość życia, potrzeba przetoczeń (KKCz), poziom hemoglobiny, hemoliza lub zdarzenia niepożądane	metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania kliniczne, oceny EMA, raporty, badania kohortowe oraz badania porównujące wyniki przed i po podaniu leku prowadzone w grupie minimum 10 pacjentów
CADTH 2008	ocena efektywności klinicznej i opłacalności ekulizumabu w leczeniu pacjentów z PNH	pacjenci z PNH	ekulizumab	-	-	-

ID badania	Cele	Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego					Rodzaj badania (S)
		Populacja (P)	Interwencja (I)	Komparator (C)	Punkty końcowe (O)		
PTAC 2013	ocena efektywności klinicznej i opłacalności ekulizumabu w leczeniu pacjentów z PNH	pacjenci z PNH	ekulizumab	-	-	-	badania RCT, artykuły przeglądowe, metaanalizy, wytyczne
Connock 2008	ocena efektywności klinicznej i opłacalności ekulizumabu w leczeniu pacjentów z PNH	pacjenci z PNH	ekulizumab	jakikolwiek (w badaniach niekontrolowanych oraz kontynuacjach badań kontrolowanych zastosowano porównania z pomiarami punktów końcowych przeprowadzonymi przed podaniem ekulizumabu)	jakikolwiek	jakikolwiek	RCT, badania kontrolowane, badania porównujące wyniki przed i po podaniu ekulizumabu przeprowadzone w grupie minimum 10 pacjentów
Sallerfors 2012	Czy leczenie pacjentów z PNH ekulizumabem jest lepsze niż terapia standardowa z zastosowaniem przetoczeń i leków przeciwwzakrzepowych, jeżeli są wskazane?	pacjenci bez ograniczeń wiekowych, z klasycznym PNH rozpoznanym na podstawie immunofenotypowania	ekulizumab (Soliris®)	leczenie standardowe lub leczenie standardowe w połączeniu z iniekcjami placebo	<u>umieralność</u> , wymóg przetoczeń, powikłania zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek, jakość życia	umieralność, wymóg przetoczeń, powikłania zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek, jakość życia	badania z grupą kontrolną i serie przypadków, w języku angielskim, szwedzkim, norweskim, duńskim; opisy przypadków uwzględniające 1 pacjenta i artykuły przeglądowe zostały wykluczone

Tab. 81. Ocena jakości, wyniki i wnioski z włączonych badań wtórnych.

ID badania	Źródła danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania/≥2 autorów/opis etapów selekcji badań	Włączone badania	Wyniki, MD/RR [95%CI]	Wnioski
Martí-Carvajal 2014 (przegląd Cochrane)	CENTRAL (Cochrane Library 2014, Issue 05), MEDLINE (Ovid) i Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (od 1946 do 15 maja 2014 r.), PubMed (do maja 2014 r.), EMBASE (OVID) (od 1980 do 25 czerwca 2014 r.), LILACS (od 1982 do 25 czerwca 2014 r.), The Clinical Trials Search Portal of the WHO, The Metaregister of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, ASH, EHA, ASCO, ESMO, FDA, EMA, www.epistemonikos.org/ , referencje wszystkich zidentyfikowanych włączonych badań, stosownych artykułów przeglądowych i aktualnych wytycznych leczenia były wyszukiwane ręcznie; kontaktowano się z autorami włączonych badań aby zidentyfikować nieopublikowane badania	Przedstawiono szczegółową strategię wyszukiwania/3 analityków/przedstawiono diagram PRISMA	1 RCT (14 publikacji) • TRIUMPH	HRQoL (EORTC QLQ-C30) – skala ogólnego stanu zdrowia: MD=19,4 [8,25, 30,55] Zmęczenie (FACIT-Fatigue): MD=10,4 [9,97, 10,83] Ciężkie ZN łącznie: RR=0,45 [0,15, 1,37] Ból głowy: RR=1,62 [0,90, 2,92] Zapalenie nosogardzieli: RR=1,28 [0,56, 2,93] URTI: RR=0,61 [0,24, 1,54] Ból pleców: RR=2,05 [0,66, 6,30] Nudności: RR=1,43 [0,49, 4,17] Brak konieczności przetoczenia krwi: RR=46,02 [2,88, 735,53] Przerwanie leczenia z jakiegokolwiek powodu: RR=0,20 [0,05, 0,88]	Stosowanie ekulizumabu poprawia HRQoL i zmniejsza wymogi transfuzji krwi w porównaniu z placebo. Wyniki wskazują, że ekulizumab powoduje redukcję zmęczenia i odsetka chorych przerywających leczenie. W badaniu nie raportowano zgonów. Profil bezpieczeństwa ekulizumabu jest niejasny. Wnioski oparto na 1 małym badaniu z ryzykiem utraty i błędów selektywnego raportowania. W związku z tym, nie można poprzeć ani zanegować przepisania ekulizumabu pacjentom z PNH, dopóki nie będą dostępne nowe dowody z dużego badania o wysokiej jakości. Wyniki badania należy interpretować ostrożnie.

ID badania	Źródła danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania/≥2 autorów/opis etapów selekcji badań	Włączone badania	Wyniki, MD/RR [95%CI]	Wnioski
AETSA 2011	Cochrane Library, CRD, MEDLINE, EMBASE, ECRI, Hayes, Web of Knowledge (2009-2010), IPA, ADIS, IDIS, AERS z FDA, EMA do 12 lutego 2010 r.	Przedstawiono szczegółową strategię wyszukiwania/2 analityków/przedstawiono diagram wyszukiwania i selekcji badań	7 publikacji: <ul style="list-style-type: none"> • Connock 2008 • EPAR 2007 • TRIUMPH (Hillmen 2006) • PILOT (Hillmen 2004) • Kontynuacja badania PILOT (Hill 2005) • SHEPHERD (Brodsky 2008) • EXTENSION (Hillmen 2007) 	Wyniki każdego badania przedstawiono osobno. Są one spójne z wynikami niniejszej analizy – patrz rozdz. 4.3 i 4.4.	Brak jest dowodów potwierdzających, że leczenie ekulizumabem poprawia przeżycie u pacjentów z PNH. Dowody w zakresie wpływu ekulizumabu na zmniejszanie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych są niewystarczającej jakości. Leczenie ekulizumabem pacjentów z PNH wpływa na poprawę w zakresie zmęczenia, obniża liczbę wymaganych przetoczeń KKCz, redukuje poziom hemolizy i jest ogólnie dobrze tolerowane.
CADTH 2009	OVID Medline, OVID Embase, The Cochrane Library (Issue 4, 2008), CRD, ECRI, EuroScan, międzynarodowe agencje oceny technologii medycznych, wyszukiwanie danych dostępnych w internecie. Wyniki obejmują artykuły opublikowane w języku angielskim od 2003 r. do listopada 2008 r.	brak danych/2 analityków/brak danych	1 przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> • Connock 2008 	Ekulizumab zmniejszył konieczność przeprowadzenia przetoczeń, występowanie anemii i hemolizy wewnątrznaczyniowej. Poprawę istotną klinicznie odnotowano również w zakresie jakości życia pacjentów.	Ekulizumab jest bardziej efektywny niż opieka standardowa w leczeniu PNH. Nowsze terapie, jak dodanie erytropoetyny po inhibicji aktywności dopełniacza ekulizumabem u pacjentów z PNH mogą wpływać na dalszą poprawę wyników zdrowotnych pacjentów.

ID badania	Źródła danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania/≥2 autorów/opis etapów selekcji badań	Włączone badania	Wyniki, MD/RR [95%CI]	Wnioski
PTAC 2013	Pubmed, Cochrane Library w grudniu 2011 r. (aktualizacja w marcu 2013 r.), NICE, CADTH, SMC, PBS	Wyszukiwanie terminy ("ekulizumab" i "hemoglobinuria" w bazie Pubmed, "ekulizumab" w bazie Cochrane Library)/ zespół PHARMAC /brak danych	7 publikacji: <ul style="list-style-type: none"> • TRIUMPH (Hillmen 2006) • PILOT (Hillmen 2004) • Kontynuacja badania PILOT (Hill 2005) • SHEPHERD (Brodsky 2008) • EXTENSION (Hillmen 2007) • AEGIS (Kanakura 2011) • Kelly 2011 	Wyniki każdego badania przedstawiono osobno. Są one spójne z wynikami niniejszej analizy – patrz rozdz. 4.3 i 4.4.	Stosowanie ekulizumabu przynosi korzyści kliniczne pacjentom z PNH. Redukcja hemolizy, zdarzeń zakrzepowych i powikłań związanych z funkcją nerek oraz redukcja przetoczeń krwi i płytek krwi wpłyną na wzrost jakości życia pacjentów. Przeżycie wydłuża się w porównaniu z BSC. Najcięższym zdarzeniem niepożądanym wśród pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem jest zakażenie meningokokowe – pacjenci powinni być szczepieni co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia.
Connock 2008	Cochrane Library 2007 Issue 4, Embase (Ovid) 1980 – listopad 2007, MEDLINE (Ovid) 1950 – listopad 2007, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations 21 listopad 2007, sprawdzono cytowania w istotnych publikacjach, branżowe strony internetowe, nawiązano kontakt z ekspertami i przedstawicielami branży, rejestry badań w toku: National Research Register, ClinicalTrials.gov i Controlled Clinical Trials	Przedstawiono szczegółową strategię wyszukiwania/2 analityków/przedstawiono diagram wyszukiwania i selekcji badań	5 publikacji + 2 plakaty <ul style="list-style-type: none"> • TRIUMPH (Hillmen 2006) • PILOT (Hillmen 2004) • Kontynuacja badania PILOT (Hill 2005) • SHEPHERD (Brodsky 2008) • EXTENSION (Hillmen 2007a) • EXTENSION (Hillmen 2007b - plakat) • Hill 2008 (nieopublikowany plakat) 	Wyniki każdego badania przedstawiono osobno. Są one spójne z wynikami niniejszej analizy – patrz rozdz. 4.3 i 4.4.	Ekulizumab jest wysoce efektywny pod względem zmniejszania poziomu hemolizy, a w rezultacie z obniżonym zapotrzebowaniem na przetoczenia oraz poprawą w zakresie anemii i jakości życia, szczególnie zmęczenia. Dowody przemawiają za wpływem ekulizumabu na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zakrzepicy u pacjentów z PNH i rozsądne jest oczekiwanie, że przekłada się to na wydłużenie przeżycia, jednak oszacowania wielkości efektu wymagają dalszych badań. Lek jest dobrze tolerowany, ale ze względu na krótki okres obserwacji potencjalnych skutków ubocznych wymagana jest dalsza kontrola leku.

ADIS – AdisInsight; AERS – *Adverse Event Reporting System*; ASCO - *American Society for Clinical Oncology*; ASH - *American Society of Hematology*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health*; CENTRAL - *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*; CRD - *Center for Reviews and Dissemination*; EHA - *European Hematology Association*; ESMO - *European Society of Medical Oncology*; FDA - *Food and Drug Administration*; HRQoL – *jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life)*; IDIS - *Iowa Drug Information Service*; IPA - *International Pharmaceutical Abstracts Database*; NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS – *Australian Pharmaceutical Benefits Scheme*; PNH – *napadowa nocna hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)*; SMC – *Scottish Medicines Consortium*; URTI – *zakażenia górnych dróg oddechowych (ang. upper respiratory tract infection)*; WHO – *Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)*; ZN – *zdarzenia niepożądane*.

5 Ograniczenia

PNH jest chorobą ultrarzadką, w związku z czym opublikowane dane na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ekulizumabu są ograniczone. Analizę kliniczną wykonano z wykorzystaniem najlepszych dostępnych dowodów. Kryteria włączenia spełniło tylko 1 badanie RCT sponsorowane przez producenta leku oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. W związku z tym, dodatkowo włączono prospektywne badania niekontrolowane w celu uzupełnienia wyników badania RCT.

Pomimo, że jakość badania TRIUMPH oceniono na 4 punkty w skali Jadad (nie przedstawiono danych na temat metody zaślepienia), jakość prospektywnych badań niekontrolowanych była bardzo niska.

Na podstawie badania RCT przeprowadzono analizę ilościową, natomiast dla pozostałych danych przeprowadzono jedynie analizę jakościową ze względu na brak grupy kontrolnej.

Z powodu niskiej częstości występowania PNH, badania prowadzono w małych populacjach poniżej 100 pacjentów. Z kolei badanie EXTENSION obejmowało 195 pacjentów, co ograniczyło ryzyko wystąpienia błędu losowego.

Obserwowano heterogeniczność między badaniami pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz metodyki badań, np. czas obserwacji, dodatkowe leki stosowane w czasie badania, raportowane punkty końcowe były różne pomiędzy badaniami.

W badaniu TRIUMPH nie przedstawiono hipotezy – domyślnie przyjęto hipotezę *superiority* ze względu na grupę kontrolną - placebo.

Mając na uwadze niewielką częstość występowania PNH, zidentyfikowano względnie dużo dowodów klinicznych dla ekulizumabu, jednak w badaniach klinicznych i innych doniesieniach przedstawiających dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu w leczeniu PNH zidentyfikowano ograniczenia. Nie mniej można stwierdzić, że badania dostarczają solidnych danych na temat ekulizumabu.

6 Dyskusja

Podsumowanie metodyki i wyników przeglądu

27 sierpnia 2015 r. (aktualizacja: 20 października 2015 r.) wykonano przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* w poszukiwaniu odpowiednich badań. Ponadto, przeszukano strony internetowe agencji HTA, urzędów odpowiedzialnych za rejestrację leków, podmiotu odpowiedzialnego oraz referencje odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia.

Kryteria włączenia spełnił 1 przegląd systematyczny (Cochrane), 5 raportów HTA (AETSA 2011, CADTH 2008, PTAC 2013, Connock 2008, Sallerfors 2012), 1 badanie RCT i 6 prospektywnych badań niekontrolowanych.

Ocena jakości metodologicznej badań została przeprowadzona w skali Jadad¹⁰⁰ oraz poprzez określenie podtypu badania wg klasyfikacji doniesień naukowych opracowanych w wytycznych AOTMiT.² Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza. Przeprowadzono analizę ilościową (RCT) i jakościową (prospektywne badania niekontrolowane).

Podsumowanie badań klinicznych

Badanie TRIUMPH (C04-001) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, równoległym badaniem 3 fazy przeprowadzonym w 34 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Australii oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu (N=43) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w porównaniu ze stosowaniem placebo (N=44).

Jakość badania TRIUMPH uznano za wysoką – 4 punkty w skali Jadad. Metodykę i opis randomizacji oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania oceniono jako prawidłowe i wystarczające, natomiast nie przedstawiono opisu metody zaślepienia. Jakość metodologiczna prospektywnych badań niekontrolowanych była bardzo niska.

W badaniu TRIUMPH analizy prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wykorzystując dane 87 randomizowanych pacjentów, a czas obserwacji wynosił 26 tygodni. W prospektywnych badaniach niekontrolowanych skuteczność ekulizumabu oceniano u 237 pacjentów. Obserwacja trwała 12-52 tygodnie (badania podstawowe) i 52-104 tygodnie (kontynuacja).

Dawkowanie ekulizumabu było spójne z Charakterystyką produktu Leczniczego⁴: co tydzień (± 2 dni) przez 4 tygodnie pacjenci otrzymywali infuzję 600 mg ekulizumabu, w 5. tygodniu (± 2 dni) - 900 mg ekulizumabu, a następnie dawkę podtrzymującą 900 mg ekulizumabu co 2 tygodnie (± 2 dni) (w publikacji Reiss 2014 wszyscy pacjenci znaleźli się w kohorcie o masie ciała ≥ 30 kg).

Standardowa dawka podtrzymująca ekulizumabu na poziomie 900 mg co 14 ±2 dni była wystarczająca do zahamowania hemolizy u większości pacjentów. U kilku pacjentów, u których raportowano przełom hemolityczny, skrócenie przedziału dawkowania do <14 dni było skuteczne dla osiągnięcia zahamowania hemolizy. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu braku skuteczności.

We wszystkich badaniach zezwolono na jednoczesne przyjmowanie erytropoetyny, leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów, kumaryn, drobnocząsteczkowych heparyn, suplementów żelaza lub kwasu foliowego.

Wszystkich pacjentów zaszczepiono przeciw *Neisseria meningitidis* co najmniej 14 dni przed podaniem pierwszej dawki ekulizumabu szczepionkami zarejestrowanymi w danym regionie. W trakcie badań raportowano jedynie kilka przypadków zakażeń meningokokowych, ale nie odnotowano zgonu z ich przyczyny.

W badaniu TRIUMPH odsetek pacjentów, u których poziom hemoglobiny był powyżej określonego poziomu (7,7 g/dl) przy braku przetoczeń był istotnie statystycznie wyższy w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo. Podczas leczenia ekulizumabem poziom hemoglobiny wzrósł, natomiast poziom wolnej hemoglobiny obniżył się w porównaniu do wartości wyjściowych we wszystkich badaniach.

Leczenie ekulizumabem pacjentów z PNH powodowało obniżenie liczby przetoczeń KKCz i charakteryzowało się wyższym odsetkiem pacjentów niewymagających przetoczeń w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.

Główny mechanizm PNH - nadmierne i trwałe działanie dopełniacza prowadzące do przewlekłej hemolizy i aktywacji płytek krwi – powoduje znaczne obciążenie chorobą dla pacjentów. Hemoliza prowadzi do zmniejszenia całkowitej liczby krwinek czerwonych, przyczyniając się tym samym do anemii łatwo rozpoznawanej u pacjentów z PNH. Co ważniejsze, uwalnianie wolnej hemoglobiny z czerwonych krwinek prowadzi bezpośrednio do zużycia tlenu azotu (NO), który powoduje skurczenie naczyń i innych mięśni gładkich oraz aktywację płytek krwi, co prowadzi do zakrzepicy, przewlekłej choroby nerek (CKD), nadciśnienia płucnego i uszkodzenia narządowego.^{8,21,22} Dodatkowo, płytki PNH są podatne na aktywację z powodu przewlekłego tworzenia kompleksu atakującego błonę (MAC), co prowadzi do agregacji płytek krwi i tworzenia skrzepów.⁷ Zużycie płytek krwi, obserwowane u pacjentów z PNH, wspiera tworzenie mikroskrzepów i zakrzepicy prowadząc do zagrażających życiu powikłań.²³ Objawy te przyczyniają się do znacznego skrócenia życia pacjentów z PNH, a także pogorszenia jakości życia ze względu na ból brzucha, duszność i dysfagię.^{5,17,19,24}

Leczenie ekulizumabem powodowało szybką i trwałą redukcję poziomu hemolizy. W trakcie leczenia ekulizumabem poziom dehydrogenazy mleczanowej zmniejszył się istotnie w stosunku do wartości wyjściowych. Redukcja poziomu hemolizy wewnątrznaczyniowej podczas stosowania ekulizumabu powodowała wzrost stężenia erytrocytów PNH typu III.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stanowią główną przyczynę zgonów u pacjentów z PNH, w związku z czym redukcja ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest jednym z najistotniejszych klinicznych punktów końcowych. Ekulizumab istotnie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy u pacjentów z PNH i można oczekiwać, że ma to przełożenie na przewidywaną poprawę przeżycia. Podczas leczenia ekulizumabem niektórzy pacjenci, którym podawano wcześniej leczenie przeciwzakrzepowe, zmniejszyli dawkę antykoagulantów lub całkowicie przegrali ich przyjmowanie, zatem stosowanie ekulizumabu może przyczyniać się do redukcji lub eliminacji poważnych skutków ubocznych antykoagulantów u pacjentów z PNH. Ponadto, w prospektywnych badaniach niekontrolowanych zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały znacznie rzadziej w trakcie terapii ekulizumabem w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem stosowania ekulizumabu.

Poprawa jakości życia jest podstawowym parametrem w kontekście terapii chorób prowadzących do kalectwa, takich jak PNH, którym towarzyszy niska jakość życia, łącznie ze słabym ogólnym stanem zdrowia, zaburzeniami funkcjonowania, bólem i dusznością. Częstym objawem wśród pacjentów z PNH jest zmęczenie, które występuje nie tylko w przypadku anemii, ale jest również ściśle związane z hemolizą i spadkiem tlenu azotu wywołanym przewlekłą hemolizą. Ekulizumab wykazał dużą skuteczność pod względem poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i redukcji zmęczenia mierzonego za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue.

Wśród pacjentów z PNH często obserwowano niewydolność nerek lub uszkodzenie nerek – u 63-65% pacjentów z badań EXTENSION i AEGIS występowała CKD w stadiach 1-5. Leczenie ekulizumabem było związane ze stabilizacją lub istotną poprawą funkcji nerek wykazanej poprzez stabilizację lub poprawę stadium przewlekłej choroby nerek i szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego.

Redukcja częstości zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i stadium przewlekłej choroby nerek stanowiących 2 główne przyczyny zgonów w PNH, dzięki podawaniu ekulizumabu prowadziły do poprawy przeżycia pacjentów. W badaniu EXTENSION wykazano przeżycie na poziomie 97,6% (95% CI, 93,7%–99,1%) w ciągu 3 lat, które utrzymywało się do 66 miesięcy terapii ekulizumabem. Wynik ten jest zbliżony do 5-letniego przeżycia na poziomie 95,5% obserwowanego w jednośrodkowej retrospektywnej analizie 79 pacjentów z PNH.³⁴ Wskaźniki przeżycia obserwowane podczas leczenia ekulizumabem są znacznie lepsze w porównaniu do wskaźników 5-letniego przeżycia na poziomie około 65% u pacjentów z PNH i dowodami obecności hemolizy nieleczonych ekulizumabem oraz są zbliżone do wskaźników przeżycia osób zdrowych dopasowanych pod względem wieku i płci.^{5,34}

Ekulizumab był dobrze tolerowany u pacjentów z PNH. Pomimo, że u niemal wszystkich pacjentów raportowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, większość z nich miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie była związane z leczeniem. Ciężkie zdarzenia

niepożądane występowały relatywnie rzadko, głównie obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka, nudności, wymioty i ból pleców.

Na podstawie wyników badań SHEPHERD, EXTENSION i kontynuacji badania AEGIS podczas ostatnich 2 tygodni leczenia ekulizumabem zdarzenia niepożądane występowały rzadziej lub podobnie często w porównaniu do pierwszych tygodni leczenia, a większość najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych nie raportowano w ostatnich tygodniach leczenia. Oznacza to, że długoterminowe leczenie ekulizumabem nie powoduje częstszego występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych lub określonego rodzaju zdarzeń niepożądanych oraz nie jest związane ze wzrostem toksyczności.

Leczenie ekulizumabem wiąże się z zagrażającymi życiu i kończącymi się zgonem zakażeniami meningokokowymi. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia tego typu zakażeń opracowano Strategię Oceny i Minimalizowania Ryzyka (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS). Ponadto, co najmniej 2 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki ekulizumabu pacjent musi zostać zaszczepiony przeciwko meningokokom. Stosowanie ekulizumabu może powodować wzrost ryzyka występowania innych zakażeń, w związku z czym dzieci powinny być szczepione przeciwko *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae typu b* (Hib) przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ekulizumabem dzieci z PNH (Reiss 2014) wskazują na skuteczność leku w szybkim i niemalże całkowitym ustąpieniu hemolizy wewnątrznaczyniowej i jego dobrą tolerancję. Stosowanie ekulizumabu w niewielkiej populacji dzieci z PNH nie wywołało poważniejszych obaw w zakresie bezpieczeństwa. Wyniki badania Reiss 2014 są spójne z obserwowanymi efektami leczenia ekulizumabem u dorosłych pacjentów z PNH i podkreślają potencjał leku do stosowania u dzieci z PNH.

Wyniki niniejszego przeglądu systematycznego są spójne z wynikami innych opracowań wtórnych włączonych do analizy: 1 przeglądu Cochrane i 5 raportów HTA, w których potwierdzono, że ekulizumab obniża poziom hemolizy, zmniejsza konieczność przetoczeń KKCz i występowanie anemii. Ponadto, po leczeniu ekulizumabem poprawie uległa również jakość życia, głównie w związku ze zmęczeniem. Leczenie ekulizumabem powodowało spadek wskaźnika częstości występowania zdarzeń zakrzepowozatorowych u pacjentów z PNH.

Analiza kliniczna wykazała, że korzystne skutki stosowania ekulizumabu u pacjentów z PNH można odnieść do szerszej populacji pacjentów z podwyższonym poziomem hemolizy. Brak jest dowodów w zakresie stosowania ekulizumabu u pacjentów z PNH bez historii przetoczeń, kobiet ciężarnych i karmiących piersią oraz pacjentów, którzy rozpoczynają ponowne leczenie ekulizumabem po wcześniejszym przerwaniu leczenia.

Skuteczność ekulizumabu u pacjentów z PNH bez przetoczeń krwinek czerwonych w wywiadzie oceniano w Rejestrze PNH (M07-001). U tych pacjentów występowała duża aktywność choroby wskazywana przez podwyższoną hemolizę ($LDH \geq 1,5 \times GGN$) oraz obecność jednego lub kilku powiązanych objawów klinicznych, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, anemia (hemoglobina $< 100 \text{ g/l}$), poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), dysfagia lub zaburzenia erekcji.^{4,108}

W Rejestrze PNH, u pacjentów leczonych ekulizumabem obserwowano zmniejszenie nasilenia hemolizy i związanych z nią objawów. Pacjenci bez uprzedniej transfuzji czerwonych krwinek, którzy byli leczeni ekulizumabem doświadczyli znacznego zmniejszenia poziomu LDH po 6 miesiącach leczenia ($p < 0,001$; mediana LDH wynosiła 305 j/l). Ponadto, u 74% pacjentów obserwowano istotną klinicznie poprawę wyniku FACIT-Fatigue (tj. wzrost o ≥ 4 punkty) oraz u 84% pacjentów – poprawę zmęczenia wg EORTC (tj. spadek o ≥ 10 punktów). Dane te pokazują, że leczenie ekulizumabem przynosi znaczne korzyści dla pacjentów z PNH bez wcześniejszej transfuzji, którzy prezentują wysoką aktywność choroby.^{4,108}

Analiza różnych grup pacjentów:

- bez wcześniejszej transfuzji (Rejestr PNH),
- z 0-1 wcześniejszą transfuzją (badanie SHEPHERD),
- z wysokimi wymogiem transfuzji: ≥ 2 transfuzje w badaniu SHEPHERD (TRIUMPH CSR),

wykazała skuteczność ekulizumabu u pacjentów z PNH niezależnie od wcześniejszych transfuzji, u których występuje hemoliza i odpowiednie objawy kliniczne. W rezultacie aktualizacja dopuszczenia do obrotu z 2015 roku wskazuje, że „dowody klinicznych korzyści ekulizumabu wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń”.^{4,108}

7 Wnioski

Ekulizumab jest pierwszym w klasie inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza oraz pierwszym lekiem ratującym życie chorych z PNH. Ekulizumab jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z PNH, którego skuteczność w redukcji przewlekłej niekontrolowanej aktywacji dopełniacza oraz wewnątrznaczyniowej hemolizy wykazano w badaniach klinicznych i poprzez doświadczenie kliniczne.

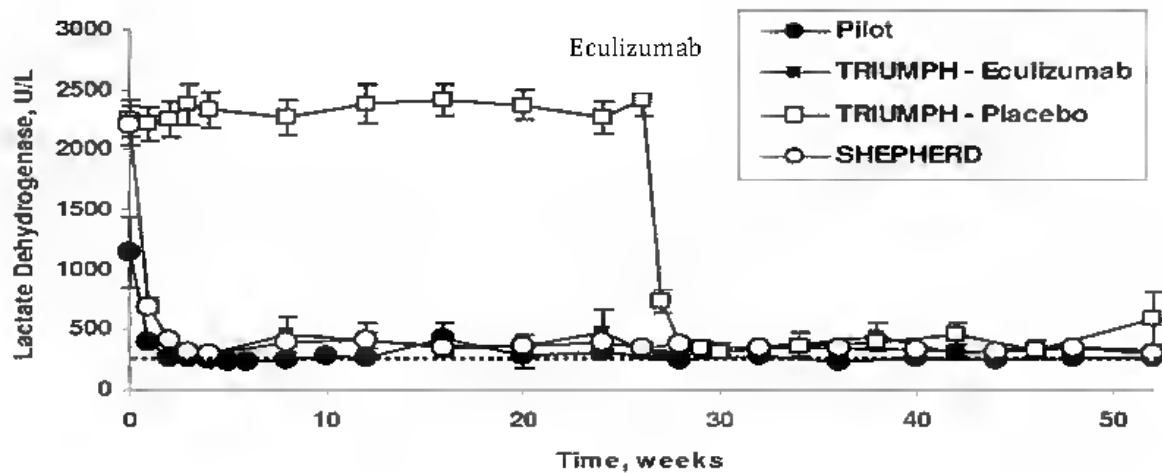
Program badań klinicznych wskazuje, że poprzez zmniejszenie przewlekłej hemolizy ekulizumab prowadzi do znacznej redukcji zdarzeń zakrzepowych i wskaźników nadciśnienia płucnego przy jednoczesnej poprawie CKD, zmęczenia, bólu, anemii i jakości życia pacjentów z PNH.^{1,21,22,27,69} Stosowanie ekulizumabu prowadzi do bezpośredniej i znacznej poprawy długości życia leczonych pacjentów z PNH - 97,6% przeżycie (95% CI: 93,7-99,1%; oszacowania metodą Kapłana-Meiera) w 36 miesiącu, które utrzymuje się przez 66 miesięcy leczenia. Przewlekłe leczenie ekulizumabem w szczególności pozwala na:

- szybkie i trwałe zmniejszenie przewlekłej hemolizy wewnątrznaczyniowej z udziałem dopełniacza (względna redukcja wynosiła 87,6 i 86,9 w 1 i 36 miesiącu; $p < 0,0001$);
- znaczne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń zakrzepowych o 92% ($p < 0,0001$);
- zależną od czasu poprawę czynności nerek – 6 razy większe prawdopodobieństwo poprawy stopnia CKD u pacjentów leczonych w porównaniu do leczenia wspomagającego oraz 50% redukcja częstości występowania nadciśnienia płucnego w porównaniu z placebo ($p < 0,001$);
- znaczne zmniejszenie duszności, wskaźników nadciśnienia płucnego, osłabiającego zmęczenia, transfuzji, anemii i bólu, a także poprawę jakości życia pacjentów z PNH w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

Natychmiastowa i trwała redukcja hemolizy

Przewlekła hemoliza wewnątrznaczyniowa z udziałem dopełniacza stanowi główny mechanizm zachorowalności i wczesnej umieralności u pacjentów z PNH. W trzech międzynarodowych badaniach klinicznych (TRIUMPH, SHEPHERD i PILOT) u 100% pacjentów leczonych ekulizumabem wykazano podobny, istotny spadek markera hemolizy - średniego poziomu LDH w porównaniu z placebo (Ryc. 38). 87% redukcja hemolizy rozpoczęła się po podaniu pierwszej dawki, była znaczna w ciągu pierwszego tygodnia i utrzymywała się w kolejnych tygodniach obserwacji. Długoterminowa redukcja poziomu LDH była trwała przez cały okres badania EXTENSION, z średnim poziomem LDH 274 j/l ($p < 0,001$) w 18 miesiącu i 277 j/l w 54 miesiącu ($p = 0,002$).²¹

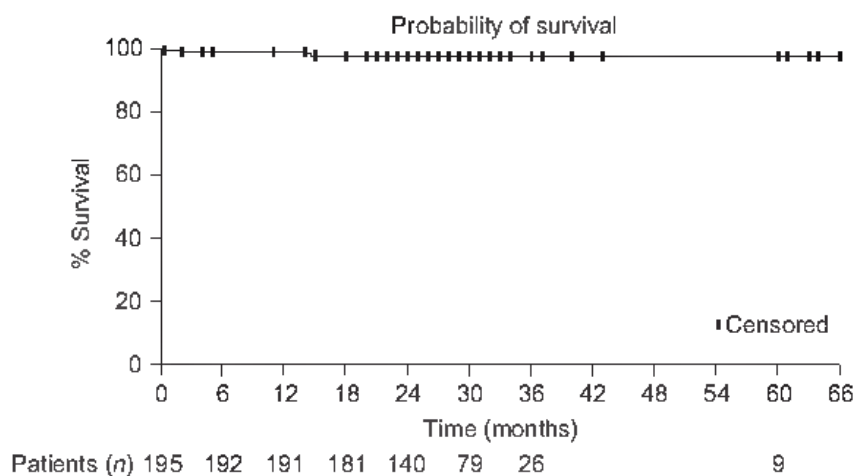
Ryc. 38. Poziom LDH podczas leczenia ekulizumabem w poszczególnych badaniach klinicznych.²¹



Znaczne wydłużenie przeżycia

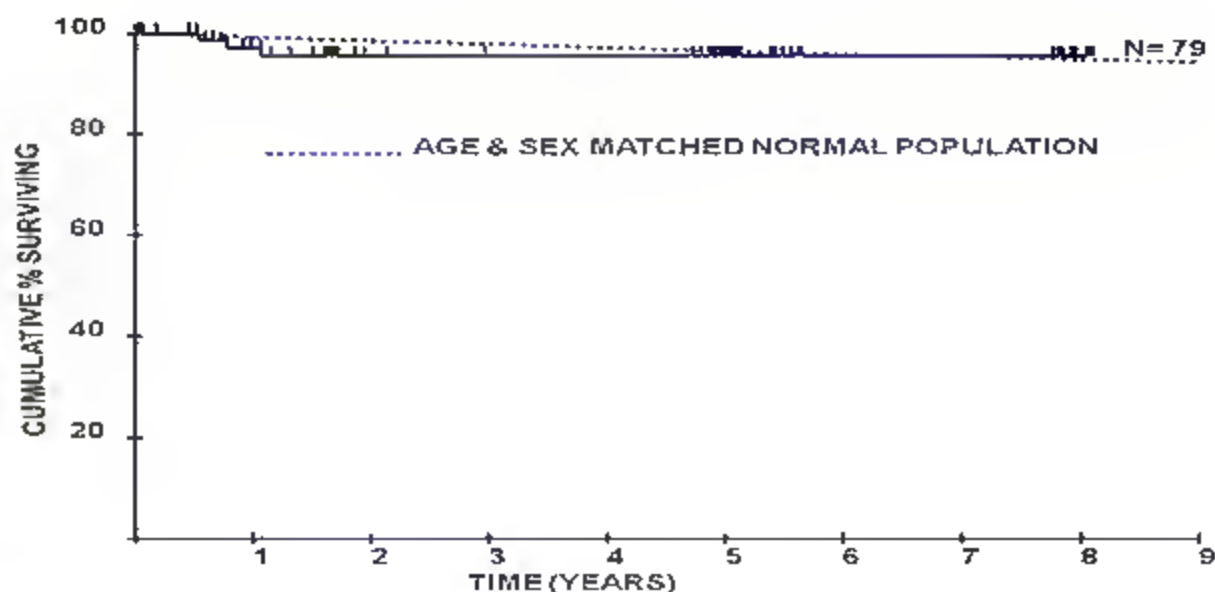
Jak opisano powyżej, około 35% pacjentów umiera w ciągu pięciu lat od diagnozy PNH, natomiast u pacjentów leczonych ekulizumabem w ramach programu badań klinicznych odnotowano 97,6% przeżycie (95% CI: 93,7-99,1%; metoda Kaplana-Meiera) w 36 miesiącu obserwacji, która utrzymywała się przez 66 miesięcy (Ryc. 39).

Ryc. 39. Długoterminowe przeżycie chorych leczonych ekulizumabem (metoda Kaplana-Meiera).¹



Wydłużenie przeżycia u chorych leczonych ekulizumabem zostało dodatkowo potwierdzone w dużej, zróżnicowanej populacji 153 pacjentów z PNH, w tym znacznej liczby pacjentów poza badaniami klinicznymi, leczonych ekulizumabem przez okres do 10 lat. W tej grupie, przeżycie nie różniło się od przeżycia osób bez PNH dopasowanych pod względem wieku i płci ($p=0,46$; Ryc 40) bez zgonów związanych z PNH w grupie chorych leczonych ekulizumabem.^{34,41} Powyższe dane wskazują, że ekulizumab jest leczeniem ratującym życie u pacjentów z PNH.

Ryc. 40. Przeżycie pacjentów leczonych ekulizumabem w porównaniu do zdrowej populacji osób dopasowanych pod względem płci i wieku (metoda Kaplana-Meiera).³⁴



Znaczna redukcja zdarzeń zakrzepowych

Zakrzepica jest przyczyną 40%-67% zgonów związanych z PNH.⁵ Przewlekłe stosowanie ekulizumabu powodowało względne zmniejszenie ryzyka zakrzepicy o 81,8% (11,13 do 2,14 zdarzeń na 100 pacjentolat; $p < 0,0005$).¹ U chorych leczonych jednocześnie lekami przeciwzakrzepowymi, ekulizumab powodował 94% względną redukcję TE (10,61 do 0,62 zdarzeń na 100 pacjentolat; $p < 0,001$).²¹ Żaden z 11 pacjentów którzy przerwali leczenie przeciwzakrzepowe podczas stosowania ekulizumabu nie doświadczył TE, mimo że 6 pacjentów miało historię TE przed ekulizumabem.¹

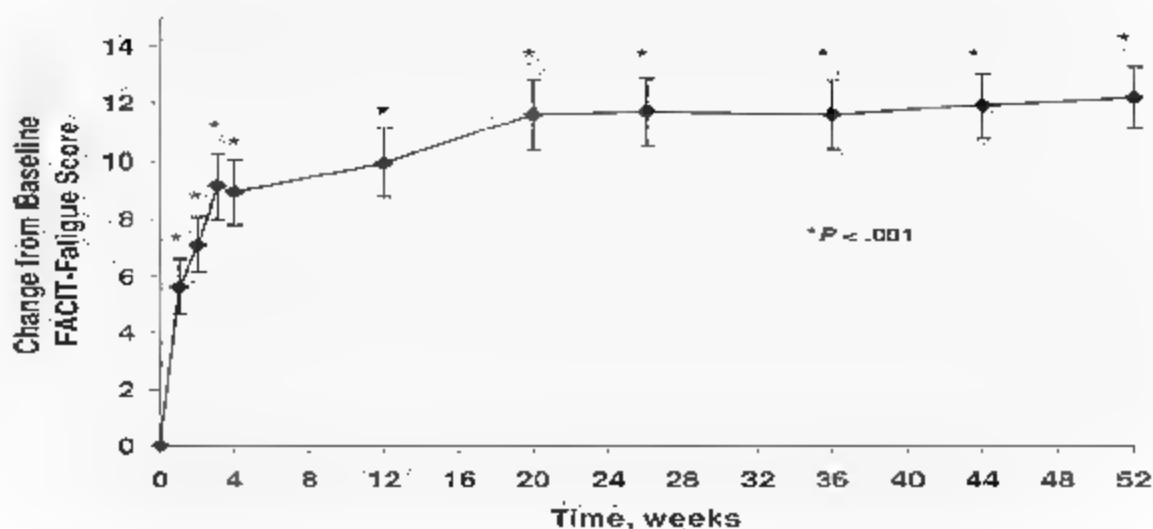
Znaczna poprawa czynności nerek

Niewydolność nerek jest przyczyną 8%-18% zgonów z powodu PNH.³⁷ U pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem z udowodnionym CKD przed rozpoczęciem leczenia była bardziej prawdopodobna poprawa niż pogorszenie stadium CKD ($p = 0,015$) ze znaczną poprawą CKD w 6 miesiącu w porównaniu do wartości wyjściowych ($p = 0,005$) oraz w porównaniu z placebo ($p = 0,04$).^{1,22} Ten efekt zależny od czasu był kontynuowany przez 36 miesięcy leczenia, u 93,1% pacjentów obserwowano poprawę lub stabilizację stadium CKD.¹

Znaczna poprawa zmęczenia

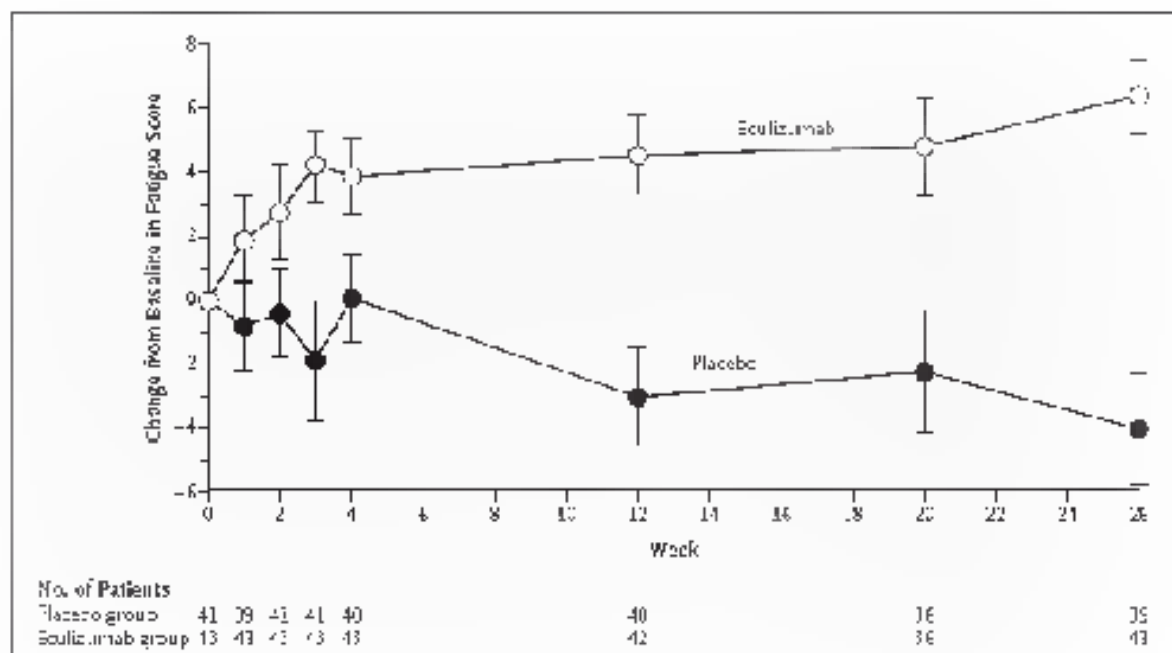
Zmęczenie doświadczane przez pacjentów z PNH jest podobne do opisywanego przez pacjentów chorych na raka z uwagi na zaburzenia erytropoezy (anemia). Ponadto, zmęczenie u pacjentów z PNH jest wynikiem przewlekłej hemolizy. Życie pacjentów z PNH hemolizy z ciężkim zmęczeniem wywołanym hemolizą jest znacznie zmienione i mniej wydajne. W rzeczywistości, 17% pacjentów nie ma pracy wyłącznie z powodu choroby.²⁹ Jak widać na Ryc. 41 leczenie ekulizumabem powoduje istotną statystycznie poprawę wyniku zmęczenia w skali EORTC-QLQ-C30 o 26,9 punktów w stosunku do wartości wyjściowej w porównaniu z placebo (16,9 vs 10,0 punktów; $p < 0,001$).¹⁰⁹

Ryc. 41. Zmiana wyniku FACIT-Fatigue (średnia \pm SE) względem wartości początkowych podczas leczenia ekulizumabem w badaniu SHEPHERD.¹⁰⁹



Podobnie, u pacjentów w grupie ekulizumabu w badaniu TRIUMPH raportowano znaczny wzrost (poprawę) wyniku FACIT-Fatigue o $6,4 \pm 1,2$ pkt od wartości wyjściowej do 26 tygodnia oraz o 10,4 punktów w porównaniu do grupy placebo w 26 tygodniu.²⁷ Zmiana o ≥ 3 punktów oznacza różnicę istotną klinicznie.¹¹⁰ Poprawa zmęczenia była natychmiastowa, z poprawą raportowaną w 1 tygodniu po infuzji ekulizumabu. Dla porównania, u pacjentów w grupie placebo, w tym samym okresie, odnotowano spadek średniego wyniku FACIT-Fatigue o $4,0 \pm 1,7$ punktów (Ryc. 42). Różnica między grupami ekulizumabu i placebo była istotna statystycznie, równa 10,4 punktów i na podstawie mieszanego modelu analizy kowariancji - na korzyść ekulizumabu ($p < 0,001$, $f = 20,75$). Poprawa w grupie ekulizumabu nastąpiła bez całkowitego ustąpienia anemii, co wskazuje na hemolizę jako dodatkową przyczynę obniżenia jakości życia pacjentów z PNH.²⁷

Ryc. 42. Zmiana wyniku FACIT-Fatigue (średnia ± SE) względem wartości początkowych podczas leczenia ekulizumabem w badaniu TRIUMPH.²⁷



Utrzymanie lub poprawa anemii przy znacznej redukcji transfuzji

U dużego odsetka pacjentów leczonych ekulizumabem (73%) obserwowane są utrzymanie lub poprawa anemii pomimo zmniejszenia konieczności transfuzji w porównaniu z placebo ($p < 0,001$).²⁷ Ponadto, u pacjentów bez historii transfuzji, stosowanie ekulizumabu powoduje znaczną redukcję hemolizy (redukcja LDH od 1 603 j/l do 380 j/l; $p < 0,001$), poprawę poziomu hemoglobiny (od 9,0 g/dl do 11 g/dl; $p = 0,009$), oraz zmniejszenie częstości zdarzeń TE od 7,85 do 0 zdarzeń na 100 pacjentolat ($p < 0,001$).¹¹¹

Znaczna poprawa ogólnej jakości życia

Jakość życia pacjentów z PNH mierzona za pomocą EORTC, uległa znacznej poprawie u pacjentów leczonych ekulizumabem porównaniu z placebo ($p < 0,001$). W szczególności, u pacjentów stosujących ekulizumab obserwowano poprawę przewlekłego bólu, zmęczenia i duszności.²⁷

Zmiany wyniku EORTC QLQ-C30 od początku do końca badania były istotnie statystycznie lepsze ($p < 0,05$) u pacjentów leczonych ekulizumabem porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniu TRIUMPH w zakresie ogólnego stanu zdrowia, wszystkich 5 skal funkcjonowania, 2/3 skal objawów i 3/6 pojedynczych pomiarów.²⁷

Znaczną poprawę zmęczenia wykazano także w EORTC QLQ- C30 w badaniu SHEPHERD. Po tygodniu leczenia raportowano znaczną poprawę, która utrzymywała się do 52 tygodnia ($p < 0,001$, analiza modelu mieszanego). Znaczącą poprawę wykazano pod względem ogólnego stanu zdrowia ($p < 0,001$), funkcjonowania pacjenta ($p < 0,001$), w 2 na 3 skale objawów (zmęczenie i ból, $p < 0,001$) oraz 3 na 6 pojedynczych pomiarów (duszność, utrata apetytu i bezsenność; $p < 0,001$).¹⁰⁹

Długoterminowe bezpieczeństwo

Ekulizumab był dobrze tolerowany przez pacjentów z PNH. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie była związana z przyjmowanym leczeniem. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska. Głównie obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infekcjami. Ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka, nudności, wymioty i bóle pleców były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia ekulizumabem.

Leczenie ekulizumabem może być związane z zagrażającymi życiu i śmiertelnymi zakażeniami meningokokowymi. W celu ograniczenia tego ryzyka, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS) został opracowany i pacjenci muszą być szczepieni szczepionką meningokokową co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki ekulizumabu.

Ekulizumab może również zwiększać ryzyko innych rodzajów ciężkich zakażeń. Dlatego dzieci powinny otrzymywać szczepionki przeciwko *Streptococcus pneumonia* i *Haemophilus influenza* typu b przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.

Podsumowując, ekulizumab jest przełomową innowacją dla pacjentów z PNH i spełnia poważne niezaspokojone potrzeby medyczne, ustanawiając nowy standard leczenia tej przewlekłej, zagrażającej życiu i wyniszczającej choroby. Dostępne dane kliniczne dla ekulizumabu są ograniczone pod względem metodologicznym, liczby pacjentów, klinicznych punktów końcowych i długości obserwacji, w związku z czym wyniki analizy klinicznej należy interpretować ostrożnie. Jednakże, PNH jest chorobą ultrarazadką, co w pełni uzasadnia zidentyfikowane ograniczenia.

8 Aneks

8.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

8.2 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
RCT		
1	TRIUMPH	Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. The complement inhibitor ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>N Engl J Med</i> . 2006 Sep 21;355(12):1233-43. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R, Richards SJ, Bessler M, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. Effect of ekulizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. <i>Br J Haematol</i> . 2010 May;149(3):414-25. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, Gianfaldoni G, Socié G, Browne P, Geller R, Rother RP, Muus P; TRIUMPH Study Investigators. Ekulizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. <i>Br J Haematol</i> . 2008 Jun;142(2):263-72.
Prospektywne badania niekontrolowane		
1	PILOT	Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP. Effect of ekulizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>N Engl J Med</i> . 2004 Feb 5;350(6):552-9. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, Mojcik CF, Rother RP.

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
		Sustained response and long-term safety of ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Blood</i> . 2005 Oct 1;106(7):2559-65.
2	SHEPHERD	<p>Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor ekulizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Blood</i>. 2008 Feb 15;111(4):1840-7.</p> <p>Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, Gianfaldoni G, Socié G, Browne P, Geller R, Rother RP, Muus P; TRIUMPH Study Investigators. Ekulizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. <i>Br J Haematol</i>. 2008 Jun;142(2):263-72.</p>
3	EXTENSION	<p>Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socié G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS. Effect of the complement inhibitor ekulizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Blood</i>. 2007 Dec 1;110(12):4123-8.</p> <p>Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, Khursigara G, Fu CL, Omine M, Browne P, Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor ekulizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Am J Hematol</i>. 2010 Aug;85(8):553-9.</p> <p>Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de Castro C, Socié G, Brodsky RA. Long-term safety and efficacy of sustained ekulizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. <i>Br J Haematol</i>. 2013 Jul;162(1):62-73.</p>
4	AEGIS	<p>Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Valentine ME, Khursigara G, Ozawa K, Omine M. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor ekulizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. <i>Int J Hematol</i>. 2011 Jan;93(1):36-46.</p> <p>Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Ozawa K, Omine M. Long-term efficacy and safety of ekulizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. <i>Int J Hematol</i>. 2013 Oct;98(4):406-16.</p>
5	Reiss 2014	Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Bedrosian CL, Ware RE. Efficacy and safety of ekulizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2014 Sep;61(9):1544-50.
6	Kim 2010	Kim JS, Lee JW, Kim BK, Lee JH, Chung J. The use of the complement inhibitor ekulizumab (Soliris®) for treating Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Korean J Hematol</i> . 2010 Dec;45(4):269-74.
Przeglądy systematyczne		
1	Martí-Carvajal 2014	Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Ekulizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2014 Oct 30;10:CD010340.
Raporty HTA		

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
1	AETSA 2011	Abdel-Kader Martín L, Castillo Muñoz MA, Alegre del Rey EJ, Muñoz Muñoz N, Muñoz Muñoz JA. Ekulizumab (Soliris®) Evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento y análisis económico de su uso para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. [Ekulizumab (Soliris®) Assessment of effectivity and safety of the drug and economic analysis of use in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria therapy] Seville: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA). AETSA 2011/5. 2011
2	CADTH 2008	Ho C, Spry C. Ekulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review of clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2008.
3	PTAC 2013	Technology Assessment Report No. 209. Preliminary Economic Analysis on eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). May 2013. https://www.pharmac.health.nz/assets/tar-209-eculizumab.pdf [dostęp 27.08.2015].
4	Connock 2008	Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Moore D. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of ekulizumab. Birmingham: University of Birmingham, Deczęśćment of Public Health and Epidemiology. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration Report; 69. 2008.
5	Sallerfors 2012	Sallerfors B, Franzén T, Jansson L, Kuric N, Olsson P, Sjögren P, Svanberg T, Widgren B, Sjövall H. Ekulizumab treatment in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum). HTA-rapport 2012:43. 2012

8.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to ekulizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Eur J Haematol.</i> 2013 Jan;90(1):16-24.	badanie retrospektywne
2	Helley D, de Latour RP, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Fauroux I, Matheron J, Duval A, Schved JF, Fischer AM, Socié G; French Society of Hematology. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving ekulizumab. <i>Haematologica.</i> 2010 Apr;95(4):574-81.	seria przypadków
3	Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, Hillmen P. Ekulizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. <i>Haematologica.</i> 2010 Apr;95(4):567-73.	seria przypadków
4	Höchsmann B, Leichtle R, von Zabern I, Kaiser S, Flegel WA, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment with ekulizumab is associated with a positive direct antiglobulin test. <i>Vox Sang.</i> 2012 Feb;102(2):159-66.	seria przypadków
5	Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. <i>Blood.</i> 2011 Jun 23;117(25):6786-92.	seria przypadków
6	Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, Pastrana M, Cabero M, Morillo D, Bautista G, Baños I, Monteserín C, Bravo P, Jaro E, Cedena T, Steegmann JL, Villegas A, Cabrera JR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr. <i>Eur J Haematol.</i> 2014 Oct;93(4):309-19.	seria przypadków
7	Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic variants in C5 and poor response to ekulizumab. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Feb 13;370(7):632-9.	niewłaściwe punkty końcowe
8	Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Cadena Castaneda D, Vieira-Martins P, Roncelin S, Rodriguez-Otero P, Plessier A, Sicre de Fontbrune F, Abbes S, Robin M, Socié G. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving ekulizumab. <i>Blood.</i> 2014 Dec 4. pii: blood-2014-03-560540. [Epub ahead of print]	niewłaściwe punkty końcowe
9	Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, Ricci P, Alfinito F, Camera A, Gianfaldoni G, Amendola A, Boschetti C, Di Bona E, Fratellanza G, Barbano F, Rodeghiero F, Zanella A, Iori AP, Selleri C, Luzzatto L, Rotoli B. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as	seria przypadków

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
	additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by ekulizumab. <i>Blood</i> . 2009 Apr 23;113(17):4094-100.	
10	Rondelli T, Risitano AM, Peffault de Latour R, Sica M, Peruzzi B, Ricci P, Barcellini W, Iori AP, Boschetti C, Valle V, Frémeaux-Bacchi V, De Angioletti M, Socie G, Luzzatto L, Notaro R. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to ekulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Haematologica</i> . 2014 Feb;99(2):262-6.	seria przypadków
11	Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with ekulizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. <i>Int J Hematol</i> . 2011 Jun;93(6):704-14.	badanie retrospektywne
12	Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. <i>Haematologica</i> . 2014 May;99(5):922-9.	Rejestr PNH– brak danych na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa ekulizumabu
13	Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, Zwicker J, Furie B, Manly D, Mackman N, Green R, Liebman HA. Ekulizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microchęścice formation. <i>Thromb Res</i> . 2012 Sep;130(3):361-8.	niewłaściwe punkty końcowe
Raporty HTA		
1	NHSC. Ekulizumab (Soliris) for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: horizon scanning technology briefing Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2006	podsumowanie technologii, ograniczone wyszukiwanie literatury
2	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Ekulizumab (Soliris®) for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 0509. 2009.	kryteria włączenia, źródła danych, strategie wyszukiwania, nie przedstawiono metod i stadiów selekcji badań

8.4 Krytyczna ocena badań

W Tab. 82 poniżej przedstawiono krytyczną ocenę jedyne go randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy (badanie TRIUMPH).

Tab. 82. Krytyczna ocena badania TRIUMPH.

Metoda badania					
Metodyka badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, równoległe, badanie kliniczne 3 fazy	34 ośrodki w USA, Kanadzie, Europie, Australii <u>Sponsor</u> Alexion Pharmaceuticals	dorośli pacjenci z PNH N=87 <u>Horyzont czasowy:</u> 26 tygodni	ECU, infuzje 600 mg co tydzień (± 2 dni) przez 4 tygodnie, tydzień później (± 2 dni) 900 mg, następnie dawka podtrzymująca 900 mg co 2 tygodnie (± 2 dni) do 26 tygodnia, N=43 PLA, infuzje 600 mg co tydzień (± 2 dni) przez 4 tygodnie, tydzień później (± 2 dni) 900 mg, następnie dawka podtrzymująca 900 mg co 2 tygodnie (± 2 dni) do 26 tygodnia, N=44	<ul style="list-style-type: none"> • stabilizacja poziomu hemoglobiny • liczba przetoczonych jednostek czerwonych krwinek • brak konieczności przeprowadzenia przetoczeń • czas do pierwszego przetoczenia podczas leczenia • hemoliza (pole powierzchni pod krzywą zależności LDH od czasu od wartości wyjściowych do 26 tygodnia) • zmiany poziomu dehydrogenazy mleczanowej • odsetek komórek krwi PNH typu III • zmiana zmęczenia (FACIT-Fatigue) • jakość życia (EORTC QLQ-C30) • obecność zakrzepicy • parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i immunogenność ekulizumabu • zdarzenia niepożądane (MedDRA) 	AOTMiT: IIA JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ≥ 18 r.ż., u których przeprowadzono ≥ 4 przetoczenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • odsetek erytrocytów PNH typu III $\geq 10\%$, liczba płytek krwi $\geq 100,000$ na mm^3 i poziom LDH $\geq 1,5 \times \text{GGN}$. • przetoczenia prowadzone u pacjentów z poziomem hemoglobiny ≤ 9 g/dl z objawami lub ≤ 7 g/dl z lub bez objawów kwalifikowały pacjenta do badania (transfuzja kwalifikująca) 			<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci otrzymujący przetoczenia ze średnim poziomem Hb powyżej 10,5 g/dl przed przetoczeniem w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania • pacjenci nie wymagający przetoczenia w czasie obserwacji (do 13 tygodni) • pacjenci, którzy otrzymali inny badany lek w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą • pacjenci, u których wystąpił niedobór dopełniacza, aktywne zakażenie bakteryjne, lub historia choroby menigokokowej oraz po przeszczepie szpiku kostnego 		
Komentarz					
-					

8.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.5	tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.10	tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.5	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2.1.1, 4.2.2.1	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1.1, 4.2.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	4.3, 4.4	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	8.2	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.1,8.3	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1.1, 4.2.2.1	tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.1.3, 4.2.2.2	tak

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1.1, 4.2.1.2, 4.2.2.1	tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.1.4, 4.2.2.3	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1.1, 4.2.2.1	tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.1.5, 4.2.2.4	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.1.6, 4.2.2.5	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1.1, 4.2.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	4.3, 4.4	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	4.4	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	4.3, 4.4	tak
9	Czy analiza kliniczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	17
Tab. 2. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem zgodnie z opiniami polskich ekspertów klinicznych.....	21
Tab. 3. Częstość występowania klinicznych objawów PNH.....	22
Tab. 4. Współczynniki umieralności dla pacjentów z PNH 5 i 10 lat od diagnozy.....	24
Tab. 5. Rekomendacje agencji HTA.....	33
Tab. 6. Zalecenia dawkowania ekulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH o masie ciała poniżej 40 kg zatwierdzone przez EMA.....	41
Tab. 7. Działania niepożądane odnotowane u 302 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących PNH i aHUS oraz po dopuszczeniu do obrotu.....	42
Tab. 8. Status finansowania leków powszechnie stosowanych w terapii wspomagającej pacjentów z PNH w Polsce.....	45
Tab. 9. Koszty procedur przetoczeń krwi.....	46
Tab. 10. Ceny leków powszechnie stosowanych jako terapia wspomagająca u pacjentów z PNH w Polsce.....	47
Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących stosowania ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w systemie bazy <i>Cochrane Library</i> ; dane na dzień 27.08.2015 r.....	54
Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań dotyczących stosowania ekulizumabu w napadowej nocnej hemoglobinurii w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 27.08.2015 r.....	55
Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań dotyczących stosowania ekulizumabu w napadowej nocnej hemoglobinurii w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.08.2015 r.....	55
Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań dotyczących stosowania ekulizumabu w napadowej nocnej hemoglobinurii w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 27.08.2015 r.....	56
Tab. 15. Metodyka badania TRIUMPH, część 1.....	62
Tab. 16. Metodyka badania TRIUMPH, część 2.....	63
Tab. 17. Ocena jakości badania TRIUMPH wg skali Jadad oraz podtypu badania wg wytycznych AOTMiT.....	63
Tab. 18. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu TRIUMPH.....	64
Tab. 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu TRIUMPH.....	65
Tab. 20. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniu TRIUMPH.....	66
Tab. 21. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania TRIUMPH.....	67
Tab. 22. Pacjenci, którzy ukończyli badanie.....	67
Tab. 23. Metodyka prospektywnych badań niekontrolowanych.....	69
Tab. 24. Kryteria włączenia i wykluczenia w prospektywnych badaniach niekontrolowanych.....	71
Tab. 25. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka pacjentów w prospektywnych badaniach niekontrolowanych.....	74
Tab. 26. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w prospektywnych badaniach niekontrolowanych.....	77
Tab. 27. Pacjenci, którzy nie ukończyli prospektywnych badań niekontrolowanych.....	78
Tab. 28. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów ze stabilnym poziomem hemoglobiny.....	80
Tab. 29. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana średniego poziomu hemoglobiny od rozpoczęcia badania do 26 tygodnia.....	81
Tab. 30. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom hemoglobiny w 26 tygodniu (WMD).....	81
Tab. 31. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana średniego poziomu wolnej hemoglobiny między stanem początkowym a 26 tygodniem.....	81

Tab. 32. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom wolnej hemoglobiny w 26 tygodniu (WMD).....	82
Tab. 33. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych przed oraz w trakcie leczenia.....	82
Tab. 34. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (WMD).....	83
Tab. 35. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Pole powierzchni pod krzywą zależności poziomu LDH od czasu od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.....	84
Tab. 36. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana poziomu LDH od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.....	85
Tab. 37. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Poziom dehydrogenazy mleczanowej w 26 tygodniu (WMD).....	85
Tab. 38. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.....	85
Tab. 39. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów, którzy nie wymagali przetoczeń.....	86
Tab. 40. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.....	88
Tab. 41. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.....	88
Tab. 42. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30.....	89
Tab. 43. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Wpływ 6-miesięcznego leczenia ekulizumabem na funkcjonowanie nerek.....	90
Tab. 44. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD: Poprawa.....	91
Tab. 45. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Brak zmiany.....	92
Tab. 46. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Pogorszenie.....	94
Tab. 47. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana zużycia tlenu azotu od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.....	95
Tab. 48. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana poziomu NT-proBNP od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.....	95
Tab. 49. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów z poziomem NT-proBNP ≥ 160 pg/ml.....	96
Tab. 50. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana ciśnienia krwi od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.....	96
Tab. 51. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana odsetka erytrocytów PNH typu III od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.....	96
Tab. 52. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek komórek krwi PNH typu III w 26 tygodniu (WMD).....	97
Tab. 53. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana liczby erytrocytów PNH od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.....	98
Tab. 54. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.....	98
Tab. 55. Analiza skuteczności. Hemoliza, część 1.....	100
Tab. 56. Analiza skuteczności. Hemoliza, część 2.....	101
Tab. 57. Analiza skuteczności. Częstość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych ekulizumabem.....	103
Tab. 58. Analiza skuteczności. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe podczas leczenia ekulizumabem w porównaniu z takim samym okresem przed rozpoczęciem leczenia.....	104
Tab. 59. Analiza skuteczności. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe u pacjentów otrzymujących wcześniej leki przeciwzakrzepowe.....	104
Tab. 60. Analiza skuteczności. Poziom hemoglobiny zmierzony w badaniach dla ekulizumabu w leczeniu PNH, część 1.....	106

Tab. 61. Analiza skuteczności. Poziom hemoglobiny zmierzony w badaniach dla ekulizumabu w leczeniu PNH, część 2.	106
Tab. 62. Analiza skuteczności. Konieczność przetoczeń, część 1.	108
Tab. 63. Analiza skuteczności. Konieczność przetoczeń, część 2.	109
Tab. 64. Analiza skuteczności. Wyniki kwestionariusza FACIT-Fatigue.	111
Tab. 65. Analiza skuteczności. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30.	112
Tab. 66. Analiza skuteczności. Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu AEGIS.	113
Tab. 67. Analiza skuteczności. Charakterystyka funkcjonowania nerek u pacjentów z PNH.	113
Tab. 68. Analiza skuteczności. Wpływ długotrwałego stosowania ekulizumabu na funkcje nerek.	115
Tab. 69. Analiza skuteczności. Duże zdarzenia kliniczne związane z nerkami przed i podczas leczenia ekulizumabem.	116
Tab. 70. Analiza skuteczności. Komórki krwi PNH.	117
Tab. 71. Analiza skuteczności. Hemoglobinuria.	118
Tab. 72. Analiza skuteczności. Leczenie ekulizumabem dzieci w wieku 11-17 lat z napadową nocną hemoglobinurią.	119
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	124
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (\geq 10% pacjentów w każdej grupie).	129
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane u dorosłych.	134
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u dorosłych.	136
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa. Zakażenia wśród dorosłych.	138
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane u dzieci.	138
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u dzieci.	139
Tab. 80. Metodyka włączonych opracowań wtórnych.	143
Tab. 81. Ocena jakości, wyniki i wnioski z włączonych badań wtórnych.	145
Tab. 82. Krytyczna ocena badania TRIUMPH.	166

Spis rycin

Ryc. 1. Kaskada dopełniacza i ekulizumab hamujący końcową fazę aktywacji dopełniacza.	19
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram wg QUOROM/PRISMA).	60
Ryc. 3. Pacjenci, którzy ukończyli badanie (RR).	67
Ryc. 4. Pacjenci, którzy ukończyli badanie (RD).	67
Ryc. 5. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów ze stabilnym poziomem hemoglobiny (RR).	80
Ryc. 6. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów ze stabilnym poziomem hemoglobiny (RD).	80
Ryc. 7. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom hemoglobiny w 26 tygodniu (WMD).	81
Ryc. 8. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom wolnej hemoglobiny w 26 tygodniu (WMD).	82
Ryc. 9. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Liczba przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (WMD).	83
Ryc. 10. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni poziom LDH od rozpoczęcia badania (tydzień 0) do 26 tygodnia w grupach ekulizumabu i placebo.	84
Ryc. 11. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Poziom dehydrogenazy mleczanowej w 26 tygodniu (WMD).	85
Ryc. 12. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (RR).	86
Ryc. 13. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (RD).	86
Ryc. 14. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów, którzy nie wymagali przetoczeń (RR).	86
Ryc. 15. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek pacjentów, którzy nie wymagali przetoczeń (RD).	86
Ryc. 16. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Krzywe Kaplana–Meiera dla czasu do pierwszego przetoczenia.	87
Ryc. 17. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.	88
Ryc. 18. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości wyjściowych do 26 tygodnia (WMD).	89
Ryc. 19. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Poprawa (RR).	91
Ryc. 20. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Poprawa (RD).	92
Ryc. 21. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Brak zmiany (RR).	93
Ryc. 22. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Brak zmiany (RD).	93
Ryc. 23. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Pogorszenie (RR).	94
Ryc. 24. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Zmiana stadium CKD. Pogorszenie (RD).	95
Ryc. 25. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Średni odsetek erytrocytów PNH typu III od wartości wyjściowych do 26 tygodnia.	97
Ryc. 26. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Odsetek komórek krwi PNH typu III w 26 tygodniu (WMD).	97
Ryc. 27. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności (RR).	98
Ryc. 28. Analiza skuteczności ECU vs PLA. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności (RD).	98
Ryc. 29. Analiza skuteczności. Długoterminowe przeżycie całkowite pacjentów leczonych ekulizumabem (badanie EXTENSION).	102
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR), część 1.	125
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD), część 1.	126
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RR), część 2.	127
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD), część 2.	128

Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (RR), część 1.....	130
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (RD), część 1.....	131
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (RR), część 2.....	132
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa ECU vs PLA. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (RD), część 2.....	133
Ryc. 38. Poziom LDH podczas leczenia ekulizumabem w poszczególnych badaniach klinicznych.	156
Ryc. 39. Długoterminowe przeżycie chorych leczonych ekulizumabem (metoda Kaplana-Meiera).	156
Ryc. 40. Przeżycie pacjentów leczonych ekulizumabem w porównaniu do zdrowej populacji osób dopasowanych pod względem płci i wieku (metoda Kaplana-Meiera).....	157
Ryc. 41. Zmiana wyniku FACIT-Fatigue (średnia \pm SE) względem wartości początkowych podczas leczenia ekulizumabem w badaniu SHEPHERD.....	158
Ryc. 42. Zmiana wyniku FACIT-Fatigue (średnia \pm SE) względem wartości początkowych podczas leczenia ekulizumabem w badaniu TRIUMPH.....	159

Piśmiennictwo

¹ Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de Castro C, Socié G, Brodsky RA. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(1):62-73.

² Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Guidelines_HTA_eng_MS_2906_2009.pdf [dostęp 27.08.2015].

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2012/Regulation_MoH_minimum_requirements_03042012_eng.pdf [dostęp 27.08.2015].

⁴ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Soliris. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf [dostęp 27.08.2015].

⁵ Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995 Nov 9;333(19):1253-8.

⁶ Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005 Dec 1;106(12):3699-709.

⁷ Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013 Jun 20;121(25):4985-96.

⁸ Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *J A M A* 2005 Apr 6;293(13):1653-62.

⁹ Weitz IC. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Thromb Hemost* 2011 Apr;37(3):315-21.

¹⁰ Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, Nelson KL, Chiurazzi PL, Buckley JT, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol* 2000 Sep;114(3):459-66.

¹¹ Thurman JM, Holers VM. The Central Role of the Alternative Complement Pathway in Human Disease. *The Journal of Immunology* 2006 Feb 1;176(3):1305-10.

- ¹² Heitlinger E. Learnings from over 25 years of PNH experience: The era of targeted complement inhibition. *Blood Reviews* 2013 Dec;27, Supplement 1(0):S1-S6.
- ¹³ Varela JC, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the age of therapeutic complement inhibition. *Expert Review of Clinical Immunology* 2013 Nov 1;9(11):1113-24.
- ¹⁴ Żupańska B, Spsychalska J, Pyl H, Mendek-Czajkowska E, Brojner E. Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylfosfatydiloinozytolowej (GPI). *Acta Haematologica Polonica* 2012 Jan 1.
- ¹⁵ Hill A, P.J.Platts, A.Smith, S.J.Richards, M.J.Cullen, Q.A.Hill, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood* 2006 Dec;108(11):985.
- ¹⁶ Eculizumab (Soliris®) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Budget Impact Analysis. Warsaw, August 2015.
- ¹⁷ Lee J, Jang J, Kim J, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol* 2013 Jun;97(6):749-57.
- ¹⁸ Kim JS, Jang JH, Lee JW, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Renal Impairment Is A Risk Factor For Early Mortality In Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Haematologica* 96[s2], 112. 2011.
- ¹⁹ Schrezenmeier H, Muus P, Soci G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *Haematologica* 2014 Jan 31.
- ²⁰ Hill A, RP Rother, X Wang, SM Morris, K Quinn-Senger, SJ Richards, et al. Effect of ekulizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dypnoea, and measures of pulmonary hypertensino in patients with paroxysmal nocturnal haemolglobinuria. *Br J Haematol* 2010 May 1;149(3):414-25.
- ²¹ Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor ekulizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007 Dec 1;110(12):4123-8.
- ²² Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Rother R, Khursigara G, et al. Long-Term Effect of the Complement Inhibitor Ekulizumab on Kidney Function in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010 Aug 1;85(8):553-9.
- ²³ Gerard Socie, Petra Muus, Hubert Schrezenmeier, Britta Höchsmann, Jaroslaw P.Maciejewski, Ilene Ceil Weitz, et al. Terminal Complement Inhibitor Ekulizumab Improves Complement-Mediated Platelet Consumption and Thrombocytopenia in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* 114. 1-12-2009.
- ²⁴ Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, Garc+;a Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J* 2013 Mar 1;43(3):298-307.

- ²⁵ de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008 Oct 15;112(8):3099-106.
- ²⁶ Hill A, Reid SA, Rother RP, Gladwin MT, Collinson PO, Gaze DC, et al. High Definition Contrast-Enhanced MR Imaging in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Suggests a High Frequency of Subclinical Thrombosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006;108.
- ²⁷ Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006 Sep 21;355(12):1233-43.
- ²⁸ Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of ekulizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004 Feb 5;350(6):552-9.
- ²⁹ Meyers G, Weitz I, Lamy T, Cahn JY, Kroon HA, Severino B, et al. Disease-Related Symptoms Reported across a Broad Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *ASH Annual Meeting Abstracts* 110[11], 3683. 11-16-2007.
- ³⁰ Lee JW, Jang JH, Lee JH, Yoon SS, Kim JS, Kim YK, et al. High Prevalence And Mortality Associated With Thromboembolism In Asian Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Haematologica* 95(s2), Abstract 0505. 2010.
- ³¹ Kim JS, Lee JW, Yoon SS, Lee JH, Jo DY, Jang JH, et al. Association Between Elevated Hemolysis at Diagnosis and Early Mortality and Risk of Thrombosis In Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients with Cytopenia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 116[21]. 2010.
- ³² Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Uncontrolled Complement Activation and the Resulting Chronic Hemolysis As Measured by LDH Serum Level At Diagnosis As Predictor of Thrombotic Complications and Mortality in a Large Cohort of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 118. 2011.
- ³³ Lee JW, Jang JH, Kim JS, Lee JH, Jo DY, Kim YK, et al. Clinical Signs and Symptoms In Non-Transfused Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria From a Korean Prospective PNH Registry. *Blood* 2013 Nov 15;122(21):3720.
- ³⁴ Kelly R, Hill A, Arnonld LM, Brooksbank GL, Richards S, Cullen M, et al. Long Term Treatment with Ekulizumab In Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Sustained Efficacy and Improved Survival. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6786-92.
- ³⁵ De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002 Oct;87(10):1095-108.
- ³⁶ Socie G, Mary JY, de Gramont A., Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996 Aug 31;348(9027):573-7.

- ³⁷ Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004 May;83(3):193-207.
- ³⁸ Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor ekulizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *Int J Hematol* 2011 Jan 12;93(1):36-46.
- ³⁹ Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004 Feb 26;350(9):886-95.
- ⁴⁰ Hill A, X Wang, RJ Sapsford, RP Rother, AL Farrell, PG Dip, et al. Nitric Oxide Consumption and Pulmonary Hypertension in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood (ASH Annual Meeting)*. 2005.
- ⁴¹ Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *British Journal of Haematology* 2012;(Online publication ahead of print).
- ⁴² Weitz IC, Ghods M, Rochanda L, Prazavi P, Zwicker J, Furie B, et al. Ekulizumab Therapy Results in Rapid and Sustained Decreases in Markers of Thrombin Generation and Inflammation in Patients with PNH. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 112[11]. 11-16-2008.
- ⁴³ Helley D, de Latour RP, Porcher R, Arrais C, Fauroux I, Matheron J, et al. Ekulizumab inhibits clot generation and endothelial dysfunction in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Haematologica* 2010 Apr 1;95(4):574-81.
- ⁴⁴ Muus P, Risitano A, Castro-Malaspina H, Jones C, Fuller S, Socie G. Clinical impact of unregulated terminal complement activity in never-transfused patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 114[22]. 11-20-2009.
- ⁴⁵ Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M, et al. Ekulizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report of All 153 Patients Treated in the UK. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 Nov 16;120(21):3472.
- ⁴⁶ Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 Jun;67(6):2089-100.
- ⁴⁷ Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006 May;17(5):1444-52.
- ⁴⁸ Hemmelgarn BR MBL. RElation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2010 Feb 3;303(5):423-9.
- ⁴⁹ Suzukawa K, Ninomiya H, Mitsuhashi S, Anno I, Nagasawa T, Abe T. Demonstration of the deposition of hemosiderin in the kidneys of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by magnetic resonance imaging. *Intern Med* 1993 Sep;32(9):686-90.

- ⁵⁰ Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins DE, Jr. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1981 Jan;57(1):83-9.
- ⁵¹ Nath KA, Vercellotti GM, Grande JP, Miyoshi H, Paya CV, Manivel JC, et al. Heme protein-induced chronic renal inflammation: suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Int* 2001 Jan;59(1):106-17.
- ⁵² May ME, May EE, Parmley RT, Spicer SS, Buse MG. Renal impairment in experimental hemochromatosis in rats. *Horm Metab Res* 1983 Apr;15(4):194-6.
- ⁵³ Zachee P, Henckens M, Van DB, Boogaerts MA, Rigauts H, Verberckmoes RK. Chronic renal failure due to renal hemosiderosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol* 1993 Jan;39(1):28-31.
- ⁵⁴ Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P, Anglade MC, Rochant H, Vasile N. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995 Jun 1;85(11):3283-8.
- ⁵⁵ Rimola J, Martin J, Puig J, Darnell A, Massuet A. The kidney in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: MRI findings. *Br J Radiol* 2004 Nov;77(923):953-6.
- ⁵⁶ Hakim F, Childs R, Balow J, Cowan K, Zujewski J, Gress R. Development of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria after chemotherapy. *Blood* 1996 Dec 15;88(12):4725-6.
- ⁵⁷ Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato GJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 2006 Jul 19;296(3):310-8.
- ⁵⁸ Lee JW, Jang JH, Lee JH, Yoon SS, Kim JS, Kim YK, et al. Clinical Symptoms of Hemolysis Are Predictive of Disease Burden And Mortality In Asian Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Haematologica* 95(s2), Abstract 0506. 2010.
- ⁵⁹ Muus P, Szer J, Schrezenmeier H, Brodsky RA, Bessler M, Socie G, et al. Evaluation of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Disease Burden: The Patient's Perspective. A Report From the International PNH Registry. *ASH Annual Meeting Abstracts* 116[21], 1525. 11-19-2010.
- ⁶⁰ Adams T, Fleischer D, Marino G, Rusnock E, Li L. Gastrointestinal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: first report of electron microscopic findings. *Dig Dis Sci* 2002 Jan;47(1):58-64.
- ⁶¹ Blum SF, Gardner FH. Intestinal infarction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1966;274:1137-8.
- ⁶² Doukas MA, DiLorenzo PE, Mohler DN. Intestinal infarction caused by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1984 Jan;16(1):75-81.
- ⁶³ Block T, Nilsson TK, Bjorck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(3):242-8.
- ⁶⁴ Tejada J, Hernandez-Echebarria L, Sandoval V, Mostaza JL. [Cerebral ischemia as first manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Neurologia* 2007 Sep;22(7):471-4.
- ⁶⁵ Dolezel Z, Dostalkova D, Blatny J, Starha J, Gerykova H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a girl with hemolysis and "hematuria". *Pediatr Nephrol* 2004 Oct;19(10):1177-9.

- ⁶⁶ Vellenga E, Mulder NH, Gips CH, Krom RA. Vascular problems in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A report of two cases. *Blut* 1982 Oct;45(4):261-5.
- ⁶⁷ Forman K, Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A clinicopathological study of 26 cases. *Acta Haematol* 1984;71(4):217-26.
- ⁶⁸ Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, et al. Zmęczenie and impaired quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is associated with hemolysis, but not with anemia. *Haematologica* 2010 Jun;95(S2):430.
- ⁶⁹ Hill A, Muus P, Duhrsen U, Socie G, Risitano A, De Paz R, et al. Improvement in zmęczenie with ekulizumab treatment of patients with PNH occurs independent of Zmianas in anemia. *Haematologica* 93[S1], 358. 1-7-2008.
- ⁷⁰ Bossola M, Luciani G, Tazza L. Zmęczenie and its correlates in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2009;28(3):245-52.
- ⁷¹ Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and zmęczenie. *Ann N Y Acad Sci* 2012 Jul 1;1261:88-96.
- ⁷² U.S. Food and Drug Administration (FDA). Soliris Approval. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> [accessed 14.10.2015].
- ⁷³ PNH National Service. Indications for Treatment with Eculizumab. NHS England 2015. <http://www.pnhleeds.co.uk/professionals/indication-for-treatment-with-eculizumab/> [dostęp 27.08.2015].
- ⁷⁴ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Guideline. 2015. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@view/html/index.html> [dostęp 27.08.2015].
- ⁷⁵ Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-9.
- ⁷⁶ Australian Government. Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. 2010 Dec.
- ⁷⁷ National Horizon Scanning Centre. Eculizumab (Soliris) for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Horizon Scanning Technology Briefing. 2006 Dec.
- ⁷⁸ Brodsky RA. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):855-6.
- ⁷⁹ Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, Willemze R, Terriou L, Tichelli A, Mohty M, de Guibert S, Marsh JC, Passweg J, Yves Mary J, Socié G. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012 Nov;97(11):1666-73.
- ⁸⁰ Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, Tagliaferri E, Di Bartolomeo E, Iori AP, Rambaldi A, Angelucci E, Spagnoli A, Papineschi F, Tamiazzo S, Di Nicola M, Di Bartolomeo P. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a

retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):983-8.

⁸¹ Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Review). *The Cochrane Library* 2014;10.

⁸² Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Technology Assessment Report No. 209. Preliminary Economic Analysis on eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). <http://www.pharmac.health.nz/assets/tar-209-eculizumab.pdf> [dostęp 27.08.2015].

⁸³ Scheinberg P, Marte M, Nunez O, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7):1075-80.

⁸⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [dostęp 27.08.2015].

⁸⁵ NHS England. <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/b05-parox-haem-serv.pdf> [dostęp 27.08.2015].

⁸⁶ Scottish Medicines Consortium. SMC Advise for Eculizumab. https://www.scottishmedicines.org.uk/files//advice/eculizumab_Soliris_FINAL_AMENDED_11_July_2011_for_website.pdf [dostęp 27.08.2015].

⁸⁷ Scottish Medicines Consortium. SMC Advise for Eculizumab. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eculizumab_Soliris_Non_Submission_FINAL_August_2013_for_website.pdf [dostęp 27.08.2015].

⁸⁸ All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Eculizumab (Soliris®) – Advice No: 0509 – April 2009. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/117> [dostęp 27.08.2015].

⁸⁹ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Statement of Advice. Reference No. 2007 – 2013. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2007> [dostęp 27.08.2015].

⁹⁰ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/> [dostęp 27.08.2015].

⁹¹ Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). <http://www.sbu.se/sv/> [dostęp 27.08.2015].

⁹² CEDAC final recommendation for Eculizumab. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf [dostęp 27.08.2015]

⁹³ Recommendation of Transparency Committee. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf [dostęp 27.08.2015]

⁹⁴ Pharmaceutical Benefits Scheme listing of eculizumab (Soliris®) for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). <http://www.pbs.gov.au/info/news/2014/09/pbs-listing-of-eculizumab> [dostęp 27.08.2015].

⁹⁵ Life Saving Drugs Programme (LSDP). Eculizumab (Soliris®) for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH). <http://www.health.gov.au/LSDP#Eculizumab> [dostęp 14.10.2015 r.].

⁹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. [dostęp 27.08.2015].

⁹⁷ NFZ. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

⁹⁸ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

⁹⁹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

¹⁰⁰ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

¹⁰¹ Tuttle KR. Albuminuria reduction: the holy grail for kidney protection. *Kidney Int*. 2007 Oct;72(7):785-6.

¹⁰² FACIT Fatigue Scale (Version 4). <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires> [dostęp 27.08.2015].

¹⁰³ EORTC QLQ-C30. http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf [dostęp 27.08.2015].

¹⁰⁴ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://urpl.gov.pl/> [dostęp 27.08.2015].

¹⁰⁵ European Medicines Agency (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000791/WC500054210.pdf [dostęp 27.08.2015].

¹⁰⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp 27.08.2015].

¹⁰⁷ U.S. Food and Drug Administration (FDA). The Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm217725.pdf> [dostęp 27.08.2015].

¹⁰⁸ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report. EMA/CHMP/204109/2015. 26 February 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500186127.pdf [dostęp 27.08.2015].

¹⁰⁹ Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. Multicenter phase

3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):1840-7.

¹¹⁰ Cella D, Nowinski CJ. Measuring quality of life in chronic illness: the functional assessment of chronic illness therapy measurement system. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002 Dec;83(12 Suppl 2):S10-7.

¹¹¹ Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, Ricci P, Alfinito F, Camera A, Gianfaldoni G, Amendola A, Boschetti C, Di Bona E, Fratellanza G, Barbano F, Rodeghiero F, Zanella A, Iori AP, Selleri C, Luzzatto L, Rotoli B. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):4094-100.