



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Soliris (ekulizumab)**  
we wskazaniu:  
**zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.55.2020

Data ukończenia: 10.06.2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alexion Europe SAS).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Alexion Europe SAS) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Alexion Europe SAS.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

## Wykaz skrótów

<b>ACHR</b>	Przeciwciało przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (ang. acetylcholine receptor)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>aHUS</b>	Atypowy zespół hemolityczno–mocznicowy (ang. atypical hemolytic uremic syndrome)
<b>AQP4</b>	Akwaporyna 4 (ang. aquaporin-4)
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita
<b>CT</b>	Terapia konwencjonalna
<b>EC</b>	Ekulizumab
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
<b>gMG</b>	Uogólniona miastenia rzekomoporaźna (ang. generalized myasthenia gravis)
<b>GvHD</b>	przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
<b>HR</b>	Ryzyko względne (ang. hazard ratio)
<b>HSCT</b>	Przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. haemopoietic stem cell transplantation)
<b>HUS</b>	Zespół hemolityczno–mocznicowy (ang. atypical hemolytic uremic syndrome)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ISM</b>	Leki immunosupresyjne
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NMOSD</b>	Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorder)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>PNH</b>	Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)
<b>PTF</b>	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
<b>RPA</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>TA-TMA</b>	Mikroangiopatia zakrzepowa związana z HSCT (ang. transplant-associated thrombotic microangiopathy)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373, z późn. zm.)
<b>TMA</b>	Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy)
<b>TPE</b>	Wymiana plazmy
<b>TTP</b>	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny .....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	13
2.3. Oceniana technologia .....	14
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>15</b>
3.1. Przegląd Agencji.....	15
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	15
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	17
3.2. Dodatkowe informacje.....	23
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>24</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>25</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>30</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>31</b>
<b>8. Piśmiennictwo.....</b>	<b>32</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>33</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	33

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 19.05.2020 r., znak PLD.4530.970.2020.2.AB (data wpływu do Agencji 19.05.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- *Pacjent z chłoniakiem z komórek płaszczka, rozpoznany w lutym 2018 w stadium IV. Wobec nawrotowego charakteru chłoniaka, po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdecydowano o konsolidacji za pomocą przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. Dobrano dawcę niespokrewnionego. Procedurę wykonano w styczniu 2020. Przebieg potransplantacyjny powikłany. Rozpoznano zespół hemolityczno-mocznicowy.*
- *Przebieg leczenia: Sterydy, przetaczanie osocza – nie uzyskano poprawy.*
- *Wobec wyczerpania dostępnych możliwości terapeutycznych, zdecydowano o zastosowaniu eculizumabu.*
- *Pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3).*

Ponadto pismem z dnia 01.06.2020 r., znak PLD.4530.970.2020.4.AB, na prośbę Agencji, Ministerstwo Zdrowia doprecyzowało zlecenie PLD.4530.970.2020.2.AB z dnia 19.05.2020 r. dot. leku Soliris:

1. *Całość: obraz i stan kliniczny oraz wyniki badań laboratoryjnych pozwoliły na rozpoznanie zespołu hemolityczno-mocznicowego, co zostało uprawdopodobnione przez obniżony poziom dopełniacza C3, C4, wysoki poziom czynnika von Willebrandta (antygen i aktywność).*
2. *Leczenie eculizumabem nie mogło być podane w ramach programu lekowego: B.95. LECZENIE ATYPOWEGO ZESPOŁU HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWEGO (aHUS) (ICD-10 D 59.3) ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia pacjenta do programu lekowego:*
  - *punktu 3 - pacjent nie był kwalifikowany do przeszczepienia nerki ze względu na ciężki stan ogólny i wtórną przyczynę niewydolności nerek, potencjalnie odwracalną,*
  - *punktu 4 - nie dysponowano wynikami badań a i b*
3. *Pacjent w wieku 57 lat.*
4. *Pacjent z chłoniakiem z komórek płaszczka, rozpoznany w lutym 2018 w stadium IV. Wobec nawrotowego charakteru chłoniaka, po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdecydowano o konsolidacji za pomocą przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. Dobrano dawcę niespokrewnionego, zgodnego HLA 9/10, CMV IgG+. Procedurę wykonano w dniu 08.01.2020.*

*Przebieg potransplantacyjny był powikłany:*

- *brakiem odnowy w zakresie płytek, co wyrażało się małopłytkowością- poziom płytek < 50 tys./ul, pacjent wymagał wielokrotnych przetoczeń preparatów płytkowych. Odnowa w zakresie granulocytów i hemoglobiny do +30 doby po transplantacji była prawidłowa, poza zjawiskiem zespołu pasażerujących limfocytów, które wystąpiło w +8 dobie i wiązało się z gwałtownie narastającą hemolizą powstrzymaną rituximabem oraz sterydami,*
- *niedokrwistością hemolityczną, która ponownie pojawiła się po 30 dobie (10.02.2020) i wyrażała się skonsumowaną haptoglobiną, podwyższoną bilirubiną wolną i obniżającą się hemoglobina,*
- *krwistą biegunką trwającą wiele tygodni,*
- *narastającą niewydolnością nerek, pacjent wymagał dializ nerkowych (CVVHDF) 12 i 19.03.2020,*

- objawami neurologicznymi: splątanie, napady drgawkowe,
- niewydolnością wątroby, wymagająca dializ w systemie MARS- w dniach 4, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 18, 20, 23, 26 lutego oraz 4 marca 2020 r.
- niewydolnością oddechową wymagająca początkowo oddechu wspomaganego, a następnie wentylacji mechanicznej.

Całość obrazu klinicznego oraz badań laboratoryjnych pozwoliły na rozpoznanie mikroangiopatii zakrzepowej/zespołu hemolityczno-mocznicowego.

### Problem zdrowotny

**Mikroangiopatia zakrzepowa** (thrombotic microangiopathy, TMA) jest terminem histopatologicznym opisującym zróżnicowaną grupę chorób, które ujawniają się zmianami hematologicznymi w postaci niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości oraz uszkodzeniem narządowym o charakterze zmian zakrzepowych w różnych narządach. TMA występuje w dużej grupie chorób i może mieć różne podłoże patofizjologiczne.

Zalicza się do nich wrodzoną i nabytą postać zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) związaną z brakiem lub niską aktywnością ADAMTS13, STEC-HUS, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) związany z zaburzeniami układu dopełniacza czy HUS wywołany rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami witaminy B12 lub mutacjami genów białek układu krzepnięcia. Każda z wymienionych wyżej chorób ma odmienną patofizjologię, która warunkuje jej odrębne leczenie. Zmiany o charakterze TMA obserwowane są ponadto u chorych z innymi infekcjami, u kobiet w ciąży lub w połogu, w chorobach autoimmunologicznych, w nadciśnieniu złośliwym, w nowotworach oraz jako powikłanie przeszczepienia narządu unaczynionego lub szpiku.

### Efektywność kliniczna i praktyczna

#### Jan 2019

Retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w MD Anderson Cancer Center, USA, którego celem była ocena skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu do konwencjonalnej terapii u pacjentów z zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym HSCT. W badaniu wzięło udział 20 pacjentów, u których między sierpniem 2011 r. a wrześniem 2016 r. zdiagnozowano TA-TMA. Pacjentów podzielono na 2 grupy: 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy sierpniem 2011 a majem 2015 leczonych konwencjonalną terapią (leki immunosupresyjne, wymiana plazmy i / lub inne środki wspomagające) i 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy styczniem 2013 a wrześniem 2016 leczonych ekulizumabem. Żaden z pacjentów w grupie stosującej konwencjonalną terapię nie uzyskał odpowiedzi hematologicznej lub całkowitej. W grupie pacjentów leczonych ekulizumabu siedmiu pacjentów uzyskało odpowiedź hematologiczną, jeden pacjent osiągnął całkowitą odpowiedź. Całkowite przeżycie w kohorcie ekulizumabu wyniosło 60%, w kohorcie pacjentów leczonych konwencjonalną terapią 30%. U większości pacjentów, u których kontynuowano podawanie takrolimusu był on zastępowany syrolimusem w celu zapobiegania GvHD. Autorzy badania stwierdzają, że leczenie ekulizumabem w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi daje lepsze wyniki niż konwencjonalna terapia w leczeniu TA-TMA po allogenicznym HSCT. Terapia ekulizumabem w szczególności wydaje się być korzystna w przypadku pacjentów, u których występuje TA-TMA wcześniej po HSCT, gdyż reguluje ona funkcje dopełniacza, a leczenie syrolimusem zapewnia odpowiednią kontrolę GvHD. Ze względu na małą liczebność próby i rzadkość tego powikłania konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia uzyskanych wyników. Autorzy nadmienią, iż uzyskane wyniki okazały się wystarczająco istotne na tyle, aby zmienić praktykę instytucjonalną w ośrodku, w którym było przeprowadzone badanie i włączyć zarówno ekulizumab, jak i syrolimus jako leczenie pierwszego rzutu TA-TMA po HSCT.

#### Rudoni 2018

W czasie, kiedy była przeprowadzana analiza sześciu pacjentów wciąż żyło (przeżycie całkowite 60%), mediana czasu obserwacji wynosiła 404 dni po HSCT (zakres: 179-1259). Zgon wystąpił u czterech pacjentów (śmiertelność 40%) po medianie 297 dni po HSCT (zakres: 35-571) z powodu zapalenia płuc (2 pacjentów), GvHD (1 pacjent) i nawrotu choroby pierwotnej (1 pacjent). Odpowiedź hematologiczną uzyskano u 7 pacjentów (70%), z których tylko 1 miał odpowiedź całkowitą oraz odzyskanie sprawności narządów (*ang. organ recovery*). Sześć pacjentów było zależnych od dializy (3 pacjentów żywych w czasie obserwacji oraz 3 zmarłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ekulizumabem i było zależnych od dializy w chwili śmierci).

#### Bohl 2017

Celem badania była ocena skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu do konwencjonalnej terapii (CT) (defibrotyd sam lub w połączeniu z plazmaferezą lub w połączeniu z plazmaferezą i rytuksymabem) u pacjentów

z zdiagnozowaną TA-TMA po allogenicznym HSCT. Pacjentów podzielono na 2 podgrupy: 24 pacjentów leczonych w latach 1997–2014, którzy otrzymali konwencjonalną terapię i 15 pacjentów leczonych ekulizumabem w latach 2014–2016. Oceniono 39 pacjentów (29 mężczyzn, 19 kobiet) u których zdiagnozowano TA-TMA. Wszyscy pacjenci przeszli allogeniczny HSCT z powodu nowotworu hematologicznego. W grupie CT ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 61% (n = 14, z 1 nieznaną odpowiedzią z powodu przedwczesnej śmierci). Zaobserwowano istotną różnicę między TA-TMA o niskim ryzyku i wysokim ryzyku, przy odsetku odpowiedzi odpowiednio 100% i 25% (P = 0,014). Wszyscy reagujący pacjenci na leczenie wykazywali objawy hematologiczne, takie jak małopłytkowość i / lub niedokrwistość. Dwoch pacjentów miało nawrót choroby, a u 1 pacjenta zaobserwowano chorobę z zajęciem wielu narządów. Mediana przeżycia w grupie CT wyniosła 9 tygodni. W grupie niskiego ryzyka zaobserwowano tendencję do poprawy przeżycia, przy czym całkowity czas przeżycia wynosił 14,3 tygodnia (95% przedział ufności [CI], 0,29 do 28,7) w porównaniu z 3,8 tygodnia (95% CI, 3,0 do 4,7) grupa wysokiego ryzyka (P = 0,086). W grupie pacjentów leczonych ekulizumabem (EC) ogólny odsetek odpowiedzi był wysoki, a 13 z 15 pacjentów (93%; 1 nieznaną odpowiedzią z powodu przedwczesnej śmierci) wykazało odpowiedź kliniczną. Odsetek odpowiedzi był wyższy w porównaniu do grupy CT (p = 0,009). Przeżycie po medianie okresu obserwacji wynoszące 30 tygodni było niskie (33%). W momencie oceny danych tylko 5 pacjentów pozostało przy życiu, u 1 z nich wystąpiła krańcowa choroba nerek pomimo odpowiedzi hematologicznej i wymagał dializy. Choć mediana przeżycia wyniosła 21 tygodni (95% CI, 4,5 do 37,4 tygodni) w grupie EC, w porównaniu do 9 tygodni w grupie CT (95% CI, 1,4 do 16,5 tygodnia), nie uzyskano znaczącej poprawy przeżycia (P = 0,482).

### **Wyniki bezpieczeństwa**

#### Jan 2019

Leczenie ekulizumabem było dobrze tolerowane, z wyjątkiem jednego przypadku ciężkiej wysypki skórnej, która wymagała odstawienia leku.

#### Rudni 2018

Leczenie ekulizumabem było dobrze tolerowane, z wyjątkiem jednego przypadku ciężkiej wysypki skórnej prowadzącej do odstawienia leku i zgonu pacjenta z powodu zapalenia płuc, obrzęku mózgu i uszkodzenia spowodowanego hipoperfuzją.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej**

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają wlewy i/lub wymiany osocza zarówno w leczeniu TMA jak i aHUS. Jest to aktualnie w Polsce świadczenie finansowane ze środków publicznych. Większość wytycznych podkreśla jednak, iż stosowanie plazmaferezy i wlewów osocza ma charakter wspomagający, gdyż nie usuwa przyczyny, jaką są defekty układu dopełniacza.

Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu aHUS rekomendowanym przez wszystkie wytyczne jest ekulizumab. Obecnie leczenie ekulizumabem u pacjentów z aHUS jest finansowane w ramach programu lekowego: B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”.

Pacjent, którego dotyczy zlecenie był leczony przetaczaniem osocza i sterydami, jednakże nie uzyskano poprawy. Wnioskowane leczenie ekulizumabem nie mogło być zastosowane w ramach istniejącego programu lekowego: B.95. Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) u ww. pacjenta ze względu na brak wyników badań dot. trombocytopenii, hemolizy oraz wyników biopsji tkankowej potwierdzającej mikroangiopatię zakrzepową, a także braku kwalifikacji do przeszczepienia nerki (szczegółowe informacje w rozdziale 2. Problem decyzyjny). Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1 cyklu terapii ekulizumabem wynosi: [REDAKTOWANE] (brutto). Koszt ten jest [REDAKTOWANE] na podstawie Obwieszczenia MZ.

**Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 19.05.2020 r., znak PLD.4530.970.2020.2.AB (data wpływu do Agencji 19.05.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- *Pacjent z chłoniakiem z komórek płaszczą, rozpoznany w lutym 2018 w stadium IV. Wobec nawrotowego charakteru chłoniaka, po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdecydowano o konsolidacji za pomocą przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. Dobrano dawcę niespokrewnionego. Procedurę wykonano w styczniu 2020. Przebieg potransplantacyjny powikłany. Rozpoznano zespół hemolityczno-mocznicowy.*
- *Przebieg leczenia: Sterydy, przetaczanie osocza – nie uzyskano poprawy.*
- *Wobec wyczerpania dostępnych możliwości terapeutycznych, zdecydowano o zastosowaniu eculizumabu.*
- *Pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3).*

Ponadto pismem z dnia 01.06.2020 r., znak PLD.4530.970.2020.4.AB, na prośbę Agencji, Ministerstwo Zdrowia doprecyzowało zlecenie PLD.4530.970.2020.2.AB z dnia 19.05.2020 r. dot. leku Soliris:

5. *Całość: obraz i stan kliniczny oraz wyniki badań laboratoryjnych pozwoliły na rozpoznanie zespołu hemolityczno-mocznicowego, co zostało uprawdopodobnione przez **obniżony poziom dopełniacza C3, C4**, wysoki poziom czynnika von Willebrandta (antygen i aktywność).*
6. *Leczenie eculizumabem nie mogło być podane w ramach programu lekowego: B.95. LECZENIE ATYPOWEGO ZESPOŁU HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWEGO (aHUS) (ICD-10 D 59.3) ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia pacjenta do programu lekowego:*
  - *punktu 3 - pacjent nie był kwalifikowany do przeszczepienia nerki ze względu na ciężki stan ogólny i wtórną przyczynę niewydolności nerek, potencjalnie odwracalną,*
  - *punktu 4 - nie dysponowano wynikami badań a i b*
7. *Pacjent w wieku 57 lat.*
8. *Pacjent z chłoniakiem z komórek płaszczą, rozpoznany w lutym 2018 w stadium IV. Wobec nawrotowego charakteru chłoniaka, po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdecydowano o konsolidacji za pomocą przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. Dobrano dawcę niespokrewnionego, zgodnego HLA 9/10, CMV IgG+. Procedurę wykonano w dniu 08.01.2020.*

*Przebieg potransplantacyjny był powikłany:*

- *brakiem odnowy w zakresie płytek, co wyrażało się małopłytkowością- poziom płytek < 50 tys./ul, pacjent wymagał wielokrotnych przetoczeń preparatów płytkowych. Odnowa w zakresie granulocytów i hemoglobiny do +30 doby po transplantacji była prawidłowa, poza zjawiskiem zespołu pasażerujących limfocytów, które wystąpiło w +8 dobie i wiązało się z gwałtownie narastającą hemolizą powstrzymaną rituximabem oraz sterydami,*
- *niedokrwistością hemolityczną, która ponownie pojawiła się po 30 dobie (10.02.2020) i wyrażała się skonsumowaną haptoglobiną, podwyższoną bilirubiną wolną i obniżającą się hemoglobina,*
- *krwistą biegunką trwająca wiele tygodni,*
- *narastającą niewydolnością nerek, pacjent wymagał dializ nerkowych (CVVHDF) 12 i 19.03.2020,*
- *objawami neurologicznymi: splątanie, napady drgawkowe,*

- niewydolnością wątroby, wymagająca dializ w systemie MARS- w dniach 4, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 18, 20, 23, 26 lutego oraz 4 marca 2020 r.
- niewydolnością oddechową wymagająca początkowo oddechu wspomaganego, a następnie wentylacji mechanicznej.

Całość obrazu klinicznego oraz badań laboratoryjnych pozwoliły na rozpoznanie mikroangiopatii zakrzepowej/zespołu hemolityczno- mocznicowego.

Produkt leczniczy Soliris (ekulizumab) był dwukrotnie oceniany w Agencji w 2016 r.:

- w ramach programu lekowego: „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”<sup>1</sup>;
- w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)”<sup>2</sup>. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ww. technologii lekowej [SRP 117/2016], natomiast Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją ww. technologii lekowej [RPA<sup>3</sup> 69/2016].

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

**Mikroangiopatia zakrzepowa (thrombotic microangiopathy, TMA)** jest terminem histopatologicznym opisującym zróżnicowaną grupę chorób, które ujawniają się zmianami hematologicznymi w postaci niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości oraz uszkodzeniem narządowym o charakterze zmian zakrzepowych w różnych narządach. TMA występuje w dużej grupie chorób i może mieć różne podłoże patofizjologiczne.

Obecna patofizjologiczna klasyfikacja TMAs dzieli je na:

- pierwotne (wrodzone i nabyte)
- wtórne
- związane z zakażeniem.

Pierwotne wrodzone TMAs spowodowane są zasadniczo mutacjami w genach kodujących białka układu dopełniacza i ADAMTS13, a pierwotne nabyte obecnością autoprzeciwciał anti-H lub autoprzeciwciał przeciw ADAMTS13. Przyczyną pierwotnych TMAs może być również mutacja w genach dla kobalaminy C oraz w genie kodującym kinazę diacylglycerolu  $\epsilon$ .

Wtórne postaci TMAs rozwijają się w wyniku wielu schorzeń w tym np. ciężkiego nadciśnienia tętniczego, nowotworów, chorób autoimmunologicznych, kłębuszkowych zapaleń nerek, mogą wystąpić po transplantacji szpiku i po transplantacji narządów unaczynionych, mogą być skutkiem działania niektórych leków, a także mogą wystąpić w ciąży.

Związane z zakażeniem TMA to np. STEC-HUS<sup>4</sup> (shiga toxin–producing Escherichia coli-HUS), pneumococcal HUS, HIV associated HUS, TMA w przebiegu innych zakażeń (np. grypa AH1N1).

Źródło: PTF 2019

### Etiologia i patogenez

Przyczyny TMA są bardzo różnorodne i stanowią podstawę jej współczesnej klasyfikacji patofizjologicznej, która ukierunkowuje postępowanie terapeutyczne. Zalicza się do nich wrodzoną i nabytą postać **zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP)** związaną z brakiem lub niską aktywnością ADAMTS13, **atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS)** związany z zaburzeniami układu dopełniacza (mutacje genetyczne dotyczące białek drogi alternatywnej aktywacji dopełniacza lub nabyta obecność przeciwciał anti-H albo anti-I) czy **zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS)** wywołany rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami witaminy B12 lub mutacjami

<sup>1</sup> BIP 182/2016. Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), EAN 5909990643776, w ramach programu lekowego: Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)(ICD-10 D59.5) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4731-182-2016-zlc>

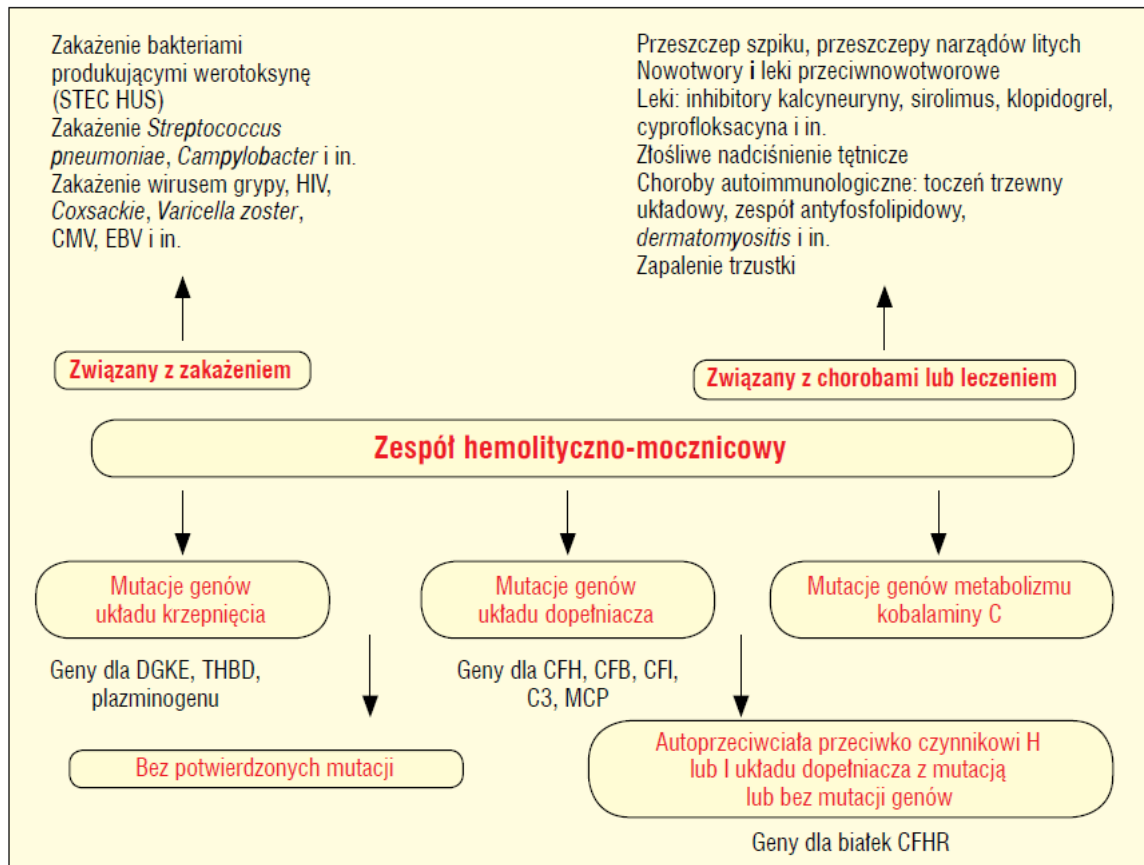
<sup>2</sup> BIP 183/2016. Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), EAN 5909990643776, w ramach programu lekowego: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4733-183-2016-zlc>

<sup>3</sup> SRP - Stanowisko Rady Przejrzystości, RPA - Rekomendacja Prezesa Agencji

<sup>4</sup> zespół hemolityczno-mocznicowy (**HUS**, hemolytic uremic syndrome)

genów białek układu krzepnięcia. Każda z wymienionych wyżej chorób ma odmienną patofizjologię, która warunkuje jej odrębne leczenie. Zmiany o charakterze TMA obserwowane są ponadto u chorych z innymi infekcjami, u kobiet w ciąży lub w porożu, w chorobach autoimmunologicznych, w nadciśnieniu złośliwym, w nowotworach oraz jako powikłanie przeszczepienia narządu unaczynionego lub szpiku.

Ostateczna diagnoza wymaga wykonania ukierunkowanych badań laboratoryjnych i ewentualnego potwierdzenia badaniami genetycznymi.



**Rycina 1. Choroby związane z występowaniem zespołu hemolityczno-mocznicowego.**

**HIV** (human immunodeficiency virus) - ludzki wirus niedoboru odporności; **CMV** (cytomegalovirus) - wirus cytomegalii; **EBV** (Epstein-Barr virus) - wirus Epsteina-Barr

Źródło: Żurowska 2019 (Stanowisko Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznicowego)

## Epidemiologia i rokowanie

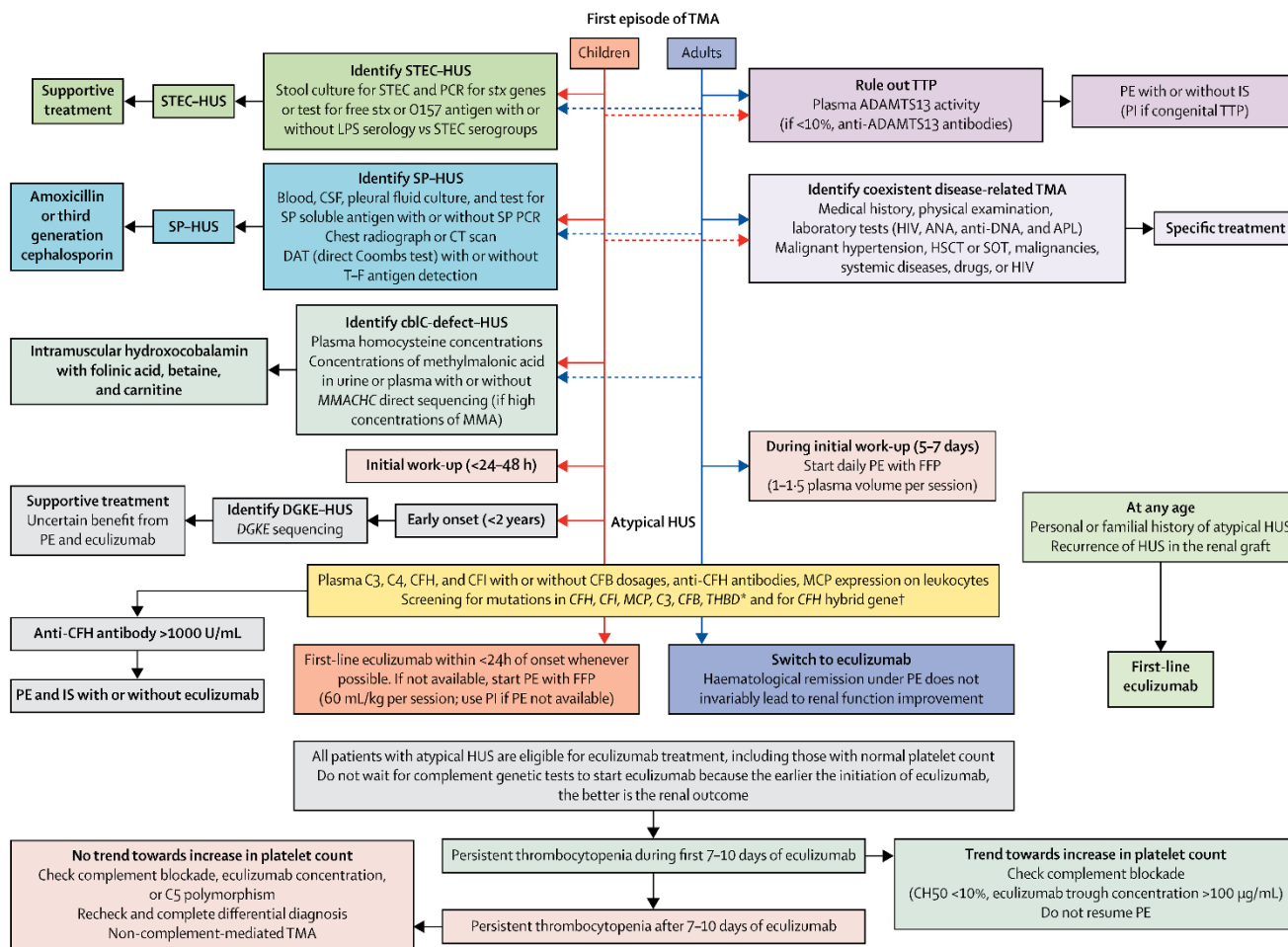
TMA po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (TA-TMA, transplant-associated thrombotic microangiopathy) opisywana jest w 10-40% przypadków allogenicznych transplantacji i związana jest z wysoką śmiertelnością od 21% do 75%. Wiele czynników przyczynia się do rozwoju TMA po transplantacji szpiku takich jak: CNI<sup>5</sup>, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), niezgodność w układzie HLA pomiędzy dawcą i biorcą, chemioterapia, radioterapia, zakażenia.

Źródło: PTF 2019

## Diagnostyka i leczenie

Leczenie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) jest uzależnione od jej patofizjologii. Sposób leczenia chorych z HUS oraz TTP jest zależny od patofizjologii powstania zespołu, która jest zróżnicowana, a w niektórych przypadkach wieloprzyczynowa.

<sup>5</sup> inhibitory kalcyneuryny (**CNI**, calcineurin inhibitors)



## Rycina 2. Diagnostyka i opcje leczenia HUS w zależności od wieku [Fakhouri 2017]

**HUS**=haemolytic uraemic syndrome. **TMA**=thrombotic microangiopathy. **STEC**=shiga toxin-producing *Escherichia coli*. **Stx**=shiga toxin. **LPS**=lipopolysaccharide. **SP**=*Streptococcus pneumoniae*. **CSF**=cerebrospinal fluid. **DAT**=direct anti-globulin test. **T-F**=Thomsen-Friedenreich. **cbIC**=cobalamin C. **MMA**=methylmalonic aciduria. **MMACHC**=methylmalonic aciduria (cbl deficiency) cblC type. **DGKE**=diacylglycerol kinase  $\epsilon$ . **PE**=plasma exchange. **TTP**=thrombotic thrombocytopenic purpura. **IS**=immunosuppressive treatment. **ADAMTS13**=a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats-13. **PI**=plasma infusion. **ANA**=antinuclear antibodies. **APL**=antiphospholipid antibodies. **HSCT**=haemopoietic stem cell transplantation. **SOT**=solid organ transplantation. **FFP**=fresh frozen plasma. **MCP**=membrane cofactor protein. **CH50**=total complement activity 50. **CFH**=complement factor H. **CFI**=complement factor I. **MCP**=membrane-cofactor protein. **C3**=component 3. **C4**=component 4. **THBD**=thrombomodulin.

Chorzy z TTP będą wymagali plazmaferezy i/lub powtarzanych wlewoń osocza, a w postaci nabytej dodatkowo stosowania steroidów oraz rytuksymabu. Chorzy z STEC-HUS wymagają jedynie leczenia objawowego - stosowanie antybiotyków oraz plazmaferezy czy osocza nie jest zalecane. Opisy pojedynczych przypadków oraz niewielkich serii chorych sugerują, że przeciwciała anti-C5 mogą mieć korzystny wpływ u pacjentów z neurologicznymi objawami STEC-HUS. Nie ma jednak randomizowanych, kontrolowanych badań dotyczących skuteczności ekulizumabu w STEC-HUS i obecnie leczenie to nie jest zalecane w tej grupie chorych. Chorzy z rozpoznaniem aHUS z podejrzeniem dysfunkcji układu dopełniacza wymagają niezwłocznego leczenia ekulizumabem. Jedynie w przypadku niedostępności leku terapię należy rozpocząć od zabiegów plazmaferezy. U chorych z aHUS wymagających przeszczepu nerki należy profilaktycznie podawać ekulizumab przed zabiegiem transplantacji oraz po nim. Nawroty aHUS w nerce przeszczepionej również leczy się ekulizumabem. Chorzy z genetycznymi zaburzeniami metabolizmu kobalaminy wymagają leczenia hydroksykobalaminą pozajelitowo lub donosowo oraz doustnego podawania betainy.

Źródło: Żurowska 2019 (Stanowisko Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznicowego)

Nie ma optymalnej terapii TMA po przeszczepieniu szpiku. Opisywano skuteczność ekulizumabu, brak jest jednak prospektywnych badań.

Źródło: PTF 2019

## **2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Soliris<sup>6</sup>]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria).</li> </ul> <p>Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atypowym zespołem hemolityczno–mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome).</li> </ul> <p>Soliris jest wskazany w leczeniu dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG, ang. generalized myasthenia gravis) u pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. acetylcholine receptor).</li> <li>Chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorder) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. aquaporin-4) w przypadku rzutowego przebiegu choroby.</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	Do podania dożylnego
<b>Rodzaj wniosku</b>	Pierwszorazowy
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	1 cykl leczenia
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	900 mg raz w tygodniu*
<b>Określenie ilości wnioskowanego leku</b>	3 fiołki 100** mg

\* komentarz Agencji – zgodnie z ChPL Soliris: „Schemat dawkowania w aHUS (...) u dorosłych pacjentów (w wieku  $\geq 18$  lat) obejmuje czterotygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego.

• Faza leczenia początkowego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut  $\pm$  10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie.

• Faza leczenia podtrzymującego: dawka 1200 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut  $\pm$  10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut  $\pm$  10 minut) co 14  $\pm$  2 dni.”

\*\* komentarz Agencji – zgodnie z ChPL Soliris: „jedna fiołka 30 ml zawiera 300 mg ekulizumabu”.

<sup>6</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris (data ostatniej aktualizacji przez EMA lub URPL, 08.04.2020 r.)  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ocenianej technologii w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowej / zespołu hemolityczno-mocznicowego u pacjentów po HSCT wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.06.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dorośli pacjenci z rozpoznaniem mikroangiopatii zakrzepowej / zespołu hemolityczno-mocznicowego, którzy byli poddani przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci pediatryczni z rozpoznaniem TMA / HUS</li> <li>pacjenci, u których wykonano przeszczepienie nerki</li> </ul>
Interwencja (I)	ekulizumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	bez ograniczeń	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych,</li> <li>badania kliniczne, w których uczestniczyło przynajmniej 10 pacjentów dorosłych</li> <li>w przypadku braku badań klinicznych dopuszczano możliwość uwzględnienia opisów przypadków.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania, w których nie da się wyodrębnić wyników dla populacji dorosłej.</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.</li> </ul>

TMA – mikroangiopatia zakrzepowa, HUS – zespół hemolityczno-mocznicowy

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- Jan 2019** – retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w MD Anderson Cancer Center, USA mające na celu ocenę skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu do konwencjonalnej terapii u pacjentów z zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym HSCT;
- Rudoni 2018** – jednośrodkowe retrospektywne badanie u pacjentów z diagnozą TA-TMA po allogenicznym HSCT mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii ekulizumabem;
- Bohl 2017** – retrospektywne, obserwacyjne badanie, mające na celu ocenę skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu do konwencjonalnej terapii u pacjentów z zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym HSCT.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Jan 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w MD Anderson Cancer Center, USA.</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu do konwencjonalnej terapii u pacjentów z zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym HSCT.</p> <p><u>Interwencja:</u> ekulizumab, 900 mg tygodniowo do czterech dawek, leczenie podtrzymujące 1200 mg podawane w 5 tygodniu, a następnie co 2 tygodnie. Pacjenci otrzymywali także profilaktykę meningokokową (lewofloksacynę).</p> <p><u>Komparator:</u> leki immunosupresyjne (ISM), wymiana plazmy (TPE) i / lub inne środki wspomagające. Środki leczenia wspomagającego obejmowały wsparcie transfuzji, leczenie aktywnych infekcji, leczenie GvHD, leki przeciwnadciśnieniowe i nerkową terapię zastępczą.</p> <p><u>Okres trwania badania:</u> sierpień 2011-wrzesień 2016</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana TA-TMA wg. kryteriów diagnostycznych zaproponowanych przez Cho i in*: - schistocyty we krwi obwodowej, -podwyższone LDH, -de novo lub postępującą małopłytkowość, -de novo lub postępującą niedokrwistość, -negatywne wyniki testu Coombsa, -zmniejszona haptoglobina</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Konwencjonalna terapia: 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy sierpień 2011 a majem 2015. Ekulizumab: 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy styczniem 2013 a wrześniem 2016</p>	<p>- odpowiedź hematologiczna zdefiniowana jako normalizacja LDH, zanik schistocytów i poprawa wymagań dotyczących transfuzji po 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii TA-TMA</p> <p>- poprawa zapotrzebowania na transfuzję oznaczająca, że pacjent wymaga mniejszej liczby transfuzji czerwonych krwinek (RBC) i płytek krwi, podanych 2 tygodnie po ostatnim dniu leczenia TA-TMA w porównaniu do 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia TA-TMA</p> <p>-całkowita odpowiedź zdefiniowana jako odpowiedź hematologiczna z poprawą stanu narządów (u pacjentów z całkowitym wyleczeniem uszkodzenia nerek, które mieści się w prawidłowym zakresie i pacjent nie wymaga już dializy)</p>
<p><b>Rudoni 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> jednoramienne badanie retrospektywne przeprowadzone w 1 ośrodku w Stanach Zjednoczonych</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ekulizumabem</p> <p><u>Interwencja:</u> ekulizumab</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> pacjenci po HSCT, u których zdiagnozowano TA-TMA w ośrodku pomiędzy 2013 a 2016 r. Mediana okresu obserwacji po HSCT: 404 dni (zakres: 179-1259)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> diagnoza TA-TMA po HSCT</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 10 pacjentów</p>	<p><u>Główny (pierwszorzędowy):</u> - skuteczność leczenia ekulizumabem (przeżycie całkowite, odpowiedź hematologiczna, odpowiedź całkowita)</p> <p><u>Pozostałe:</u> - bezpieczeństwo</p>
<p><b>Bohl 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w Ulm University Hospital, Niemcy</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu do konwencjonalnej terapii u pacjentów z zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym HSCT</p> <p><u>Interwencja:</u> ekulizumab, terapia indukcyjna 900 mg raz w tygodniu, aż do uzyskania odpowiedzi klinicznej, a następnie terapia podtrzymująca 1200 mg raz na dwa tygodnie</p> <p><u>Komparator:</u> defibrotyd (25 do 40 mg / kg) lub defibrotyd plus codzienna plazmafereza przez 10 do 14 dni, plazmafereza tyko lub terapia defibrotydem + plazmafereza + rytuksymab 375 mg / m<sup>2</sup> / tydzień przez 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Pacjenci leczeni ekulizumabem 2014-2016r., konwencjonalną terapią 1997-2016r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana TA-TMA wg. kryteriów diagnostycznych zaproponowanych przez Cho i in*: -podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej powyżej górnej granicy normy; -małopłytkowość de novo z liczbą płytek krwi &lt;50 × 10<sup>9</sup> / l lub ≥50% zmniejszeniem liczby płytek krwi; -niedokrwistość de novo z hemoglobina poniżej dolnej granicy normy lub wymagającą transfuzji; - zmiany mikroangiopatyczne, określone jako obecność schistocytów we krwi obwodowej lub histologicznie potwierdzona mikroangiopatia na próbce tkanki; - brak koagulopatii i ujemnego testu Coombsa</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Konwencjonalna terapia: 24 pacjentów (14 mężczyzn i 10 kobiet),</p>	<p>Odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako ustąpienie zaburzeń czynności narządów nadnerczy, uniezależnienie od terapii zastępczej dla nerek lub znacząca poprawa czynności nerek oraz uniezależnienie od przetoczeń krwinek czerwonych i płytek krwi.</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		mediana wieku 42 lat (zakres od 24 do 58 lat) Ekulizumab: 15 pacjentów (8 mężczyzn i 7 kobiet), mediana wieku 48 lat (zakres od 23 do 66 lat)	

**TA-TMA** – mikroangiopatia zakrzepowa związana z HSCT, **HSCT** – przeszczepienie komórek krwiotwórczych, **LDH** - dehydrogenaza mleczanowa \*Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Transplantation 2010;90:918-26.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### ANALIZA SKUTECZNOŚCI

Jan 2019

#### Metodyka

Retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w MD Anderson Cancer Center, USA, którego celem była ocena skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu do konwencjonalnej terapii u pacjentów z zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym HSCT. Od sierpnia 2011 r. do września 2016 r. u 20 pacjentów zdiagnozowano TA-TMA zgodnie z kryteriami Cho 2010. Pacjentów podzielono na 2 grupy: 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy sierpień 2011 a majem 2015 leczonych konwencjonalną terapią (leki immunosupresyjne (ISM), wymiana plazmy (TPE) i / lub inne środki wspomagające) i 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy styczniem 2013 a wrześniem 2016 leczonych ekulizumabem.

#### Wyniki

##### *Pacjenci przyjmujący konwencjonalną terapię (CT)*

U 10 pacjentów leczonych konwencjonalną terapią TA-TMA zdiagnozowano po medianie 57 dni po HSCT (zakres 34-373 dni). W momencie rozpoznania TA-TMA 9 na 10 pacjentów otrzymywało takrolimus. Sześciu pacjentów miało jednocześnie rozpoznanie ostrej GvHD, a siedmiu pacjentów miało jednocześnie zakażenie. Uszkodzenie nerek zaobserwowano u ośmiu pacjentów, podczas gdy uszkodzenie OUN zaobserwowano u czterech pacjentów, przy czym u trzech pacjentów doszło zarówno do uszkodzenia nerek, jak i OUN. Leczenie TA-TMA rozpoczęło się po medianie wynoszącej 1,5 dnia (zakres, 0-4) po diagnozie TA-TMA. Terapia pierwszego rzutu TA-TMA obejmowała TPE u sześciu pacjentów, ISM u dwóch pacjentów i samą opiekę podtrzymującą u jednego pacjenta. Terapię drugiego rzutu TA-TMA były ISM u trzech pacjentów, podczas gdy pozostali pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszego rzutu byli leczeni podtrzymująco. Żaden z pacjentów nie był leczony defibrotidem lub rytuksymabem.

Żaden z 10 pacjentów nie uzyskał odpowiedzi hematologicznej lub całkowitej po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia TA-TMA zgodnie z kryteriami odpowiedzi klinicznej. Tylko jeden pacjent osiągnął normalizację LDH, a dwóch pacjentów osiągnęło poprawę zarówno w RBC, jak i w transfuzji płytek krwi. Trzech pacjentów odzyskało prawidłową funkcję narządów, jednak żaden z nich nie spełnił kryteriów odpowiedzi hematologicznej, które uwzględniały zanik schistocytów, normalizację LDH i poprawę wymagań dotyczących transfuzji. W momencie oceny 3 z 10 pacjentów pozostało przy życiu. Trzej pacjenci pozostawali w całkowitej remisji (CR) z prawidłową morfologią krwi, jednak u jednego pacjenta nadal występowała przewlekła niewydolność nerek wymagająca dializy. Przyczyną śmierci były GvHD (3), infekcja (3) i choroba nawrotowa (1). Całkowite przeżycie po 90 dniach od rozpoznania TA-TMA wyniosło 60%.

##### *Pacjenci przyjmujący ekulizumab (EC)*

U 10 pacjentów w grupie EC mediana zdiagnozowania TA-TMA po HSCT wynosiła 93 dni (zakres 26-334). Wszystkich 10 pacjentów otrzymywało takrolimus w momencie rozpoznania TA-TMA. Mediana czasu do rozpoczęcia leczenia EC od rozpoznania TA-TMA wyniosła 4 dni (zakres, 0–34). Siedmiu pacjentów otrzymywało EC jako leczenie pierwszego rzutu, a sześciu z tych siedmiu pacjentów otrzymywało EC i ISM jednocześnie. Takrolimus odstawiono u ośmiu pacjentów, a dwóch pacjentów kontynuowało takrolimus w niższych dawkach. Siedmiu z ośmiu pacjentów, którzy przerwali leczenie takrolimusem, otrzymało syrolimus. Trzej pacjenci byli leczeni EC jako terapią drugiego rzutu po poprzednim leczeniu TPE, immunoglobuliną podawaną dożylnie i / lub kortykosteroidami (leczenie pierwszego rzutu).

Odpowiedź hematologiczną po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia EC odnotowano u siedmiu pacjentów, przy czym jeden pacjent osiągnął również pełną odpowiedź wraz z prawidłową funkcją wszystkich narządów. U większej ilości pacjentów zanotowano zanik schistocytów, normalizację LDH oraz poprawę transfuzji RBC i płytek krwi w porównaniu z pacjentami leczonych konwencjonalną terapią. Mediana liczby podanych dawek EC wynosiła 6 (zakres, 1-35), podczas gdy mediana czasu trwania leczenia wynosiła 48,5 dni (zakres, 1-616). Nie zaobserwowano u żadnego pacjenta nawrotu TA-TMA po odstawieniu EC. Całkowite przeżycie po 90 dniach od rozpoznania TA-TMA wyniosło 80%.

**Tabela 4. Wyniki pacjentów leczonych terapią konwencjonalną w porównaniu do pacjentów leczonych ekulizumabem**

Variable	Standard (N = 10)	ECU (N = 10)
First-line therapy, n		
ECU	0	1
ECU + ISM	0	6
TPE	6	1
TPE + ISM	0	1
ISM	2	0
SC	2	1
Disappearance of schistocytes, n	5	6
Normalization of LDH, n	1	8
Transfusion improvement, n		
Red blood cells	2	8
Platelets	4	7
Hematologic response, n	0	7
Complete response, n	0	1
Overall survival, n	3	6
Cause of death, n		
Infection	3	1
GVHD	3	2
Relapse	1	1

**ECU** - ekulizumab; **ISM** – terapia immunosupresyjna; **SC** - opieka podtrzymująca; **TPE** - terapeutyczna wymiana plazmy; **LDH** - dehydrogenaza mleczanowa; **GvHD** - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

### Bezpieczeństwo

Leczenie EC było dobrze tolerowane, z wyjątkiem jednego przypadku ciężkiej wysypki skórnej, która wymagała odstawienia leku.

### Wnioski autorów badania

Autorzy badania stwierdzają, że leczenie ekulizumabem w połączeniu z ISM daje lepsze wyniki niż konwencjonalna terapia w leczeniu TA-TMA po allogenicznym HSCT. Terapia ekulizumabem w szczególności wydaje się być korzystna w przypadku pacjentów, u których występuje TA-TMA wcześniej po HSCT, gdyż reguluje funkcje dopełniacza a leczenie syrolimusem zapewnia odpowiednią kontrolę GvHD. Ze względu na małą liczebność próby i rzadkość tego powikłania konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia uzyskanych wyników. Jednak uzyskane wyniki okazały się wystarczająco istotne, aby zmienić praktykę instytucjonalną w ośrodku, w którym było przeprowadzone badanie i włączyć zarówno ekulizumab, jak i syrolimus jako leczenie pierwszego rzutu TA-TMA po HSCT.

### **Rudoni 2018**

#### Metodyka

Badanie retrospektywne przeprowadzone w 1 ośrodku w Stanach Zjednoczonych (MD Anderson Cancer Center Uniwersytetu w Teksasie). Głównym celem tego badania kohortowego było określenie skuteczności terapii ekulizumabem u pacjentów z diagnozą TA-TMA po allogenicznym HSCT. Drugim celem było opisanie zdarzeń niepożądanych związanych z terapią ekulizumabem.

#### Wyniki

Od stycznia 2013 r. do września 2016 r. zdiagnozowano u 10 pacjentów TA-TMA i rozpoczęto u nich leczenie ekulizumabem. Charakterystykę wyjściową pacjentów podsumowano w tabeli poniżej. Mediana wieku

w momencie HSCT wynosiła 44 lata. U wszystkich pacjentów głównym wskazaniem do allogenicznego HSCT była choroba hematologiczna. 4 pacjentów (40%) otrzymało przeszczep haploidentyczny z komórek szpiku kostnego, a 5 pacjentów (50%) otrzymało przeszczep (HSCT) krwi obwodowej. Dwóch pacjentów otrzymało wcześniej autologiczny HSCT, a jeden pacjent otrzymał wcześniej allogeniczny HSCT.

Dawkowanie ekulizumabu było zgodne z zarejestrowanym dla wskazania aHUS, tj. faza leczenia początkowego: dawka 900 mg ekulizumabu co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, a u pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie podano leczenie podtrzymujące: dawka 1200 mg ekulizumabu w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana co 2 tygodnie do otrzymania maksymalnej korzyści klinicznej lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Uszkodzenie narządów (*ang. organ-specific injury*) udokumentowano u wszystkich 10 pacjentów w momencie rozpoznania TA-TMA - najczęściej raportowano zaburzenie czynności nerek (90%), zaburzenia czynności OUN (40%) i uszkodzenie wątroby (30%). U większości pacjentów (70%) uszkodzenie dotyczyło wielu narządów (*multi-organ involvement*). W momencie diagnozy TA-TMA wszyscy pacjenci otrzymywali takrolimus. Ostra GvHD (70%) i czynne zakażenia (80%) były częstymi chorobami współistniejącymi w momencie diagnozy.

**Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Rudoni 2018**

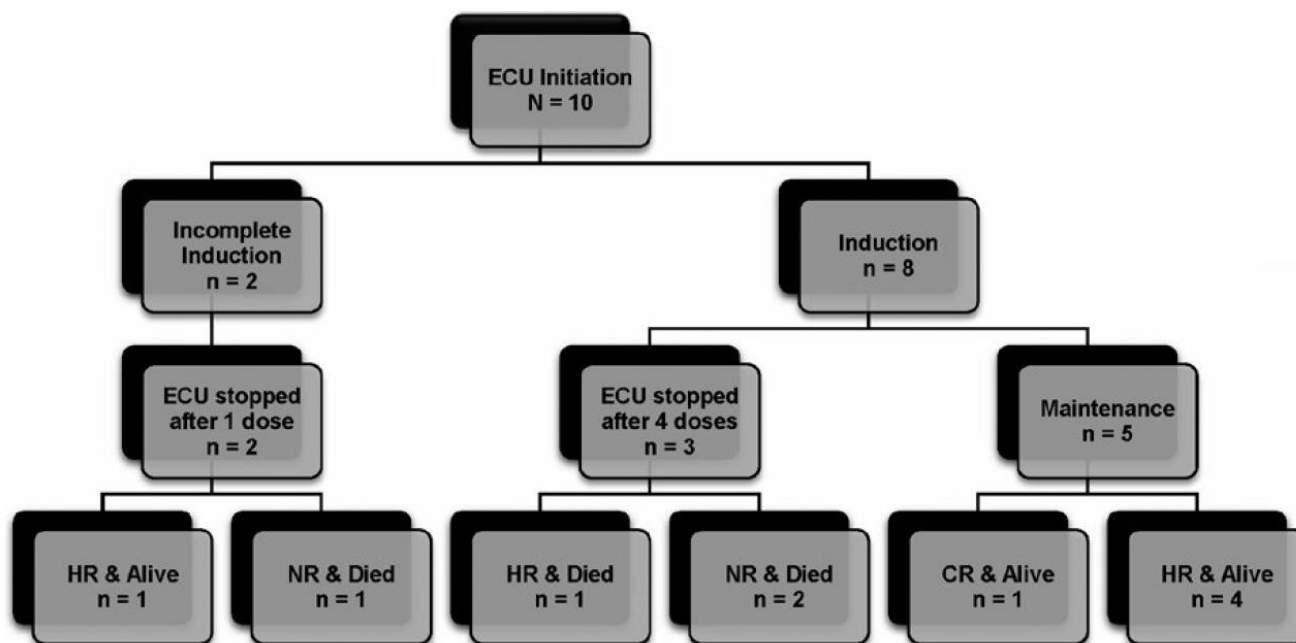
Mediana wieku w momencie HSCT		44 lat (17 - 59)*
Mediana czasu od HSCT do diagnozy TA-TMA		93 dni (26 - 334)
Mężczyźni		4 (40%)
Diagnoza	Zespół mielodysplastyczny	1 (10%)
	Chłoniaki nieziarnicze ( <i>Non-Hodgkin's lymphoma</i> )	2 (20%)
	Chłoniak nieziarniczy ( <i>Hodgkin lymphoma</i> )	1 (10%)
	Ostra białaczka limfoblastyczna	2 (20%)
	Ostra białaczka szpikowa	3 (30%)
	Szpiczak mnogi	1 (10%)

\* w badaniu uczestniczył jeden pacjent w wieku 17 lat i jeden w wieku 26 lat, pozostali pacjenci byli w przedziale wiekowym 33-59 lat

### Skuteczność

Siedmiu pacjentów otrzymało ekulizumab jako leczenie pierwszego rzutu, natomiast u pozostałych trzech pacjentów ekulizumab był stosowany w II linii leczenia. W przypadku pierwszej linii leczenia ekulizumab stosowano w połączeniu z innymi metodami leczenia - w tym przetaczanie osocza (TPE, therapeutic plasma exchange) i immunosupresję. Podawanie takrolimusu przzerwano u ośmiu pacjentów, a dwóch pacjentów kontynuowało przyjmowanie takrolimusu po diagnozie TA-TMA. Spośród ośmiu pacjentów, którzy zaprzestali stosowanie takrolimusu, siedmiu rozpoczęło przyjmowanie sirolimusu (w ramach profilaktyki GvHD). Dwóch pacjentów otrzymało leczenie ekulizumabem przed leczeniem immunosupresyjnym, podczas gdy sześciu pacjentów rozpoczęło je w tym samym czasie (z tego dwóch pacjentów otrzymało jednoczesne leczenie ekulizumabem, TPE i immunosupresją). Pacjenci, którzy otrzymali ekulizumab w II linii byli wcześniej leczeni różnymi równoległymi terapiami, które składały się z TPE, kortykosteroidów, dożyłnej immunoglobuliny i leków immunosupresyjnych. Żaden z pacjentów w tej grupie nie był leczony rytuksymabem, winkrystyną ani defibrotidem. Mediana liczby dawek ekulizumabu wynosiła 6 (zakres: 1-35), a mediana czasu trwania leczenia wynosiła 48,5 dni (zakres: 1-616).

Spośród 10 pacjentów poddanych leczeniu: dwóch nie ukończyło fazy indukcji ekulizumabem, trzech zakończyło indukcję bez kontynuowania leczenia podtrzymującego, a pozostałych pięciu pacjentów otrzymało terapię podtrzymującą ekulizumabem. U 7 pacjentów, którzy ukończyli fazę leczenia indukcyjnego, tylko jeden (10%) miał całkowitą odpowiedź oraz odzyskanie sprawności narządów (*ang. organ recovery*). W czasie, kiedy była przeprowadzana analiza sześciu z siedmiu pacjentów z odpowiedzią hematologiczną wciąż żyło (przeżycie całkowite 60%), a mediana czasu obserwacji wynosiła 404 dni po HSCT (zakres: 179-1259). Trzech z sześciu pacjentów (żywych w czasie obserwacji) było zależnych od dializy. Zgon wystąpił u czterech pacjentów (śmiertelność 40%) po medianie 297 dni po HSCT (zakres: 35-571) z powodu zapalenia płuc (2 pacjentów), GvHD (1 pacjent) i nawrotu choroby pierwotnej (1 pacjent). Trzech z czterech zmarłych pacjentów nie odpowiedziało na leczenie ekulizumabem i było zależnych od dializy w chwili śmierci. Warto zauważyć, że u pacjentów zależnych od dializy zaobserwowano tendencję do dłuższego czasu od diagnozy TA-TMA do rozpoczęcia leczenia ekulizumabem.



**Rycina 3. Schemat blokowy wyników leczenia ekulizumabem**

HR – odpowiedź hematologiczna (hematologic response), NR – brak odpowiedzi (no response); CR – odpowiedź całkowita (complete response)

### Bezpieczeństwo

Leczenie ekulizumabem było dobrze tolerowane, z wyjątkiem jednego przypadku ciężkiej wysypki skórnej prowadzącej do odstawienia leku - krótko po otrzymaniu ekulizumabu u pacjenta wystąpił zmieniony stan psychiczny i trudności w oddychaniu wymagające przyjęcia na OIOM i intubacji. W momencie przyjęcia na OIOM odnotowano wysypkę złuszczącą obejmującą 15% całkowitej powierzchni ciała. Wysypka była charakterystyczna dla zespołu Stevensa-Johnsona / toksycznej nekrolizy naskórka (biorąc pod uwagę zmiany docelowe, guzki i zajęcie błony śluzowej jamy ustnej). W trakcie pobytu na OIOM u pacjenta nadal rozwijały się rumieniowate zmiany skórne podobne do wielopostaciowych oraz plamkowo-grudkowe zmiany (*maculopapular lesions*) występujące na ramieniu i przechodząca na ręce i brzuch, ale ograniczające się do górnych części ciała. Pacjent zmarł w ciągu dwóch tygodni od rozpoznania TA-TMA od zapalenia płuc, obrzęku mózgu i uszkodzenia spowodowanego hipoperfuzją.

### Wnioski autorów badania

TA-TMA jest rzadkim powikłaniem związanym z HSCT, mającym poważne konsekwencje, w tym znaczną zachorowalność i wysoką śmiertelność. Ekulizumab jest inhibitorem dopełniacza zarejestrowanym w leczeniu PNH i aHUS. Ograniczone dowody przemawiają za wykorzystaniem ekulizumabu poza wskazaniami rejestracyjnymi do leczenia TA-TMA.

Kohorta 10 pacjentów analizowanych przez autorów była grupą heterogeniczną z różnymi stanami chorobowymi, źródłami komórek macierzystych, schematami kondycjonującymi i schematami profilaktyki GvHD. Trzydzieści procent pacjentów otrzymało wcześniej HSCT, co wskazuje na zaawansowaną chorobę.

Autorzy badania porównywali OS zaobserwowany w analizowanej przez nich populacji (60%) i porównywali z innymi badaniami – tj. Vasu 2016<sup>7</sup> (60%), Bohl 2017 (33%) i de Fontebrune 2015<sup>8</sup> (33%). Większość zgonów w tych kohortach przypisywano zakażeniom, w tym dwa z czterech zgonów w badaniu Rudoni 2018. Pomimo, iż pacjenci otrzymywali już terapie immunosupresyjne, ekulizumab mógł dodatkowo zwiększać ryzyko rozwoju zagrażających życiu zakażeń poprzez blokadę układu dopełniacza. Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej na poziomie 70% zaobserwowany w badaniu Rudoni 2018 wypadł korzystnie w porównaniu z badaniem de Fontbrune 2015 (50%), ale nie tak korzystnie, jak nowsze badania Vasu 2016 (80%) i Bohl 2017 (93%).

<sup>7</sup> Badanie odnalezione w przeglądzie, ale nie włączone ze względu na za małą liczebność grupy dorosłych (5 pacjentów dorosłych).

<sup>8</sup> Badanie odnalezione w przeglądzie, ale nie włączone ze względu na za małą liczebność grupy dorosłych (9 pacjentów dorosłych i 3 małych).

Trudno jest określić, które czynniki mogą prowadzić do różnic w odsetkach odpowiedzi, szczególnie przy niewielkiej liczbie pacjentów uczestniczących w badaniach. Możliwe jest, że krótszy czas od diagnozy TA-TMA do rozpoczęcia leczenia ekulizumabem mógł przyczynić się do wyższych wskaźników odpowiedzi obserwowanych w tych kohortach, ponieważ mediana czasu od diagnozy do leczenia ekulizumabem w badaniu de Fontbrune 2015 wynosiła 31 dni, w porównaniu do badania Bohl 2017 (10 dni) i badania analizowanego przez autorów / Rudoni 2018 (4 dni).

Chociaż skuteczność ekulizumabu została potwierdzona przez wysoki odsetek odpowiedzi hematologicznej i przeżycia całkowitego zaobserwowanego w grupie pacjentów z badania Rudoni 2018, zastosowanie ekulizumabu nie wpłynęło na odzyskanie sprawności narządów (*ang. organ recovery*). Tylko jeden pacjent (10%) uzyskał całkowitą odpowiedź, a 60% pacjentów wymagało stałej dializy. Podobnie we wcześniejszych badaniach odnotowano utrzymujące się upośledzenie narządu pomimo leczenia z zastosowaniem ekulizumabu – co mogło także być spowodowane późnym rozpoczęciem terapii, które mogło uniemożliwić pacjentom uzyskanie najlepszej odpowiedzi i odzyskanie sprawności narządu. Jednak pomimo tego, iż w analizowanej grupie pacjentów (badania Rudoni 2018) mediana czasu do rozpoczęcia terapii ekulizumabem (od diagnozy TA-TMA) była krótsza niż w pozostałych badaniach (Fontbrune 2015, Bohl 2017) większość zaobserwowanych uszkodzeń narządów nie była odwracalna. Sugeruje to, że szybkie rozpoczęcie terapii ekulizumabem po diagnozie nie musi mieć znaczącego wpływu na przywrócenie funkcji narządów.

Podsumowując, wczesne rozpoczęcie terapii ekulizumabem może nie mieć wystarczającego wpływu na proces chorobowy, aby przywrócić funkcję uszkodzonego narządu, ale może przedłużyć przeżycie.

## **Bohl 2017**

### Metodyka

Retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w Ulm University Hospital, Niemcy. Celem badania była ocena skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu do konwencjonalnej terapii (defibrotyd sam lub w połączeniu z plazmaferezą lub rytuksymabem) u pacjentów z zdiagnozowaną TA-TMA. Pacjentów podzielono na 2 podgrupy: 24 pacjentów leczonych w latach 1997–2014, którzy otrzymali konwencjonalną terapię, i 15 pacjentów leczonych ekulizumabem w latach 2014–2016.

### Wyniki

Oceniono 39 pacjentów (29 mężczyzn, 19 kobiet) u których zdiagnozowano TA-TMA. Wszyscy pacjenci przeszli allogeniczny HSCT z powodu nowotworu hematologicznego (ostra białaczka szpikowa,  $n = 15$ ; ostra białaczka limfocytowa,  $n = 8$ ; przewlekła białaczka szpikowa,  $n = 4$ ; chłoniak nieziarnicy B,  $n = 5$ ; szpiczak mnogi,  $n = 3$ ; choroba Hodgkina,  $n = 2$ ; zespół mielodysplastyczny,  $n = 1$ ; oraz przewlekła białaczka limfocytowa,  $n = 1$ ) w szpitalu uniwersyteckim w Ulm w latach 1997–2016. Przed przeszczepem 26 z 39 pacjentów (66%) było w całkowitej remisji, 7 było w częściowej remisji, a 6 miało chorobę oporną na leczenie.

### *Pacjenci przyjmujący konwencjonalną terapię (CT)*

24 z 31 pacjentów (14 mężczyzn i 10 kobiet; średni wiek, 42 lata) u których zdiagnozowano TA-TMA w latach 1999–2014 spełniły kryteria Cho 2010 i zostały poddane dalszej ocenie odpowiedzi na leczenie. Mediana rozpoznania TA-TMA po przeszczepie wynosiła 6 miesięcy (zakres od 0,5 do 32,8 miesiąca). W momencie diagnozy u wszystkich 24 pacjentów stosowano leczenie immunosupresyjne, głównie takrolimus i cyklosporyna. Ośmiu pacjentów miało ostre zaostrzenie kliniczne GvHD, a 6 pacjentów miało infekcję w momencie rozpoznania, która była leczona antybiotykiem. Ośmiu pacjentów miało jedynie hematologicznie potwierdzoną TMA, bez oznak zaburzeń czynności narządów i stanowiło podgrupę niskiego ryzyka. Zaprzestanie stosowania inhibitora kalcyneuryny lub leczenia inhibitorem rapamycyny nie spowodowało żadnej poprawy parametrów klinicznych u pacjentów, leczenie TA-TMA rozpoczęto po medianie wynoszącej 5 dni (zakres od 1 do 8 dni) po diagnozie.

Leczenie konwencjonalne obejmowało: defibrotyd ( $n = 10$ ) lub defibrotyd w połączeniu z plazmaferezą ( $n = 10$ ) lub defibrotyd z plazmaferezą i rytuksymabem ( $n = 1$ ). Monoterapię plazmaferezą i rytuksymabem przeprowadzono odpowiednio u 1 i 2 pacjentów. Mediana czasu trwania terapii w grupie CT wynosiła 2 tygodnie (zakres od 0,14 do 6,3 tygodnia). Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 61% ( $n = 14$ , z 1 nieznaną odpowiedzią z powodu przedwczesnej śmierci). Zaobserwowano istotną różnicę między TA-TMA o niskim ryzyku i wysokim ryzyku, przy odsetku odpowiedzi odpowiednio 100% i 25% ( $P = 0,014$ ). Wszyscy reagujący pacjenci wykazywali objawy hematologiczne, takie jak małopłytkowość i / lub niedokrwistość. Dwóch pacjentów miało nawrót choroby, a u 1 pacjenta zaobserwowano chorobę z zajęciem wielu narządów.

Mediana przeżycia w grupie CT wyniosła 9 tygodni. W grupie niskiego ryzyka zaobserwowano tendencję do poprawy przeżycia, przy czym całkowity czas przeżycia wynosił 14,3 tygodnia (95% przedział ufności [CI], 0,29 do 28,7) w porównaniu z 3,8 tygodnia (95% CI, 3,0 do 4,7) grupa wysokiego ryzyka ( $P = 0,086$ ). Ostre kliniczne

zaostrzenie GvHD podczas TA-TMA było jedynym czynnikiem związanym z niekorzystnym przeżyciem ( $P = 0,048$ ). W całej grupie CT tylko 4 pacjentów przeżyło ponad 1 rok. Wśród tych 4 pacjentów 2 najdłużej przeżywających (98 tygodni i 443 tygodnie) miało TA-TMA niskiego ryzyka w momencie rozpoznania i nie miało nawrotu choroby. Głównymi przyczynami śmierci były progresja TA-TMA do niewydolności wielonarządowej ( $n = 11$ ) i infekcje po terapii ( $n = 9$ ), chociaż żaden pacjent nie zmarł z powodu infekcji podczas terapii TA-TMA.

#### *Pacjenci przyjmujący ekulizumab (EC)*

Grupę 15 pacjentów (7 mężczyzn i 8 kobiet; średni wiek, 48 lat) spełniła kryteria włączenia do terapii EC. TA-TMA została zdiagnozowana u pacjentów po medianie 8,8 miesiący (zakres od 2,4 do 29,5 miesiąca) po przeszczepie. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie immunosupresyjne w momencie diagnozy (głównie takrolimus lub ewerolimus). Ostre zaostrzenie kliniczne GvHD wystąpiło u 4 pacjentów, a 8 pacjentów miało zakażenie w momencie rozpoznania, które leczono antybiotykami. Trzynastu pacjentów miało podwyższony poziom składowej układu dopełniacza (SC5b-9), a u 2 pacjentów z prawidłowym poziomem SC5b-9 aktywację dopełniacza wykazano za pomocą immunohistochemii wykonanej na próbkach z biopsji nerki. W grupie pacjentów leczonych EC znajdowali się pacjenci z chorobą wysokiego ryzyka z udziałem wielu narządów. Przerwanie terapii immunosupresyjnej nie miało żadnego efektu terapeutycznego. Leczenie EC rozpoczęto po upływie 10 dni od diagnozy. Terapię EC prowadzono jako leczenie I rzutu u 11 pacjentów, a jako leczenie drugiego rzutu u 4 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na defibrotyd i plazmaferezę ( $n = 3$ ) lub samą plazmaferezę ( $n = 1$ ). Mediana liczby dawek EC na pacjenta wyniosła 9 (zakres, od 1 do 23), przy medianie skumulowanej dawki 8900 mg (zakres, od 900 do 23 400 mg). Jedenaście pacjentów przystąpiło do leczenia podtrzymującego 1200 mg co dwa tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,5 tygodnia (zakres od 0 do 23 tygodni).

Zahamowanie całkowitej aktywności dopełniacza uzyskano u 13 z 14 pacjentów, podczas gdy poziomy SC5b-9 pozostały podwyższone u 3 pacjentów z odpowiednią supresją całkowitej aktywności dopełniacza. Ogólny odsetek odpowiedzi był wysoki, a 13 z 15 pacjentów (93%; 1 nieznana odpowiedź z powodu przedwczesnej śmierci) wykazało odpowiedź kliniczną. Ten odsetek odpowiedzi był znacznie wyższy niż w grupie CT ( $p = 0,009$ ). U jednego pacjenta z niepowodzeniem leczenia nie uzyskano wystarczającej supresji całkowitej aktywności dopełniacza, a poziomy SC5b-9 nie były w tym przypadku dostępne. Z 11 pacjentów, którzy przeszli do fazy podtrzymującej 8 wykazało całkowitą blokadę dopełniacza podczas całego okresu leczenia. Jeden pacjent z niepełną supresją SC5b-9 miał nawrót choroby dlatego wznowiono u niego leczenie EC, zanotowano także opóźnioną normalizację SC5b-9 jednego pacjenta.

Przeżycie po medianie okresu obserwacji wynoszące 30 tygodni było niskie (33%). W momencie oceny danych tylko 5 pacjentów pozostało przy życiu, u 1 z nich wystąpiła krańcowa choroba nerek pomimo odpowiedzi hematologicznej i wymagał dializy. Chociaż mediana przeżycia wyniosła 21 tygodni (95% CI, 4,5 do 37,4 tygodni) w grupie EC, w porównaniu do 9 tygodni w grupie CT (95% CI, 1,4 do 16,5 tygodni), nie uzyskano znaczącej poprawy przeżycia ( $P = 0,482$ ). Ostre zaostrzenie kliniczne GvHD, wielonarządowa niewydolność, niewydolność ośrodkowego układu nerwowego i leczenie rozpoczęte przed wrześniem 2015 r. zostały zidentyfikowane na podstawie analizy jednoczynnikowej jako czynniki istotnie związane ze słabym przeżyciem, podczas gdy skuteczna blokada układu dopełniacza nie miała wpływu. Jednak tylko czas leczenia był statystycznie istotny w analizie regresji zmiennych Coxa ( $P = 0,012$ ). Mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych po wrześniu 2015 r. wyniosła 29,1 miesiąca, w porównaniu z 9,1 miesiąca w przypadku pacjentów leczonych przed wrześniem 2015 r. ( $P = 0,012$ ).

Przyczyny śmierci różniły się między grupami EC i CT ( $P = 0,001$ ). W grupie CT postęp TA-TMA był główną przyczyną niepowodzenia leczenia, podczas gdy w grupie EC nieuleczalne infekcje spowodowały 70% zgonów podczas leczenia, a tylko 20% zgonów spowodowanych postępującą TA-TMA ( $P = 0,001$ ). Zakażenia te obejmowały 4 zakażenia bakteryjne (ale bez zakażeń meningokokowych), 3 zakażenia grzybicze i 2 zakażenia wirusowe.

#### Wnioski autorów badania

Zdaniem autorów badania występowanie wielonarządowej TA-TMA ma bardzo złe rokowanie. Wyniki badania wskazują na skuteczność terapii EC w odwróceniu uszkodzeń wielonarządowych, jeśli rozpoczęcie leczenia następuje szybko. Terapia EC wiąże się z wysokim ryzykiem śmiertelnych zakażeń, a poprawa wyników zależy od intensywnego badania przesiewowego i monitorowania pacjentów pod kątem zakażeń oraz zapewnienia ścisłego przestrzegania profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej. W związku z ograniczoną wielkością próby i retrospektywnym charakterem badania autorzy zwracają uwagę, iż potrzebne są dalsze badania, aby jednoznacznie udowodnić wyższą skuteczność terapii EC nad terapią CT.

**Ograniczenia włączonych badań:**

1. Ogólnie mała ilość pacjentów uczestniczących w badaniach – w badaniach Jan 2019 i Rudoni 2018 uczestniczyło tylko 10 pacjentów przyjmujących ekulizumab, w badaniu Bohl 2017 – 15 pacjentów przyjmujących ekulizumab.
2. W badaniach uczestniczyli pacjenci zarówno zbliżeni pod względem historii choroby i leczenia do wnioskowanej populacji (pacjenci po allogenicznym HSCT, leczeni sterydami i którym podawane było osocze) oraz pacjenci, którzy mieli przeszczep lub przyjmowali inne leczenie (brak jest informacji czy we wnioskowanej populacji był przyjmowany takrolimus).
3. Brak badań prospektywnych dotyczących zastosowania ekulizumabu w populacji pacjentów z TA-TMA po allogenicznym HSCT. Wszystkie przedstawione badania miały charakter retrospektywny.
4. Brak badań, w których wyniki pochodziły z wielu ośrodków i były ze sobą porównane. Wszystkie włączone badania były jednoośrodkowe (ang. single-center).

**3.2. Dodatkowe informacje****Informacje na podstawie ChPL Soliris**

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 31 zakończonych badań klinicznych, które obejmowały 1503 pacjentów poddanych ekspozycji na ekulizumab w populacjach osób z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD.

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

**Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

Nie odnaleziono komunikatów URPL, EMA, FDA.

## **4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.



## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)
- European Group for Blood and Marrow Transplantation
- International Society of Hematology
- European Hematology Association
- The American Society of Hematology (ASH)
- International Society on Thrombosis and Haemostasis
- International Society of Nephrology
- American Society of Nephrology
- <https://www.tripdatabase.com>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.06.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich europejskich oraz dodatkowo amerykańskich odnoszących się do leczenia pacjentów z mikroangiopatią zakrzepową (TMA, ang. thrombotic microangiopathy) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Słowa kluczowe: Thrombotic microangiopathies (TMA), Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA), Hemolytic Uremic Syndrome (HUS).

Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>PTN 2019 (Polska)</b>	<p>TMA występuje w dużej grupie chorób i może mieć różne podłoże patofizjologiczne. Obecna patofizjologiczna klasyfikacja TMAs dzieli je na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne (wrodzone i nabyte)</li> <li>• wtórne</li> <li>• związane z zakażeniem</li> </ul> <p>1) Pierwotne wrodzone TMAs spowodowane są zasadniczo mutacjami w genach kodujących białka układu dopełniacza i ADAMTS13, a pierwotne nabyte obecnością autoprzeciwciał przeciw czynnikowi H (<i>complement factor H</i>, CFH) lub autoprzeciwciał przeciw ADAMTS13.</p> <p>2) Wtórne postaci TMAs rozwijają się w wyn ku wielu schorzeń w tym np. ciężkiego nadciśnienia tętniczego, nowotworów, chorób autoimmunologicznych, kłębuszkowych zapaleń nerek, mogą wystąpić po transplantacji szpiku i po transplantacji narządów unaczynionych, mogą być skutkiem działania niektórych leków, a także mogą wystąpić w ciąży.</p> <p>TMA po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych opisywany jest w 10-40% przypadków allogenicznych transplantacji i związana jest z wysoką śmiertelnością od 21% do 75%. Wiele czynników przyczynia się do rozwoju TMA po transplantacji szpiku takich jak: CNI, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, niezgodność w układzie HLA pomiędzy dawcą i biorcą, chemioterapia, radioterapia, zakażenia. <u>Opisywane są także nieliczne przypadki aHUS związanego z mutacjami regulatorów układu dopełniacza. Nie ma optymalnej terapii TMA po przeszczepieniu szpiku. Opisywano skuteczność ekulizumabu, brak jest jednak prospektywnych badań.</u></p>
<b>Mayo Clinic 2016 (USA)</b>	<p>Zalecenia interdyscyplinarnego zespołu lekarzy Mayo Clinic specjalizujących się w leczeniu TMA.</p> <p><i>TMA po przeszczepieniu komórek macierzystych</i></p> <p>Początkowe postępowanie polega na wycofaniu leków wywołujących TA-TMA (zwykle cyklosporyny, takrolimus lub syrolimus) i leczeniu zakażeń wewnętrznych. Alternatywne środki immunosupresyjne, takie jak mykofenolan mofetylu, steroidy lub globulina przeciw tymocytom może zostać zastosowana. Rola terapeutycznej wymiany osocza (TPE, ang. therapeutic plasma exchange) jest kontrowersyjna i nie została definitywnie wykazana jako skuteczna metoda leczenia u dorosłych pacjentów, dlatego też nie jest rutynowo zalecana w leczeniu pierwszego rzutu. W populacji pediatrycznej, z uwagi na potencjalny związek z nieprawidłowościami w dopełniaczu, z powodzeniem stosowano rytuksymab, TPE i ekulizumab. Jednak ich</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
	<p>zastosowanie wymaga dalszych badań.  Rekomendacje:  <u>Dorośli:</u>  - Wyeliminuj wtórne przyczyny takie jak GvHD, zespół zatok sinusoidalnych, leki i infekcje (siła rekomendacji 1C).  - Terapeutyczna wymiana plazmy, jeśli brak oczywistej wtórnej przyczyny (siła rekomendacji 1C) lub jeśli wystąpi oporność na leczenie wtórnych przyczyn (siła rekomendacji 2C).  <u>Dzieci:</u>  - Wyeliminuj wtórne przyczyny takie jak GvHD, zespół zatok sinusoidalnych, leki i infekcje (siła rekomendacji 1C).  - Terapeutyczna wymiana plazmy lub <u>ekulizumab</u>, jeśli nie ma oczywistych przyczyn wtórnych a bo wystąpi oporność na leczenie przyczyn wtórnych (siła rekomendacji 2B).</p> <p>Siła rekomendacji: 1C- mocna rekomendacja, dowody niskiej jakości lub bardzo niskiej jakości, 2B- słaba rekomendacja, dowody średniej jakości, 2C- słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości lub bardzo niskiej jakości.</p>																
<p><b>Uderzo 2014 (międzynarodowe)</b></p>	<p>Międzynarodowy konsensus w sprawie leczenia TA-TMA ekspertów ustalony podczas spotkania ASH 2013 (Nowy Orlean, USA) i spotkania EBMT 2014 (Mediolan, Włochy).</p> <p>TA-TMA została uznana za jedną z najczęstszych i najcięższych powikłań po HSCT, występującą głównie u dorosłych, a zwłaszcza u kobiet ze zmienną częstością (od 6% do 20%). TA-TMA jest często związana z przeszczepem przeciwko gospodarzowi, wirusem cytomegalii i innymi chorobami wirusowymi lub grzybiczymi, a także przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych od niespokrewnionego dawcy.</p> <table border="1" data-bbox="376 797 1445 1731"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="376 797 1445 842">Propozycje leczenia TA-TMA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 842 647 931">Strategia leczenia</td> <td data-bbox="647 842 1445 931">Wszyscy pacjenci dotknięci TA-TMA „standardowego lub wysokiego ryzyka” zgodnie z parametrami diagnostycznymi TA-TMA kwalifikują się do proponowanego leczenia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 931 647 1099">Cel leczenia</td> <td data-bbox="647 931 1445 1099">Poprawa wyników, aby uzyskać całkowitą remisję u około 60 do 70% leczonych pacjentów. „Całkowitą remisję TA-TMA” definiuje się jako normalizację parametrów klinicznych i laboratoryjnych TA-TMA przez co najmniej 15 dni. Należy porównać czy wyniki u pacjentów z TA-TMA, którzy uprzednio stosowali inhibitory kalcyneuryny, jest podobny w stosunku wyników pacjentów stosujących proponowane poniżej leczenie.</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="376 1099 1445 1133">Leczenie</th> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1133 647 1245">Defibrotyd</td> <td data-bbox="647 1133 1445 1245">Indukcja: 25 mg / kg / dzień / iv. w 4 dawkach podzielonych przez co najmniej 4 do 6 tygodni (tj. do 2 tygodni „całkowitej remisji TA-TMA”) Konsolidacja (powyżej 6 tygodni) w przypadku osób słabo reagujących: należy omówić z lekarzem prowadzącym leczenie.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1245 647 1435">Ekulizumab</td> <td data-bbox="647 1245 1445 1435">Dawka indukcyjna (300 mg dożylnie między 5 do 10 kg / mc, aż do 900 mg dożylnie między 40 kg / mc i więcej), dawka podtrzymująca (300 mg dożylnie co 2 tygodnie, jeśli masa pacjenta wynosi od 5 do 10 kg, do 1200 mg iv. co 2 tygodnie, jeśli masa ciała pacjenta wynosi 40 kg lub więcej). Zastosowany schemat dawkowania ekulizumabu z dostosowaniem dawki powinien być prowadzonym przez monitorowanie farmakodynamiczne blokowania dopełniacza i odpowiedzi klinicznej.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1435 647 1626">Monitorowanie leczenia</td> <td data-bbox="647 1435 1445 1626">Wszystkie parametry laboratoryjne TA-TMA i parametry kliniczne oznaczone w momencie diagnozy TA-TMA muszą być monitorowane przez cały czas leczenia.  Monitorowanie chorób zakaźnych, GvHD i innych zdarzeń niepożądanych jest obowiązkowe przez cały okres proponowanego leczenia i do sześciu miesięcy po całkowitej remisji TA-TMA. Monitorowanie czynności nerek należy utrzymywać do drugiego / trzeciego roku po zastosowaniu leczenia TA-TMA.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1626 647 1731">II linia leczenia</td> <td data-bbox="647 1626 1445 1731">Należy rozpocząć po niepowodzeniu „leczenia pierwszego rzutu”. Terapia drugiego rzutu leczenia TA-TMA może opierać się na lekach modulujących odpowiedzi zapalne komórek śródbłonna, takich jak statyny i środki przeciwutleniające, ale w przyszłości należy je dokładnie przetestować.</td> </tr> </tbody> </table>	Propozycje leczenia TA-TMA		Strategia leczenia	Wszyscy pacjenci dotknięci TA-TMA „standardowego lub wysokiego ryzyka” zgodnie z parametrami diagnostycznymi TA-TMA kwalifikują się do proponowanego leczenia.	Cel leczenia	Poprawa wyników, aby uzyskać całkowitą remisję u około 60 do 70% leczonych pacjentów. „Całkowitą remisję TA-TMA” definiuje się jako normalizację parametrów klinicznych i laboratoryjnych TA-TMA przez co najmniej 15 dni. Należy porównać czy wyniki u pacjentów z TA-TMA, którzy uprzednio stosowali inhibitory kalcyneuryny, jest podobny w stosunku wyników pacjentów stosujących proponowane poniżej leczenie.	Leczenie		Defibrotyd	Indukcja: 25 mg / kg / dzień / iv. w 4 dawkach podzielonych przez co najmniej 4 do 6 tygodni (tj. do 2 tygodni „całkowitej remisji TA-TMA”) Konsolidacja (powyżej 6 tygodni) w przypadku osób słabo reagujących: należy omówić z lekarzem prowadzącym leczenie.	Ekulizumab	Dawka indukcyjna (300 mg dożylnie między 5 do 10 kg / mc, aż do 900 mg dożylnie między 40 kg / mc i więcej), dawka podtrzymująca (300 mg dożylnie co 2 tygodnie, jeśli masa pacjenta wynosi od 5 do 10 kg, do 1200 mg iv. co 2 tygodnie, jeśli masa ciała pacjenta wynosi 40 kg lub więcej). Zastosowany schemat dawkowania ekulizumabu z dostosowaniem dawki powinien być prowadzonym przez monitorowanie farmakodynamiczne blokowania dopełniacza i odpowiedzi klinicznej.	Monitorowanie leczenia	Wszystkie parametry laboratoryjne TA-TMA i parametry kliniczne oznaczone w momencie diagnozy TA-TMA muszą być monitorowane przez cały czas leczenia.  Monitorowanie chorób zakaźnych, GvHD i innych zdarzeń niepożądanych jest obowiązkowe przez cały okres proponowanego leczenia i do sześciu miesięcy po całkowitej remisji TA-TMA. Monitorowanie czynności nerek należy utrzymywać do drugiego / trzeciego roku po zastosowaniu leczenia TA-TMA.	II linia leczenia	Należy rozpocząć po niepowodzeniu „leczenia pierwszego rzutu”. Terapia drugiego rzutu leczenia TA-TMA może opierać się na lekach modulujących odpowiedzi zapalne komórek śródbłonna, takich jak statyny i środki przeciwutleniające, ale w przyszłości należy je dokładnie przetestować.
Propozycje leczenia TA-TMA																	
Strategia leczenia	Wszyscy pacjenci dotknięci TA-TMA „standardowego lub wysokiego ryzyka” zgodnie z parametrami diagnostycznymi TA-TMA kwalifikują się do proponowanego leczenia.																
Cel leczenia	Poprawa wyników, aby uzyskać całkowitą remisję u około 60 do 70% leczonych pacjentów. „Całkowitą remisję TA-TMA” definiuje się jako normalizację parametrów klinicznych i laboratoryjnych TA-TMA przez co najmniej 15 dni. Należy porównać czy wyniki u pacjentów z TA-TMA, którzy uprzednio stosowali inhibitory kalcyneuryny, jest podobny w stosunku wyników pacjentów stosujących proponowane poniżej leczenie.																
Leczenie																	
Defibrotyd	Indukcja: 25 mg / kg / dzień / iv. w 4 dawkach podzielonych przez co najmniej 4 do 6 tygodni (tj. do 2 tygodni „całkowitej remisji TA-TMA”) Konsolidacja (powyżej 6 tygodni) w przypadku osób słabo reagujących: należy omówić z lekarzem prowadzącym leczenie.																
Ekulizumab	Dawka indukcyjna (300 mg dożylnie między 5 do 10 kg / mc, aż do 900 mg dożylnie między 40 kg / mc i więcej), dawka podtrzymująca (300 mg dożylnie co 2 tygodnie, jeśli masa pacjenta wynosi od 5 do 10 kg, do 1200 mg iv. co 2 tygodnie, jeśli masa ciała pacjenta wynosi 40 kg lub więcej). Zastosowany schemat dawkowania ekulizumabu z dostosowaniem dawki powinien być prowadzonym przez monitorowanie farmakodynamiczne blokowania dopełniacza i odpowiedzi klinicznej.																
Monitorowanie leczenia	Wszystkie parametry laboratoryjne TA-TMA i parametry kliniczne oznaczone w momencie diagnozy TA-TMA muszą być monitorowane przez cały czas leczenia.  Monitorowanie chorób zakaźnych, GvHD i innych zdarzeń niepożądanych jest obowiązkowe przez cały okres proponowanego leczenia i do sześciu miesięcy po całkowitej remisji TA-TMA. Monitorowanie czynności nerek należy utrzymywać do drugiego / trzeciego roku po zastosowaniu leczenia TA-TMA.																
II linia leczenia	Należy rozpocząć po niepowodzeniu „leczenia pierwszego rzutu”. Terapia drugiego rzutu leczenia TA-TMA może opierać się na lekach modulujących odpowiedzi zapalne komórek śródbłonna, takich jak statyny i środki przeciwutleniające, ale w przyszłości należy je dokładnie przetestować.																

TPE - terapeutyczna wymiany osocza (ang. therapeutic plasma exchange)

Ze względu na informacje przedstawione w zleceniu MZ dot. wyników badań laboratoryjnych pacjenta wskazujących na obniżony poziom dopełniacza C3, C4 oraz wysoki poziom czynnika von Willebrandta (antygen i aktywność), a także informację, iż leczenie ekulizumabem nie mogło być podane w ramach programu lekowego: B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)” ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia pacjenta do programu lekowego: (pacjent nie był kwalifikowany do przeszczepienia nerki ze względu na ciężki stan ogólny i wtórną przyczynę niewydolności nerek, potencjalnie odwracalną, a także nie dysponowano wynikami badań dot. trombocytopenii, hemolizy oraz wynikami biopsji tkankowej potwierdzającej mikroangiopatię zakrzepową) przedstawiono także wytyczne dla aHUS, gdyż jedną z

charakterystycznych cech tej jednostki chorobowej jest zaburzenie układu dopełniacza. Ponadto w rekomendacjach Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego 2019 wspomniano, iż opisywane są także nieliczne przypadki aHUS związanego z mutacjami regulatorów układu dopełniacza po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

<b>Leczenie aHUS</b>	
<b>PTN 2019 (Polska)</b>	<p>Postać aHUS związana z zaburzeniami układu dopełniacza jest konsekwencją dysregulacji układu dopełniacza.</p> <p><i>Leczenie atypowego zespołu hemolityczno- mocznicowego</i></p> <p>Aktualne zasady postępowania w aHUS wytyczone zostały na podstawie doświadczeń klinicznych, jedno- i wieloosrodkowych analiz retrospektywnych a w przypadku celowanej farmakoterapii (ekulizumab) na prospektywnych badaniach bez randomizacji.</p> <p>➤ W obecnej praktyce klinicznej terapeutyczna wymiana osocza pozostaje leczeniem wstępnym u prawie wszystkich dorosłych chorych z HUS poza postacią uwarunkowaną obecnością toksyn bakteryjnych (np. Shiga-toksyny). Wlewy świeżo mrożonego osocza i zabiegi plazmaferazy powinny być rozpoczęte niezwłocznie. Retrospektywne analizy pokazały, że wprowadzenie plazmaferazy w leczeniu aHUS i TTP przyczyniło się do znacznego zmniejszenia śmiertelności w tej chorobie. Uważa się, że stosowanie plazmaferazy i wlewów osocza ma charakter wspomagający w aHUS, gdyż nie usuwa przyczyny, jaką są defekty układu dopełniacza.</p> <p>➤ <u>Ekulizumab stanowi obecnie jedyne dostępne, celowane leczenie aHUS. Skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu w aHUS zostały ocenione w dwóch prospektywnych badaniach i jednym retrospektywnym, które łącznie objęły 67 chorych. Oprócz tego oceniano też długoterminową (do 2 lat) skuteczność leku. Podawanie ekulizumabu prowadziło do poprawy czynności wydalniczej nerek a u części chorych można było nawet zaprzestać dializoterapii. Podawanie ekulizumabu powodowało też remisję hematologiczną choroby.</u></p> <p>➤ Prospektywna analiza efektów stosowania tego leku wykazała także, że czas rozpoczęcia jego podawania jest krytyczny dla powrotu czynności nerek lub uniknięcia rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. W jednym z badań obserwowano też w wyniku leczenia poprawę jakości życia. Skłoniło to część ekspertów do zaproponowania, aby leczenie ekulizumabem było podejmowane jako pierwsza metoda postępowania bez poprzedniego zastosowania plazmaferazy i wlewów osocza.</p> <p>➤ Pomimo, że leczenie ekulizumabem jest metodą terapii o ugruntowanej skuteczności, istnieją wciąż wątpliwości, czy każdy chory z cechami klinicznymi aHUS powinien być rozważany jako kandydat do leczenia, czy leczenie należy rozpocząć bez uzyskania wyników badań układu dopełniacza, jak długi powinien być czas terapii i czy można podjąć próbę odstawienia leku po uzyskaniu remisji choroby i po jakim czasie od jej uzyskania. Ostatnie z tych zagadnień wymagają przeprowadzenia dodatkowych badań, które obecnie zostały zainicjowane na wniosek agencji rejestrujących leki.</p>
<b>Up To Date 2016 (międzynarodowe)*</b>	<p>Wytyczne dotyczące HUS wywołanego zaburzeniami układu dopełniacza</p> <p>Leczenie</p> <p>Wstępne leczenie aHUS ma charakter podtrzymujący i jest podobne jak w przypadku HUS. W jego skład wchodzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ transfuzje czerwonych krwinek w celu leczenia anemii (w uzasadnionych przypadkach np.: poziom hemoglobiny u dzieci &lt;6 g/dL lub hematokryt &lt; 18%);</li> <li>➤ u pacjentów z poważnymi krwawieniami lub u kwalifikujących się do procedur inwazyjnych wykonuje się transfuzje płytek krwi;</li> <li>➤ w celu zachowania prawidłowej objętości płynów w organizmie oraz utrzymania prawidłowego poziomu elektrolitów stosuje się suplementację preparatami z elektrolitami oraz kontroluje nawodnienie organizmu;</li> <li>➤ zaprzestanie przyjmowania leków nefrotoksycznych oraz innych powiązanych z etiologią HUS;</li> <li>➤ leczenie dializami u pacjentów z: objawową mocznicą, azotemią, poważnie podwyższoną objętością płynów w organizmie lub zaburzeniami elektrolitycznymi, którzy nie reagują na farmakoterapię;</li> <li>➤ zapewnienie prawidłowego żywienia.</li> </ul> <p>Dodatkowo u pacjentów z aHUS stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wymiany/wlewy osocza;</li> <li>– ekulizumab;</li> <li>– przeszczep nerek lub jednoczesny przeszczep nerek i wątroby.</li> </ul> <p>Rekomendacje</p> <p><u>Ekulizumab jest wskazany w leczeniu pacjentów z ciężką postacią HUS wywołanego zaburzeniami układu dopełniacza, u których występuje ryzyko śmierci lub schyłkowa niewydolność nerek (poziom rekomendacji 1B). Jednakże, leczenie ekulizumabem jest drogie i z tego powodu może być niedostępne dla części pacjentów.</u></p> <p>U tych chorych zalecane jest stosowanie leczenia osoczem (poziom rekomendacji 2B);</p> <p>U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek rekomendowane jest przeprowadzenie transplantacji nerek od niespokrewnionego dawcy (poziom rekomendacji 2B). Przed przeszczepem należy przeprowadzić pełną diagnostykę molekularną, w celu określenia czy występują u pacjenta jakieś związane z chorobą wady genetyczne. Przeszczep od spokrewnionego dawcy można przeprowadzić jedynie gdy wcześniej stwierdzi się brak tej samej mutacji genetycznej co u biorcy.</p> <p>W celu zapobiegania nawrotom choroby zalecane jest profilaktyczne stosowanie ekulizumabu u pacjentów po przeszczepie, u których stwierdzono występowanie mutacji w genach: in CFH, CFI, C3 lub CFB oraz u chorych z wcześniejszymi nawrotami choroby po przeszczepie (poziom rekomendacji 1B). Jednakże, leczenie ekulizumabem jest drogie i z tego powodu może być niedostępne dla części pacjentów. U tych chorych zalecane jest stosowanie leczenia osoczem (poziom rekomendacji 2B).</p> <p>Jednoczesny przeszczep nerki i wątroby jest skuteczną metodą wyleczenia aHUS spowodowanego mutacją w genach: CFH, CFI, CFB oraz C3. Należy jednak pamiętać, iż ten zabieg jest związany z wysokim ryzykiem śmierci. Jednoczesny przeszczep nerki i wątroby powinien być wykonywany jedynie w ośrodkach z doświadczeniem w przeszczepianiu narządów oraz po przeprowadzeniu indywidualnej dla każdego pacjenta oceny ryzyka.</p>

	<p>Poziomy rekomendacji:</p> <p>1A – rekomendacja mocna, dowody wysokiej jakości. Zalecenie obejmujące większość pacjentów, najczęściej bez potrzeby dodatkowej oceny. Lekarze powinni się do niej stosować, chyba że występują jasne i uzasadnione przesłanki dla podjęcia innego postępowania;</p> <p>1B – rekomendacja mocna, dowody umiarkowanej jakości. Zalecenie obejmujące większość pacjentów. Lekarze powinni się do niej stosować, chyba że występują jasne i uzasadnione przesłanki dla podjęcia innego postępowania;</p> <p>1C – rekomendacja mocna, dowody słabej jakości. Zalecenie obejmujące większość pacjentów, jednakże część z dowodów, na podstawie których wydano zalecenia jest niskiej jakości;</p> <p>2A – słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości. Najlepszy sposób postępowania może się zmieniać w zależności od okoliczności, pacjenta lub sytuacji społecznej;</p> <p>2B – słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości. Jest prawdopodobne, iż u wybranej grupy chorych i przy uwzględnieniu innych okoliczności, alternatywne postępowanie jest lepsze;</p> <p>2C – słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości. Alternatywne sposoby postępowania mogą być równie uzasadnione.</p>
<p><b>Salvadori 2013</b> <b>(międzynarodowe)</b></p>	<p>Aktualizacja rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia HUS</p> <p><i>Rekomendacje dotyczące leczenia wspomagającego u pacjentów z HUS</i></p> <p>Każdy pacjent z podejrzeniem HUS powinien zostać skierowany do wyspecjalizowanego ośrodka nefrologicznego, lub jeżeli jest to konieczne, oddział intensywnej terapii. Podawanie preparatów z płytkami krwi jest silnie przeciwwskazane. Można je zastosować tylko gdy występuje poważny krwotok lub planowana jest operacja. Podanie preparatów z płytkami krwi może pogorszyć objawy mikroangiopatii zakrzepowej.</p> <p>Główne stany kliniczne, które powodują lub reprezentują czynniki wyzwalające aHUS są: zakażenia, w szczególności HIV, inhibitory kalcyneury i przeszczep, ciąża, choroby autoimmunologiczne, nowotwory, chemioterapia i promieniowanie jonizujące, zaburzenia kłębuszkowe oraz narkotyki.</p> <p><u>W przypadku przeszczepu komórek krwiotwórczych wydaje się, że aHUS jest związany ze schematami leczenia (napromienianie) lub infekcjami rozwijającymi się po przeszczepie.</u></p> <p><i>Rekomendacje dotyczące leczenia osoczem</i></p> <p>U wszystkich pacjentów z podejrzeniem aHUS w pierwszej kolejności powinna zostać wykonana plazmafereza (jako I linia leczenia) i/lub wlew mrożonego osocza. Leczenie powinno zostać rozpoczęte tak szybko jak to możliwe. Terapię osoczem należy wykonywać tak często, jak to możliwe, aż do uzyskania prawidłowej liczby płytek krwi, hemoglobiny i LDH. Brak poprawy po terapii osoczem można przypisać różnym przyczynom: HUS z powodu nieprawidłowego metabolizmu kobalaminy lub wrodzonego niedoboru ADAMTS13 lub nieprawidłowości dopełniacza opornych na leczenie plazmowe. W takich przypadkach należy rozważyć inne leczenie.</p> <p><i>Rekomendacje dotyczące przeszczepu nerek u pacjentów z HUS</i></p> <p>Przeszczep nerek nie jest zalecany u pacjentów z mutacjami czynników H i I. Pacjenci z mutacją czynnika MCP, bez powiązanej mutacji w czynnikach H, I, B, C3 oraz bez przeciwciał przeciwko czynnikowi H, mają niskie ryzyko nawrotu choroby po przeszczepie. U pacjentów z mutacją czynnika B lub C3 ryzyko nawrotu choroby jest wysokie. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko czynnikowi H należy przed transplantacją zastosować leczenie obniżające ich miano. Przeszczep nerek od żywego spokrewnionego dawcy jest mocno niezalecany. Profilaktyczna terapia za pomocą osocza jest zalecana w celu zapobiegnięcia nawrotowi choroby.</p> <p><i>Rekomendacje dotyczące jednoczesnego przeszczepu wątroby i nerek</i></p> <p>Jednoczesny przeszczep wątroby i nerek powinien być przeprowadzany u pacjentów z aHUS spowodowanym mutacjami w czynnikach CFH lub CFI. Leczenie osoczem przed oraz w trakcie zabiegu może poprawić skuteczność prowadzonego leczenia. Wszystkie przeszczepy u pacjentów z aHUS powinny być raportowane do międzynarodowych rejestrów.</p> <p><i>Rekomendacje dotyczące leczenia ekulizumabem</i></p> <p><u>Ekulizumab jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu aHUS. Powodzenie leczenia tym preparatem jest uzależnione od jak najszybszego rozpoczęcia terapii po zdiagnozowaniu aHUS.</u> U pacjentów pediatrycznych, u których ze względów technicznych zastosowanie leczenia za pomocą osocza może być utrudnione, zalecane jest rozpoczęcie leczenia ekulizumabem przed potwierdzeniem diagnozy aHUS. Ekulizumab jest również lekiem pierwszego wyboru w przypadku nawrotu choroby po przeszczepie nerek. U pacjentów, u których zaprzestano leczenia ekulizumabem występowały przypadki poważnej mikroangiopatii zakrzepowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest prowadzenie monitorowania przez min. 12 tyg. Przed przystąpieniem do leczenia wszyscy chorzy powinni zostać zaszczepieni przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>. W trakcie leczenia zalecane jest prowadzenie profilaktyki antybiotykowej.</p>

\*ze względu na brak dostępu do pełnotekstowej publikacji wykorzystano rekomendacje opisane w AWA Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)” <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4733-183-2016-zlc> [05.06.2020].

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych przedstawionych powyżej.

Wszystkie wymienione powyżej wytyczne kliniczne zalecają wlewy i/lub wymiany osocza zarówno w leczeniu TMA jak i aHUS. Jest to aktualnie w Polsce świadczenie finansowane ze środków publicznych. Większość wytycznych podkreśla jednak, iż stosowanie plazmaferezy i wlewów osocza ma charakter wspomagający, gdyż nie usuwa przyczyny, jaką są defekty układu dopełniacza.

Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu aHUS rekomendowanym przez wszystkie wytyczne jest ekulizumab. Obecnie leczenie ekulizumabem u pacjentów z aHUS jest finansowane w ramach programu lekowego: B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”.

Pacjent, którego dotyczy zlecenie był leczony przetaczaniem osocza i sterydami, jednakże nie uzyskano poprawy. Wnioskowane leczenie ekulizumabem nie mogło być zastosowane w ramach istniejącego programu lekowego: B.95. Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) u ww. pacjenta ze względu na brak wyników badań dot. trombocytopenii, hemolizy oraz wyników biopsji tkankowej potwierdzającej mikroangiopatię zakrzepową, a także braku kwalifikacji do przeszczepienia nerki (szczegółowe informacje w rozdziale 2. Problem decyzyjny). Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

**Tabela 7. Ceny i koszty produktu leczniczego Soliris**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 1 cyklu terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	19 279,13 PLN <sup>B</sup>	57 837,39* PLN (brutto) <sup>B</sup>

dawkowanie na podstawie zlecenia MZ, zgodnie z treścią zlecenia **1 cykl terapii** obejmuje podanie **3 fiolek** leku

\* różnica wynika z zaokrągleń

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1 cyklu terapii ekulizumabem wynosi: ██████████ (brutto). Koszt ten jest ██████████ na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania leku.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

## **7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania (tj. ██████████ brutto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- Bohl 2017** Bohl S, Kuchenbauer S, von Harsdorf S et al. Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Comparison of Eculizumab Therapy and Conventional Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (2017) 2172–2177.
- Jan 2019** Jan A, Hosing C, Aung F et al. Approaching Treatment of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy From Two Directions With Eculizumab and Transitioning From Tacrolimus to Sirolimus. *Transfusion* 2019 Nov;59(11):3519-3524.
- Rudoni 2018** Joslyn Rudoni, Anna Jan, Chitra Hosing, Fleur Aung, Jason Yeh. Eculizumab for Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in Adult Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Eur J Haematol.* 2018 Sep;101(3):389-398. doi: 10.1111/ejh.13127. Epub 2018 Jul 27.

### Rekomendacje kliniczne

- Mayo Clinic 2016** Ronald S Go, Jeffrey L Winters, Nelson Leung et al. Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clin Proc.* 2016 Sep;91(9):1189-211.
- PTN 2019** Nowicki M, Dębska-Ślizień A, Durlak M et al. Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *Nefrol. Dial. Pol.* 2019, 23, 55-68.
- Salvadori 2013** Salvadori M., Update on haemolytic uremic syndrome Diagnostic and therapeutic recommendations, *World J Nephrol* 2013 August 6; 2(3): 56-76;
- Uderzo 2014** Uderzo C, Jodele S, El Missiry M et al. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) and Consensus Based Diagnostic and Therapeutic Recommendations: Which TA-TMA Patients to Treat and When? *J Bone Marrow Res* 2014, 2:3.
- UpToDate 2016** Complement-mediated hemolytic uremic syndrome; [www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome](http://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Soliris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris (data ostatniej aktualizacji przez EMA lub URPL, 08.04.2020 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>
- Cho 2010** Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010;90:918-26.
- Fakhouri 2017** Fadi Fakhouri, Julien Zuber, Véronique Frémeaux-Bacchi, Chantal Loirat. Haemolytic Uraemic Syndrome. *Lancet.* 2017 Aug 12;390(10095):681-696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4. Epub 2017 Feb 25.
- PTF 2019** Michał Nowicki, Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlak, Tomasz Hołub, Henryk Karkoszka, Tomasz Stompór, Maria Szczepańska, Aleksandra Żurowska. Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *Nefrol. Dial. Pol.* 2019, 23, 55-68.
- Żurowska 2019** Aleksandra Żurowska, Maria Szczepańska, Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlak, Ryszard Grenda, Marian Klinger, Michał Nowicki, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska, Danuta Zwolińska, Ryszard Gellert. Postępowanie z chorym z podejrzeniem mikroangiopatii zakrzepowej. Stanowisko Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-Mocznicowego. *Forum Nefrologiczne* 2019, tom 12, nr 3, 187–201



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 03.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"eculizumab"[Supplementary Concept]	951
#2	"eculizumab"[Title/Abstract] OR "alexion"[Title/Abstract] OR "soliris"[Title/Abstract]	1 598
#3	"H5G1.1"[Title/Abstract] OR H5G1-1[Title/Abstract] OR H5G11[Title/Abstract] OR "5G1.1"[Title/Abstract]	8
#4	#1 OR #2 OR #3	1 738
#5	Hemolytic-Uremic Syndrome[MeSH Terms]	5 735
#6	HUS or „Hemolytic Uremic Syndrome” or Gasser’s Syndrome or Gassers Syndrome or Gasser Syndrome	15 494
#7	Thrombotic Microangiopathies[MeSH Terms]	22 214
#8	"Thrombotic Microangiopathy" OR TMA OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"	14 608
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	40 069
#10	Hematopoietic Stem Cell Transplantation or HSCT	63 861
#11	#9 AND #10	539
#12	transplant-associated HUS or transplant-associated Hemolytic Uremic Syndrome or recurrent Hemolytic Uremic Syndrome or recurrent HUS or de novo HUS or de novo Hemolytic Uremic Syndrome or recurrent post-transplant HUS or recurrent post-transplant Hemolytic Uremic Syndrome or Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy or TA-TMA	1 335
#13	#11 OR #12	1 735
#14	#4 AND #13	207

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 03.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Eculizumab or Alexion or Soliris).ab,kw,ti.	3 462
#2	("H5G1.1" or H5G1-1 or H5G11 or "5G1.1").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	26
#3	exp eculizumab/	5 011
#4	1 or 2 or 3	5 316
#5	exp hemolytic uremic syndrome/	10 215
#6	(HUS or Hemolytic Uremic Syndrome or Syndrome, Hemolytic-Uremic or Gasser’s Syndrome or Gassers Syndrome or Gasser Syndrome).ab,kw,ti.	9 509
#7	exp thrombotic thrombocytopenic purpura/	14 500
#8	(Thrombotic Microangiopathy or TMA or thrombotic thrombocytopenic purpura).ab,kw,ti.	20 549
#9	5 or 6 or 7 or 8	35 134
#10	(Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Stem Cell Transplantation, Hematopoietic or Transplantation, Hematopoietic Stem Cell or HSCT).ab,kw,ti.	43 252
#11	exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/	64 214
#12	10 or 11	74 718
#13	9 and 12	1 096
#14	(transplant-associated HUS or transplant-associated Hemolytic Uremic Syndrome or recurrent Hemolytic Uremic Syndrome or recurrent HUS or de novo HUS or de novo Hemolytic Uremic Syndrome or	402

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	recurrent post-transplant HUS or recurrent post-transplant Hemolytic Uremic Syndrome or Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy or TA-TMA).ab,kw,ti.	
#15	13 or 14	1 296
#16	4 and 15	188

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 03.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Eculizumab or Alexion or Soliris):ti,ab,kw	226
#2	MeSH descriptor: [Eculizumab] explode all trees	0
#3	MeSH descriptor: [Hemolytic-Uremic Syndrome] explode all trees	35
#4	MeSH descriptor: [Thrombotic Microangiopathies] explode all trees	381
#5	(HUS or Hemolytic Uremic Syndrome or Syndrome, Hemolytic-Uremic or Gasser's Syndrome or Gassers Syndrome or Gasser Syndrome):ti,ab,kw	216
#6	(Thrombotic Microangiopathy or TMA):ti,ab,kw	252
#7	#3 or #4 or #5 or #6	788
#8	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1 326
#9	(Hematopoietic Stem Cell Transplantation or HSCT):ti,ab,kw	4 054
#10	#8 or #9	4 172
#11	#7 and #10	19
#12	(transplant-associated HUS or transplant-associated Hemolytic Uremic Syndrome or recurrent Hemolytic Uremic Syndrome or recurrent HUS or de novo HUS or de novo Hemolytic Uremic Syndrome or recurrent post-transplant HUS or recurrent post-transplant Hemolytic Uremic Syndrome or Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy or TA-TMA):ti,ab,kw	903
#13	#11 or #12	912
#14	#1 and #13	2