



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

**Adzynma (rADAMTS13)
we wskazaniu:
w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów
dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą
małopłytkową (cTTP)**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.25

Data ukończenia: 05.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----------|
| SPIS TREŚCI | 1 |
| WYKAZ SKRÓTÓW | 4 |
| PODSUMOWANIE | 6 |
| KLUCZOWE INFORMACJE | 7 |
| 1.1. Przedmiot analizy..... | 7 |
| 1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej..... | 7 |
| 1.3. Wielkość populacji docelowej..... | 8 |
| 1.4. Ocena jakości dowodów naukowych..... | 8 |
| 1.5. Ocena siły interwencji..... | 8 |
| 1.6. Ocena ekonomiczna..... | 10 |
| 1.7. Ocena niepewności wnioskowania..... | 10 |
| 2 PRZEDMIOT ANALIZY | 11 |
| 2.1 Informacje podstawowe..... | 11 |
| 2.2 Szczegółowe warunki stosowania..... | 12 |
| 2.2.1. Przeciwwskazania..... | 12 |
| 2.2.2. Diagnostyka..... | 12 |
| 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy..... | 13 |
| 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ | 14 |
| 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego..... | 14 |
| 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne..... | 14 |
| 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej..... | 15 |
| 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT..... | 16 |
| 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce..... | 16 |
| 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych..... | 16 |
| 3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich..... | 17 |
| 3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna..... | 17 |
| 3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej..... | 18 |
| 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ | 19 |
| 4.1 Szacowanie wielkości populacji..... | 19 |
| 4.1.1. Opis metodyki..... | 19 |
| 4.1.2. Wyniki oszacowań..... | 19 |
| 4.2 Podsumowanie szacowania populacji..... | 19 |
| 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH | 21 |
| 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii..... | 21 |
| 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 21 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.3 | Opis badań | 22 |
| 5.4 | Kryteria populacji docelowej..... | 24 |
| 5.5 | Ocena jakości badań..... | 27 |
| 5.5.1 | Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE | 27 |
| 5.5.2. | Opis komparatora..... | 27 |
| 5.5.3. | Opis punktów końcowych..... | 27 |
| 5.5.4. | Ocena innych elementów jakości badania | 28 |
| 5.5.5. | Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania | 29 |
| 5.5.6. | Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania..... | 29 |
| 5.6 | Podsumowanie jakości materiału dowodowego | 30 |
| 6 | OCENA SIŁY INTERWENCJI..... | 31 |
| 6.1 | Ocena skuteczności klinicznej | 31 |
| 6.2 | Ocena bezpieczeństwa stosowania | 34 |
| 6.3 | Podsumowanie siły interwencji | 37 |
| 7 | OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI | 39 |
| 7.1 | Oszacowanie kosztów terapii i komparatora..... | 39 |
| 7.1.1 | Założenia | 39 |
| 7.1.2. | Dane wejściowe | 39 |
| 7.1.3. | Wyniki | 39 |
| 7.2. | Model farmakoekonomiczny | 42 |
| 7.3. | Przegląd opublikowanych analiz HTA..... | 42 |
| 7.4. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 43 |
| 7.5. | Podsumowanie oceny ekonomicznej..... | 46 |
| 8. | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA | 47 |
| 8.1. | Niepewność metodyki materiału dowodowego | 47 |
| 8.2. | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>) | 47 |
| 8.3. | Niepewność dodatkowych danych | 47 |
| 8.4. | Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego | 48 |
| 8.5. | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego | 48 |
| 8.6. | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania..... | 48 |
| 9. | ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH..... | 49 |
| 9.1. | Populacja docelowa | 49 |
| 9.2. | Wskaźniki oceny efektywności..... | 49 |
| 9.3. | Oczekiwane korzyści zdrowotne | 49 |
| 10. | PIŚMIENNICTWO | 50 |
| 11. | ZAŁĄCZNIKI | 52 |
| 11.1. | Fragmenty EPAR | 52 |
| 11.2. | Przegląd wytycznych praktyki klinicznej..... | 53 |
| 11.3. | Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych | 54 |

| | |
|---|----|
| 11.4. Strategie wyszukiwania publikacji | 56 |
| 11.5. Diagram selekcji publikacji | 57 |
| 11.6. Strategia wyszukiwania analiz HTA | 57 |
| 11.7. Diagram selekcji publikacji HTA..... | 58 |

WYKAZ SKRÓTÓW

| | |
|--------------------|--|
| ADR | niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>) |
| AE | zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) |
| AIR | roczny wskaźnik zdarzeń (ang. <i>annualized incidence rate</i>) |
| ALT | aminotrasferaza alaninowa |
| AST | aminotransefaza aspraginianowa |
| aTTP | nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. <i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) |
| BSH | Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. <i>British Society for Haematology</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| cTTP | wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. <i>congenital thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) |
| DMC | Komitet Monitorowania Danych (ang. <i>Data Monitoring Committee</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR | (ang. <i>European Public Assessment Report</i>) |
| EQ-5D-3L | Kwestionariusza EQ-5D-3L (ang. <i>EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3 Level</i>) |
| ERT | enzymatyczna terapia zastępcza (ang. <i>enzyme replacement therapy</i>) |
| FAERS | system zgłaszania działań niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>) |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FFP | świeżo mrożone osocze (ang. <i>fresh frozen plasma</i>) |
| FRETS-VWF73 | test aktywności czynnika von Willebranda 73 metodą rezonansu fluorescencyjnego (ang. <i>fluorescence resonance transfer activity assay of von Willebrand factor 73</i>) |
| G-BA | Wspólny Federalny Komitet (niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>) |
| HAS | Kolegium Wysokiego Urzędu ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>) |
| HCV | wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>) |
| HIV | ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) |
| ISTH | Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ang. <i>The International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>) |
| LDH | dehydrogenaza mleczanowa |
| MAHA | mikroangiopatyczna anemia hemolityczna (ang. <i>microangiopathic hemolytic anemia</i>) |
| MedDRA | słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) |
| OD | na żądanie (ang. <i>on-demand</i>) |
| PEQ | Kwestionariusz Doświadczeń Pacjenta (ang. <i>Patient Experience Questionnaire</i>) |
| PEX | wymiana osocza (ang. <i>plasma exchange</i>) |
| PSURs | okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>) |
| S/D | osocze potraktowane metodą detergent-rozpuszczalnik (ang. <i>solvent/detergent plasma</i>) |
| SAE | ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |

| | |
|----------------|---|
| SF-36v2 | 36-punktowa Skrócona Ankieta Zdrowia (ang. <i>36-Item Short Form Health Survey Version 2.0</i>) |
| SOC | klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>System Organ Class</i>) |
| SoC | leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>) |
| TEAE | zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>) |
| TSQM-9 | Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia Lekami 9 (ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication 9</i>) |
| TTP | zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| VWF | czynnik von Willebranda (ang. <i>von Willebrand factor</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>) |

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - plazmafereza, przetoczenie osocza, przetoczenie czynników krzepnięcia.
 - Za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto plazmaferezę wraz z podaniem FFP.
2. Siła interwencji (TAK-755 vs SoC)
 - Skuteczność:
 - brak możliwości wnioskowania w zakresie wpływu interwencji na jakość życia;
 - ostre epizody TTP:
 - kohorta profilaktyczna: 0 w grupie TAK-755 i 1 w grupie SoC;
 - kohorta na żądanie: 1 epizod leczony TAK-755 (czas do ustąpienia: 3,0 dni);
 - podostre epizody TTP: 1 w grupie TAK-755 i 2 w grupie SoC w kohorcie profilaktycznej;
 - częstość występowania klinicznych objawów TTP była ogólnie niższa (z wyjątkiem dysfunkcji nerek) w przypadku stosowania TAK-755 w porównaniu do SoC w 1. i 2. okresie badania – statystycznie istotną różnicę stwierdzono jedynie w przypadku objawu małopłytkowości.
 - Bezpieczeństwo:
 - TAK-755 vs SoC (okres 1. i 2. badania):
 - brak TEAE prowadzącego do zgonu;
 - ciężkie TEAE: 2% vs 15%;
 - TEAE: 83% vs 92%;
 - ADRs TAK-755: ból głowy (29%), nudności (14%), uczucie gorąca (5%), nadciśnienie tętnicze (5%), świąd (4%) i senność (4%).
 - Częstość występowania dysfunkcji nerek była nieznacznie wyższa w przypadku pacjentów stosujących TAK-755 w porównaniu do grupy SoC. Ze względu na krótki czas trwania badania nie można jednoznacznie ocenić wpływu TAK-755 na zjawisko nefrotoksyczności u osób z cTTP.
3. Jakość dowodów naukowych (badanie TAK-755-281102)
 - Badanie RCT III fazy typu *cross-over*, z jednoramienną kontynuacją; ogólne ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: pewne zastrzeżenia (2 z 5 domen).
 - Do głównych ograniczeń badania należy:
 - badanie otwartej próby;
 - badanie typu *cross-over* bez okresu *wash-out* między stosowanymi interwencjami;
 - krótki czas trwania badania (każdy z okresów leczenia trwał 6 mies. – łącznie 18 mies.);
 - nieliczna populacja w badaniu (46 pacjentów w kohorcie profilaktycznej i 5 w kohorcie leczenia na żądanie);
 - brak szczegółowych wyników dotyczących oceny jakości życia;
 - wysoki odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne odstępstwa od protokołu (60%).
4. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: ok. 10.
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 70 (20–120).

KLUCZOWE INFORMACJE

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Adzynma stanowiący enzymatyczną terapię zastępczą jest zarejestrowany we wskazaniu do leczenia niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP). rADAMTS13 jest uzyskaną na drodze rekombinacji postacią endogennego ADAMTS13, który reguluje aktywność czynnika von Willebranda (VWF) poprzez rozszczepianie dużych i bardzo dużych multimerów VWF na mniejsze jednostki, zmniejszając w ten sposób właściwości VWF w zakresie wiązania płytek krwi i jego skłonność do tworzenia mikrozakrzepów.

W Polsce nie ma obecnie innych alternatywnych technologii lekowych zarejestrowanych we wskazaniu do leczenia wrodzonej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (cTTP). Jedynym lekiem, którego celem molekularnym jest VWF, jest Cablivi (kaplacyzumab), który jest humanizowanym przeciwciałem anty-VWF o odmiennym do ocenianej technologii mechanizmie działania. Kaplacyzumab w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją jest refundowany w innej niż oceniana populacji pacjentów – chorych z nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową (aTTP).

Produkt leczniczy Adzynma posiada status leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (cTTP) to niezwykle rzadkie, przewlekłe i zagrażające życiu zaburzenie krzepnięcia krwi, którego częstość występowania szacuje się na 0,5 – 4 przypadków na milion osób.

Kliniczna prezentacja cTTP obejmuje szerokie spektrum nasilenia, od ciężkich, ostrych epizodów TTP po przewlekłe, nawracające objawy, takie jak małopłytkowość, mikroangiopatyczna anemia hemolityczna, ból głowy, ból brzucha, zmęczenie, siniaki, ból stawów, ból mięśni, problemy z pamięcią oraz dezorientacja. Znaczna część pacjentów z cTTP doświadcza poważnych zaburzeń ze strony wielu narządów, takich jak udary, niewydolność nerek oraz uszkodzenie serca. Obecnie nie ma leków zatwierdzonych do rutynowego, profilaktycznego leczenia cTTP. Standardowe leczenie (SoC) opiera się na zasadzie uzupełniania brakującego enzymu ADAMTS13 poprzez doraźne lub regularne, profilaktyczne infuzje dostępnych terapii opartych na osoczu, głównie świeżo mrożonym (FFP) lub potraktowanym metodą detergent-rozpuszczalnik (S/D). Bez odpowiedniego leczenia cTTP może doprowadzić do śmierci chorego.

Według wytycznych podstawą leczenia pacjentów z cTTP jest plazmafereza z wykorzystaniem osocza S/D oraz FFP, a w przypadku ostrych epizodów choroby także terapia z wykorzystaniem czynnika VIII. Dodatkowo, u pacjentów będących w stanie remisji zaleca się strategię „obserwuj i czekaj”. Ciężarnym pacjentkom z cTTP, w wybranych sytuacjach klinicznych, poza wymianą osocza zaleca się również glikokortykosteroidy.

Należy podkreślić, iż obecnie stosowana standardowa terapia z wykorzystaniem osocza (długoterminowa profilaktyka lub leczenie na żądanie) nie jest specyficzna dla cTTP, wymaga hospitalizacji i wiąże się z takimi problemami jak występowanie alergii i wstrząsów, przewodnienia, wyczerpania dostępu do żył oraz infekcji i bólu w miejscu podania.

Produkt leczniczy Adzynma i substancja czynna rADAMTS13 nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny Agencji, we wskazaniu zakrzepowa plamica małopłytkowa była jedna substancja czynna – rytuksymab (Mabthera). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Mabthera. W uzasadnieniu stanowiska podkreślono, że lek ten powinien być refundowany pod warunkiem, że jest najtańszym, dostępnym w Polsce, preparatem rytuksymabu. Ocena AOTMiT dotyczyła jednak szerszej, w stosunku do ocenianej, populacji, tj. pacjenci z wrodzoną i nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, należy zaznaczyć, że sposób postępowania w leczeniu cTTP obejmuje m.in. plazmaferezę, która jest świadczeniem aktualnie refundowanym w Polsce.

1.3. Wielkość populacji docelowej

Szacowana docelowa populacja w skali roku wynosi ok. 70 (20–120) osób. Liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 10 chorych. Ze względu na brak jednoznacznych dowodów na skuteczność terapii ocenianą technologią w wariantcie na żądanie (do tej kohorty badania włączono jedynie 5 pacjentów) odstąpiono szacowania populacji w tej grupie chorych. W niniejszym oszacowaniu założono, iż lek będzie stosowany jako stała, profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza. Na podstawie wyników opisanych w EPAR Adzynma stwierdzono, że przy średnim czasie ekspozycji na rADAMTS13 wynoszącym ok. 1,9 roku, wśród badanej populacji nie wystąpił żaden zgon. W związku z powyższym można założyć, iż nastąpi kumulacja pacjentów w kolejnych latach.

Należy zaznaczyć, iż ze względu na przyjęte założenia, rzadki charakter choroby, a także brak szczegółowych danych dla populacji polskiej oraz różnice w częstości występowania cTTP w poszczególnych grupach etnicznych, przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością. Ponadto, założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Komentarz analityków

W opracowaniu w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)¹ docelową populację pacjentów mających przyjmować rytuksymab przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych dr hab. n. med. Marka Husa, prof. dr hab. n. med. Jolanty Korsak, prof. dr hab. Jana Styczyńskiego oraz prof. dr hab. n. med. Maryny Krawczuk-Rybak. Doktor Hus oszacował roczną liczbę pacjentów z TTP na 10-50 osób. Profesor Korsak oraz profesor Styczyński powołali się na częstość zachorowań przedstawianą w piśmiennictwie zagranicznym określaną na 3,7-11 przypadków TTP/mln/rok. Z kolei profesor Rybak podaje, że występowanie TTP szacuje się na 2 przypadki / 1 mln dzieci i dorosłych. Należy podkreślić, że populacja szacowana przez ekspertów dotyczy wszystkich chorych z TTP łącznie, a nie tylko populacji osób z wrodzonym typem choroby (cTTP).

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Adzynma u pacjentów cierpiących na wrodzoną zakrzepową plamicę małopłytkową (cTTP) oceniano w wielośrodowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy (TAK-755-281102). W badaniu zastosowano metodykę typu *cross-over* – pacjenci otrzymywali naprzemiennie leczenie eksperymentalne i kontrolne, po czym nastąpiła jednoramienna faza kontynuacyjna. Ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest nieliczna populacja (<50), krótki okres obserwacji oraz brak okresu *wash-out* między podawanymi w badaniu interwencjami. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu TAK-755-281102 jest wysoki odsetek odstępstw od protokołu wśród pacjentów, brak kompletnych danych dotyczących jakości życia chorych, wysoki stopień wyselekcjonowania populacji pacjentów pod względem stanu sprawności oraz wykluczenie z badania pacjentek w ciąży (należy zaznaczyć, że ciąża jest jednym z czynników wyzwalających ostre epizody TTP, a wg. ChPL ciąża nie stanowi przeciwwskazania do stosowania rADAMTS13).

Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

1.5. Ocena siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Skuteczność substancji czynnej TAK-755 (rADAMTS13) oceniano w głównym badaniu w układzie krzyżowym (TAK-755-281102), w którym pacjentom podawano produkt leczniczy Adzynma lub terapię oparte na osoczu (SoC). Wyniki uzupełniono o dane z trwającego badania wspierającego TAK-755-3002.

Analizę jakości życia pacjentów przeprowadzono na podstawie kwestionariuszy PEQ, SF-36v2, EQ 5D-3L oraz TSQM 9. Należy podkreślić, iż w opisie badania nie przedstawiono szczegółowych wyników ww. kwestionariuszy ani uzyskanych punktacji, a zatem nie można wnioskować o wyższości technologii nad komparatorem w zakresie wpływu na jakość życia.

¹
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/RPT/161_OT.422.33.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_TTP_M31.1_29.08.2018.pdf [dostęp: 18.10.2024].

Jeden ostry epizod TTP wystąpił u jednego dorosłego pacjenta w grupie SoC (kohorta leczenia profilaktycznego), który otrzymywał terapię mrożonym osoczem (FFP) podczas pierwszego okresu leczenia. W kohorcie leczenia profilaktycznego TAK-755 nie wystąpiły natomiast żadne ostre epizody TTP we wszystkich trzech okresach badania. Na podstawie oceny średniego rocznego wskaźnika zdarzeń (ang. *annualized incidence rate*, AIR) dla występowania klinicznych objawów TTP (tj. małopłytkowości, mikroangiopatycznej anemii hemolitycznej, dysfunkcji nerek, objawów neurologicznych oraz bólu brzucha) stwierdzono, że różnice wyników osiągniętych dla pacjentów w kohorcie leczenia profilaktycznego nie były statystycznie istotne. Wyjątek stanowiła małopłytkowość (AIR (SoC vs TAK-755): 1,73 vs 0,74, $p=0,002$).

Stwierdzono jeden ostry epizod TTP u pacjenta w kohorcie leczenia na żądanie (ang. *on demand*, OD), który został rozwiązany poprzez podanie TAK-755, a zgłoszony czas do ustąpienia tego zdarzenia wyniósł 3 dni. Jeden z pacjentów otrzymujących standardową opiekę (SoC) w kohorcie leczenia profilaktycznego miał ostre zdarzenie TTP, którego ustąpienie zgłoszono po ok. 14 dniach.

Na dzień odcięcia danych (20.06.2023 r.) wyniki wspierającego badania 3002 były spójne z analizą skuteczności przeprowadzoną w głównym badaniu rejestracyjnym TAK-755-281102.

Interpretacja wyników analizy oceny skuteczności na podstawie danych przedstawionych w głównym badaniu rejestracyjnym (TAK-755-281102) jest ograniczona ze względu na konstrukcję badania (*cross-over* bez okresu wypłukiwania), niską liczebność badanej próby ($N=48$) oraz krótki okres obserwacji pacjentów w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. liczby ostrych zdarzeń TTP (mediana ok. 6 miesięcy). Nie można zatem wyciągnąć jednoznacznych wniosków co do skuteczności leku Adzynma w zapobieganiu ostrym epizodom cTTP. Do kohorty leczonych OD ostatecznie włączono jedynie 5 pacjentów, z których 2 otrzymało ocenianą technologię, co uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie o skuteczności badanego leku w tym schemacie leczenia. Ponadto, do badania TAK-755-281102 włączono jedynie 12 pacjentów pediatrycznych (<18 r.ż.), co wpływa na ograniczoną możliwość wnioskowania w tej grupie.

Warto również podkreślić, że z badania wykluczono dwie ciężarne pacjentki, przy czym ciąża jest istotnym czynnikiem wyzwalającym ostre epizody TTP. Udostępniono natomiast wyniki leczenia, w trybie wyjątkowym, chorych kobiet, które doświadczyły manifestacji TTP w okresie ciąży. W obu przypadkach pacjentkom podano produkt leczniczy TAK-755, wprowadzając je w stan remisji. Obie kobiety donosiły ciążę.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR Adzynma, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania TAK-755 (rADAMTS13) w leczeniu pacjentów z cTTP, pochodzą z badania eskalacji dawki TAK-755-281101, głównego badania rejestracyjnego TAK-755-281102 oraz badania wspierającego TAK-755-3002. Łącznie, 71 uczestników, w tym 20 pacjentów pediatrycznych, przyjęło co najmniej jedną dawkę rADAMTS13 w badaniach klinicznych. W kohorcie leczenia profilaktycznego mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 556,0 dni dla grupy przyjmującej TAK-755 i 196,0 dni dla grupy przyjmującej SoC.

Podczas kontrolowanych okresów leczenia (okresy 1. i 2.) badania rejestracyjnego odsetek TEAE był nieco większy w grupie SoC niż w grupie rADAMTS13 (92% vs 83%). Dodatkowo, TAK-755 wykazał korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z SoC pod względem częstości występowania ciężkich TEAE (15% vs 2%). Należy zauważyć, iż TEAE związane z leczeniem występowały znacznie częściej w ramieniu SoC (46% vs 4%) i obejmowały najczęściej reakcji nadwrażliwości.

W żadnym z włączonych do analizy badań nie odnotowano przypadku TEAE prowadzącego do zgonu, a jedyny przypadek TEAE prowadzący do dyskontynuacji leczenia pojawił się w grupie pacjentów leczonych SoC (reakcja nadwrażliwości na świeżo mrożone osocze).

Podczas profilaktyki TAK-755 najczęściej zgłaszanymi TEAEs były: ból głowy, migrena, ból brzucha, COVID-19, zawroty głowy, zapalenie nosogardzieli, senność, nudności i biegunka. Podczas terapii SoC najczęściej zgłaszano: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, małopłytkowość, zmęczenie i pokrzywkę.

Dostępne dane dotyczące zgłaszanych TEAEs wskazują na zwiększone ryzyko zaburzeń układu odpornościowego, takich jak nadwrażliwość po SoC i zwiększone ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych i infekcji po TAK755. Zwiększone ryzyko infekcji wynika prawdopodobnie z przeciwwzapalnego działania przypisywanego ADAMTS13.

Należy podkreślić, że znaczenie kliniczne różnic zaobserwowanych między TAK-755 a SoC jest niepewne ze względu na ograniczoną wielkość populacji oraz rozbieżny czas ekspozycji. Wielkość próby uważana jest także za zbyt małą, aby wykryć rzadziej występujące zdarzenia niepożądane. Krótki okres obserwacji wpływa na niepewność długofalowego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dodatkowo, tylko 2 osoby otrzymywały TAK-755 w kohorcie leczenia na żądanie, co ogranicza wnioskowanie dotyczące tego schematu dawkowania.

Należy zwrócić uwagę, iż brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania TAK-755 u kobiet w ciąży, choć ciąża jest głównym czynnikiem wywołującym objawy TTP. Ponadto, obecnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania interwencji u dzieci są ograniczone.

1.6. Ocena ekonomiczna

Średni roczny koszt profilaktycznej terapii produktem leczniczym Adzynma wyniósł ok. 1,6 mln PLN. Z kolei średni roczny koszt zabiegu wymiany osocza (ang. *plasma exchange*, PEX) z wykorzystaniem FFP wyniósł ok. 130 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wyniosła ok. 1,5 mln PLN na korzyść komparatora. Należy jednak mieć na uwadze niepewności związane z poczynionymi założeniami, takimi jak średnia masa ciała pacjentów oraz częstotliwość cykli leczenia, która może się różnić, w zależności od pacjenta.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W ramach przeszukiwania stron internetowych odnaleziono jedną analizę ekonomiczną z Niemiec. W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem rADAMTS13, w dwóch wariantach dawkowania (profilaktycznie i na żądanie), w zależności od wagi pacjenta. Koszt terapii profilaktycznej wyniósł od ok. 57 tys. EUR (≈ 240 tys. PLN) do ok. 393 tys. EUR (≈ 1,7 mln PLN) na pacjenta, natomiast koszt terapii na żądanie wyniósł od ok. 9 tys. (≈ 40 tys. PLN) EUR do ok. 49 tys. EUR (≈ 210 tys. PLN) na pacjenta. W obliczeniach dla schematu profilaktycznego przyjęto dawkowanie leku Adzynma raz na dwa tygodnie, nie uwzględniono natomiast możliwości modyfikacji dawki do ilości raz w tygodniu, co zwiększyłoby roczny koszt stosowania rADAMTS13.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Adzynma odnaleziono informacje o trwającej ocenie w Niemczech i w Szwecji oraz dwie pozytywne rekomendacje z Francji. W uzasadnieniu decyzji refundacyjnych HAS podkreśla, że istnieje wysoka, niezaspokojona potrzeba zdrowotna wśród pacjentów z cTTP, dla których jedyną opcją terapeutyczną jest plazmafereza. Zabiegi wymiany osocza wiążą się z częstym wizytami w szpitalu oraz powikłaniami, które znacząco obniżają jakość życia pacjentów. Uznano, że terapia z wykorzystaniem rADAMTS13 jest innowacyjna w porównaniu z obecnymi metodami leczenia oraz może przynieść istotną zmianę w leczeniu pacjentów pod względem skuteczności i tolerancji.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne, krótki okres obserwacji, brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia oraz brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie | Adzynma 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 500 jednostek międzynarodowych (IU) aktywności rADAMTS13; nr GTIN: 07038319165922 Adzynma 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 1 500 IU aktywności rADAMTS13; nr GTIN: 07038319165939 |
| Substancja czynna | Biwariantny ludzki rekombinowany dezintegryny i metaloproteinazy z motywami trombospondyny 13 (rADAMTS13) |
| Oceniane wskazanie | Adzynma jest produktem leczniczym do enzymatycznej terapii zastępczej (ang. <i>enzyme replacement therapy</i> , ERT), wskazanym w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (ang. <i>congenital thrombotic thrombocytopenic purpura</i> , cTTP). Kod ICD-10: M31.1 – Mikroangiopatia zakrzepowa, w tym: plamica małopłytkowa zakrzepowa Kod ICD-11: 3B64.14 – Plamica małopłytkowa zakrzepowa, w tym: wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa spowodowana niedoborem ADAMTS-13 Kod ORPHA: 93583 – Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. <i>congenital thrombotic thrombocytopenic purpura</i>) |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania | brak |
| Dawkowanie | Profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza: <ul style="list-style-type: none">• 40 IU/kg masy ciała raz na dwa tygodnie;• częstotliwość profilaktycznego dawkowania można dostosować do 40 IU/kg masy ciała raz w tygodniu, w oparciu o odpowiedź kliniczną. Enzymatyczna terapia zastępcza na żądanie (ang. <i>on-demand</i>) w przypadku ostrych epizodów TTP: <ul style="list-style-type: none">• 40 IU/kg mc. w dniu 1;• 20 IU/kg mc. w dniu 2;• 15 IU/kg mc., począwszy od dnia 3., raz na dobę, przez dwa dni od ustąpienia ostrego zdarzenia. |
| Droga podania | Do podania dożylnego, wyłącznie po rekonstytucji. |
| Mechanizm działania | rADAMTS13 jest uzyskaną na drodze rekombinacji postacią endogennego ADAMTS13. ADAMTS13 to metaloproteinaza cynkowa osocza, która reguluje aktywność czynnika von Willebranda (VWF) poprzez rozszczepianie dużych i bardzo dużych multimerów VWF na mniejsze jednostki, zmniejszając w ten sposób właściwości VWF w zakresie wiązania płytek krwi i jego skłonność do tworzenia mikrozakrzepów. Oczekuje się, że rADAMTS13 zmniejszy lub wyeliminuje samoistne powstawanie mikrozakrzepów VWF-płytki krwi, które prowadzi do zużycia płytek krwi i małopłytkowości u pacjentów z cTTP. |
| Grupa ATC | Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, enzymy; kod ATC: B01AD13 |
| Status leku sierociego | Tak Rekombinowany ludzki ADAMTS13 został uznany za lek sierocy w leczeniu cTTP w Unii Europejskiej, w dniu 3 grudnia 2008 r. Nr oznaczenia UE: EU/3/08/588 |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Adzynma jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność jego dodatkowego monitorowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |
| Data dopuszczenia do obrotu | Data dopuszczenia do obrotu: 01.08.2024 r. Nr dopuszczenia do obrotu: Adzynma 500 IU – EU/1/24/1837/001; Adzynma 1500 IU – EU/1/24/1837/002. |

| | |
|-------------------------------|--|
| Podmiot odpowiedzialny | Takeda Manufacturing Austria AG Industriestrasse 67 1221 Vienna Austria |
|-------------------------------|--|

Źródło: ChPL Adzynma https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adzynma-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.10.2024] oraz EPAR Adzynma https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.10.2024].

Substancja czynna leku – rADAMTS13 jest uzyskaną na drodze rekombinacji postacią endogennego ADAMTS13, który reguluje aktywność czynnika von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*, VWF) poprzez rozszczepianie dużych i bardzo dużych multimerów VWF na mniejsze jednostki, zmniejszając w ten sposób właściwości VWF w zakresie wiązania płytek krwi i jego skłonność do tworzenia mikrozakrzepów. W Polsce nie ma obecnie innych alternatywnych technologii lekowych zarejestrowanych we wskazaniu do leczenia wrodzonej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (cTTP). Jedynym lekiem, którego celem molekularnym jest VWF, jest Cablivi (kaplacyzumab), który jest humanizowanym przeciwciałem anti-VWF o mechanizmie działania odmiennym od mechanizmu ocenianej technologii. Kaplacyzumab w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją jest refundowany w ramach programu lekowego B.164 FM. dla innej niż oceniana, populacji pacjentów – chorych z nabytą zakrzepową płamicą małopłytkową (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną rADAMTS13 lub na którąkolwiek z wymienionych poniżej substancję pomocniczą:

- sodu chlorek,
- wapnia chlorek dwuwodny,
- L-histydynę,
- mannitol,
- sacharozę,
- polisorbat 80 (E433).

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Komentarz Analityków

Na podstawie informacji zawartych w EPAR i ChPL Adzynma, w opinii analityków Agencji, diagnostyka przy kwalifikacji pacjentów powinna obejmować (po konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- pełną morfologię krwi z rozmazem;
- badanie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- badanie poziomu aktywności ADAMTS13 we krwi;
- badanie diagnostyczne pod kątem obecności inhibitora neutralizującego ADAMTS13;
- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym – według ChPL Adzynma: „Stosowanie produktu ADZYNMA w czasie ciąży można rozważyć wyłącznie po dokładnej indywidualnej analizie korzyści i ryzyka przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego przed leczeniem i w jego trakcie.”;
- badania przesiewowe w kierunku wirusa HIV i HCV;
- badania diagnostyczne w kierunku ciężkiej choroby wątroby, m.in. oznaczenie aktywności ALT, AST oraz stężenia albumin we krwi.

2.2.2.2 Monitorowanie

- Należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów nadwrażliwości typu alergicznego, takich jak tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech lub ostra niewydolność oddechowa, niedociśnienie, pokrzywka uogólniona, świąd, nieżyt nosa i spojówek, obrzęk naczynioruchowy, letarg, nudności, wymioty, parestezje, niepokój.

-
- W przypadku braku skuteczności leczenia – oznaczenie poziomu inhibitora neutralizującego ADAMTS13.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Adzynma stanowiący enzymatyczną terapię zastępczą jest zarejestrowany we wskazaniu do leczenia niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP). rADAMTS13 jest uzyskaną na drodze rekombinacji postacią endogennego ADAMTS13, który reguluje aktywność czynnika von Willebranda poprzez rozszczepianie dużych i bardzo dużych multimerów VWF na mniejsze jednostki, zmniejszając w ten sposób właściwości VWF w zakresie wiązania płytek krwi i jego skłonność do tworzenia mikrozakrzepów.

W Polsce nie ma obecnie innych alternatywnych technologii lekowych zarejestrowanych we wskazaniu do leczenia wrodzonej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (cTTP). Jedynym lekiem, którego celem molekularnym jest VWF, jest Cablivi (kaplacyzumab), który jest humanizowanym przeciwciałem anti-VWF o odmiennym do ocenianej technologii mechanizmie działania. Kaplacyzumab w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją jest refundowany w innej niż oceniana populacji pacjentów – chorych z nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową (aTTP).

Produkt leczniczy Adzynma posiada status leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia² z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000870> [dostęp: 22.10.2024].

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne³

ICD-10: M31.1 – Mikroangiopatia zakrzepowa, w tym: plamica małopłytkowa zakrzepowa

ICD-11: 3B64.14 – Plamica małopłytkowa zakrzepowa, w tym: wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa spowodowana niedoborem ADAMTS-13

Kod ORPHA: 93583 – Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*)

Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (cTTP) to niezwykle rzadkie, przewlekłe i zagrażające życiu zaburzenie krzepnięcia krwi, którego częstość występowania szacuje się na 0,5 – 4 przypadków na milion osób (Zhao T. et al, 2021). Początkowe objawy cTTP mogą pojawić się od razu po urodzeniu lub w późniejszym okresie życia. Niektórzy pacjenci pozostają bezobjawowi przez dekady. Bez leczenia ostrych epizodów choroby ogólna śmiertelność wśród pacjentów przekracza 90%, natomiast śmiertelność noworodków z cTTP wynosi około 10%. Zaobserwowano dwa szczyty wykrywalności cTTP: w okresie dzieciństwa (z medianą wieku diagnozy: 3,5 roku), a w przypadku osób dorosłych – najczęściej okres ciąży (z medianą wieku diagnozy: 31 lat)⁴.

Przyczyną cTTP jest ciężki niedobór ADAMTS13 (zazwyczaj poniżej 10% średniej normalnej aktywności enzymu), wynikający z mutacji w genie ADAMTS13. ADAMTS13 reguluje rozmiar multimerów czynnika von Willebranda poprzez rozszczepianie VWF do mniejszych oligomerów, które nie sprzyjają powstawaniu zakrzepów (Gao et al., 2008).

Stany związane ze wzrostem aktywności VWF, takie jak infekcje, urazy i ciąża, wywołują ostre epizody TTP i są związane z dwoma głównymi szczytami pierwszej manifestacji choroby – w okresie noworodkowym/w dzieciństwie oraz w czasie ciąży. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko wywołania ostrego epizodu TTP jest nadmierne spożycie alkoholu.

Kliniczna prezentacja cTTP obejmuje szerokie spektrum nasilenia, od ciężkich, ostrych epizodów TTP po przewlekłe, nawracające objawy, takie jak małopłytkowość, mikroangiopatyczna anemia hemolityczna, ból głowy, ból brzucha, zmęczenie, siniaki, ból stawów, ból mięśni, problemy z pamięcią oraz dezorientacja. Znaczna część pacjentów z cTTP doświadcza poważnych zaburzeń ze strony wielu narządów, takich jak udary, niewydolność nerek oraz uszkodzenie serca.

Obecnie nie ma leków zatwierdzonych do rutynowego, profilaktycznego leczenia cTTP. Standardowe leczenie (ang. *standard of care*, SoC) opiera się na zasadzie uzupełniania brakującego enzymu ADAMTS13 poprzez doraźne lub regularne, profilaktyczne infuzje terapii opartych na osoczu – głównie świeżo mrożonym osoczu (ang. *fresh frozen plasma*, FFP) lub osoczu potraktowanym metodą detergent-rozpuszczalnik (ang. *solvent/detergent plasma*, S/D). Mimo że terapie oparte na osoczu okazały się skuteczne w leczeniu cTTP, posiadają one pewne ograniczenia, takie jak: nieregularna zastępcza podaż ADAMTS13, potrzeba dużej objętości osocza (często 10-15 ml/kg), wywoływanie reakcji alergicznych i nadwrażliwości oraz konieczność podania leków profilaktycznych przed infuzjami, co wiąże się z dodatkowymi działaniami niepożądanymi i obciążeniem dla pacjentów. W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie alternatywnych opcji leczenia wrodzonej zakrzepowej plamicy małopłytkowej.

³ EPAR Adzynma https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-ear-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.10.2024].

⁴ Alawan F. et al., *Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*, Blood. 2019; 133 (15): 1644-1651, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120426357?via%3Dihub> [dostęp: 9.01.2025].

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH (<https://www.isth.org/>);
- British Society for Haematology, BSH (<https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines>);
- American Society of Hematology, ASH (<https://ashpublications.org/>);
- European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT (<https://www.ebmt.org/>);
- The European Hematology Association, EHA (<https://ehaweb.org/>);
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (<https://www.awmf.org/de>);
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (<https://www.dgho.de/>);
- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, GTH (<https://gth-online.org/>);
- National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI (<https://www.nhlbi.nih.gov/>);
- National Organization for Rare Disorders, NORD (<https://rarediseases.org/>);
- Canadian Hematology Society, CHS (<https://canadianhematologysociety.org/>);
- French Society of Hematology, SFH (<https://sfh.hematologie.net/>);
- Polskie Towarzystwo Hematologów I Transfuzjologów (<https://pthit.pl/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.10.2024 r., a zaktualizowano w dniu 27.01.2025 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie:

Wszystkie wytyczne przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Adzynma na terenie Unii Europejskiej.

Wszystkie analizowane wytyczne (ISTH 2020, BSH 2023 oraz Matsumoto 2023) wskazują, iż podstawą leczenia wrodzonej zakrzepowej plamicy małopłytkowej jest wymiana osocza. W dokumencie BSH 2023 podkreślono, że w leczeniu ostrego epizodu TTP należy wykorzystać osocze oczyszczone metodą rozpuszczalnik/detergent (S/D) lub rozważyć leczenie z wykorzystaniem czynnika VIII (kat. 1B). Z kolei w wytycznych ISTH 2020, w leczeniu pacjentów będących w stanie remisji, zarekomendowano również strategię „obserwuj i czekaj” i podkreślono, że jest ona lepszym wyborem w porównaniu do terapii z wykorzystaniem czynnika VIII (warunkowa rekomendacja w kontekście bardzo niskiej jakości dowodów). Według japońskich zaleceń pacjenci z cTTP powinni być leczeni za pomocą transfuzji FFP (kat. 1B).

Zarówno wytyczne międzynarodowe (ISTH 2020), jak i brytyjskie (BSH 2023) zalecają profilaktyczne leczenie pacjentek z cTTP będących w ciąży za pomocą wymiany osocza. Według ISTH 2020 ww. forma leczenia jest wskazana zamiast terapii czynnikiem VIII (warunkowa rekomendacja w kontekście bardzo niskiej jakości dowodów). Wytyczne brytyjskie podkreślają, że w przypadku kolejnej ciąży u pacjentek, które wcześniej przeszły epizody plamicy małopłytkowej zaleca się również leczenie glikokortykosteroidami (kat. 1A). Ponadto, regularna, profilaktyczna terapia osoczem S/D oraz FFP jest wskazana w zapobieganiu klinicznemu nawrotom TTP u ciężarnych pacjentek (kat. 1B).

Wnioski:

Według wytycznych podstawą leczenia pacjentów z cTTP jest plazmafereza lub infuzja z wykorzystaniem osocza S/D oraz FFP, a w przypadku ostrych epizodów choroby także terapia z wykorzystaniem czynnika VIII. Dodatkowo, ciężarnym pacjentkom z cTTP, w wybranych sytuacjach klinicznych, poza wymianą osocza zaleca się również glikokortykosteroidy.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP) zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

| Nr zlecenia | Dokument i data wydania | Wskazanie | Źródło | Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT |
|------------------------------|--|--|---|---|
| Mabthera (rytuksymab) | | | | |
| 161/2018 | Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2018 z dnia 3 września 2018 roku | Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). | https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/ORP/U_33_323_180903_opinia_232_Mabthera_plamica_RDTL.pdf | Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołki 500 mg, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), pod warunkiem, że oceniany lek jest najtańszym, dostępnym w Polsce, preparatem rytuksymabu. |
| | Opinia nr 37/2018 z dnia 5 września 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji | Zakrzepowa plamica małopłytkowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. | https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/REK/Rdtl_37_2018_MabThera.pdf | Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W uzasadnieniu podkreślono, że wytyczne kliniczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu leków zalecanych do stosowania u pacjentów z zakrzepową plamicą małopłytkową. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Produkt leczniczy Adzynma i substancja czynna rADAMTS13 nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny Agencji w leczeniu TTP była jedna substancja czynna – rytuksymab (Mabthera). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Mabthera. W uzasadnieniu stanowiska podkreślono, że lek ten powinien być refundowany pod warunkiem, że jest najtańszym, dostępnym w Polsce, preparatem rytuksymabu. Ocena AOTMiT dotyczyła jednak szerszej, w stosunku do ocenianej, populacji, tj. pacjenci z wrodzoną i nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - świeżo mrożone osocze (FFP);
 - osocze oczyszczone metodą rozpuszczalnik/detergent (S/D);
 - koncentrat czynnika VIII: VWF.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - plazmafereza m.in. osocze oczyszczone metodą rozpuszczalnik/detergent (S/D), świeżo mrożone osocze (FFP);
 - czynnik krzepnięcia VIII;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego:
 - świeżo mrożone osocze (FFP);
 - osocze (S/D);
 - koncentrat czynnika VIII: VWF.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r.⁵ we wskazaniu: wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego: brak.
- w ramach chemioterapii: brak.

Komentarz analityków

Należy podkreślić, że plazmafereza lecznicza, przetoczenie osocza oraz czynników krzepnięcia należą do świadczeń gwarantowanych w Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia⁶ z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Według danych źródłowych, obraz kliniczny cTTP obejmuje szeroki zakres różnorodnych objawów. Objawy te mogą występować w różnym nasileniu – od ciężkich ostrych epizodów do przewlekłych, nawracających. Dodatkowo, początkowe objawy cTTP mogą wystąpić natychmiast po urodzeniu lub w późniejszym okresie życia. Niektórzy pacjenci pozostają bezobjawowi przez dziesięciolecia⁷. Do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). Wagę niesprawności określono na podstawie podanego opisu stanu zdrowia dotyczącego zakrzepowej plamicy małopłytkowej, który obejmował objawy choroby w przedmiotowym wskazaniu (Tabela 3).

Tabela 3. Wagi niesprawności

| Stopień ciężkości choroby | Opis stanu zdrowia | Waga niesprawności |
|--|--|------------------------|
| Poważne zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi oraz układu odpornościowego | Pacjent ma łatwo występujące siniaki, czasem krwawienie z dziąseł i nosa oraz czuje się słabo i ma pewne trudności z codziennymi czynnościami. | 0,159 (0,106-0,226) |

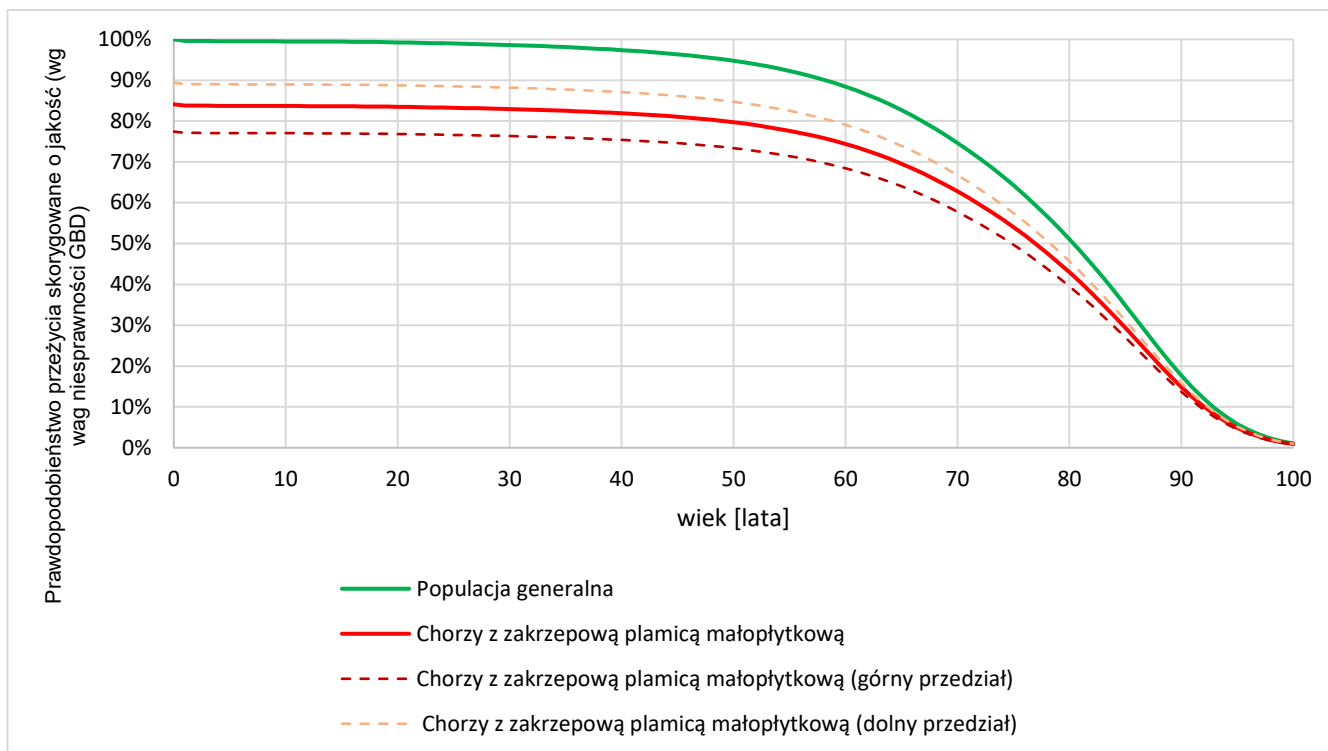
Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 30.10.2024].

Poniżej przedstawiono wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość dla chorych z zakrzepową plamicą małopłytkową.

⁵ Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 24.01.2025].

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000870> [dostęp: 21.10.2024].

⁷ EPAR Adzynma https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 10.



Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość (wg wag niesprawności GBD)

Źródło: opracowanie własne.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (cTTP) to niezwykle rzadkie, przewlekłe i zagrażające życiu zaburzenie krzepnięcia krwi, którego częstość występowania szacuje się na 0,5 – 4 przypadków na milion osób.

Kliniczna prezentacja cTTP obejmuje szerokie spektrum nasilenia, od ciężkich, ostrych epizodów TTP po przewlekłe, nawracające objawy, takie jak małopłytkowość, mikroangiopatyczna anemia hemolityczna, ból głowy, ból brzucha, zmęczenie, siniaki, ból stawów, ból mięśni, problemy z pamięcią oraz dezorientacja. Znaczna część pacjentów z cTTP doświadcza poważnych zaburzeń ze strony wielu narządów, takich jak udary, niewydolność nerek oraz uszkodzenie serca. Obecnie nie ma leków zatwierdzonych do rutynowego, profilaktycznego leczenia cTTP. Standardowe leczenie (SoC) opiera się na zasadzie uzupełniania brakującego enzymu ADAMTS13 poprzez doraźne lub regularne, profilaktyczne infuzje dostępnych terapii opartych na osoczu, głównie świeżo mrożonym (FFP) lub potraktowanym metodą detergent-rozpuszczalnik (S/D). Bez odpowiedniego leczenia cTTP może doprowadzić do śmierci chorego.

Według wytycznych podstawą leczenia pacjentów z cTTP jest plazmafereza z wykorzystaniem osocza S/D oraz FFP, a w przypadku ostrych epizodów choroby także terapia z wykorzystaniem czynnika VIII. Dodatkowo, u pacjentów będących w stanie remisji zaleca się strategię „obserwuj i czekaj”. Ciężarnym pacjentkom z cTTP, w wybranych sytuacjach klinicznych, poza wymianą osocza zaleca się również glikokortykosteroidy.

Należy podkreślić, iż obecnie stosowana standardowa terapia z wykorzystaniem osocza (długoterminowa profilaktyka lub leczenie na żądanie) nie jest specyficzna dla cTTP, wymaga hospitalizacji i wiąże się z takimi problemami jak występowanie alergii i wstrząsów, przewodnienia, wyczerpania dostępu do żył oraz infekcji i bólu w miejscu podania.

Produkt leczniczy Adzynma i substancja czynna rADAMTS13 nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny Agencji, we wskazaniu zakrzepowa plamica małopłytkowa, była jedna substancja czynna – rytuksymab (Mabthera). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Mabthera. W uzasadnieniu stanowiska podkreślono, że lek ten powinien być refundowany pod warunkiem, że jest najtańszym, dostępnym w Polsce, preparatem rytuksymabu. Ocena AOTMiT dotyczyła jednak szerszej, w stosunku do ocenianej, populacji, tj. pacjenci z wrodzoną i nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, należy zaznaczyć, że sposób postępowania w leczeniu cTTP obejmuje m.in. plazmaferezę, która jest świadczeniem aktualnie refundowanym w Polsce.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL lek Adzynma jest wskazany do stosowania w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP).

Według dostępnych źródeł literaturowych zapadalność w przypadku cTTP szacuje się na 0,3/1 mln osób, a chorobowość na 0,4-3/1 mln osób⁸.

Przyjmując powyższe założenia oraz biorąc pod uwagę liczbę ludności w Polsce, którą uzyskano z danych GUS na rok 2024⁹, oszacowano docelową populację w skali roku oraz liczbę nowych przypadków cTTP rocznie. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Szacowana wielkość populacji docelowej

| | min | max | średnia |
|---------------------------------|-----|-----|---------|
| Liczba chorych w pierwszym roku | 15 | 116 | 66 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 5. Liczba nowych przypadków pacjentów z cTTP rocznie

| | |
|---------------------------|------------|
| Liczba ludności (2024 r.) | 37 563 071 |
| Liczba chorych | 11 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: ok. 10.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 70 (20–120; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Szacowana docelowa populacja w skali roku wynosi ok. 70 (20–120) osób. Liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 10 chorych. Ze względu na brak jednoznacznych dowodów na skuteczność terapii ocenianą technologią w wariacie na żądanie (do tej kohorty badania włączono jedynie 5 pacjentów) odstąpiono szacowania populacji w tej grupie chorych. W niniejszym oszacowaniu założono, iż lek będzie stosowany jako stała, profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza. Na podstawie wyników opisanych w EPAR Adzynma stwierdzono, że przy średnim czasie ekspozycji na rADAMTS13 wynoszącym ok. 1,9 roku, wśród badanej populacji nie wystąpił żaden zgon. W związku z powyższym można założyć, iż nastąpi kumulacja pacjentów w kolejnych latach.

Należy zaznaczyć, iż ze względu na przyjęte założenia, rzadki charakter choroby, a także brak szczegółowych danych dla populacji polskiej oraz różnice w częstości występowania cTTP w poszczególnych grupach etnicznych, przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością. Ponadto, założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Komentarz analityków

W opracowaniu w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)¹⁰ docelową populację pacjentów mających przyjmować rytuksymab przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych dr hab. n. med. Marka Husa, prof. dr hab. n. med. Jolanty Korsak, prof. dr hab. Jana Styczyńskiego oraz prof. dr hab. n. med. Maryny

⁸ Du P. i in., *A Systematic Review of the Epidemiology and Disease Burden of Congenital and Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*. 2024; 15: 363–386.

⁹ GUS 2024, <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 18.10.2024].

¹⁰ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/RPT/161_OT.422.33.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_TTP_M31.1_29.08.2018.pdf [dostęp: 18.10.2024].

Krawczuk-Rybak. Doktor Hus oszacował roczną liczbę pacjentów z TTP na 10-50 osób. Profesor Korsak oraz profesor Styczyński powołali się na częstość zachorowań przedstawianą w piśmiennictwie zagranicznym określaną na 3,7-11 przypadków TTP/mln/rok. Z kolei profesor Rybak podaje, że występowanie TTP szacuje się na 2 przypadki / 1 mln dzieci i dorosłych. Należy podkreślić, że populacja szacowana przez ekspertów dotyczy wszystkich chorych z TTP łącznie, a nie tylko populacji osób z wrodzonym typem choroby (cTTP).

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji rADAMTS13 przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Adzynma (rADAMTS13), w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono 4 badania: NCT03393975, NCT02216084, NCT04683003 oraz NCT06441578, w tym pierwsze badanie jest badaniem rejestracyjnym. Celem badania NCT02216084 była ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki różnych dawek rADAMTS13, a badanie NCT04683003 służy ocenie skutków długotrwałego leczenia ocenianą interwencją. Z kolei NCT06441578 jest badaniem obserwacyjnym, które ma celu ocenę występowania działań niepożądanych u pacjentów z cTTP leczonych z wykorzystaniem rADAMTS13. Spośród wymienionych badań 2 są ukończone, a 2 wciąż trwają. Dodatkowo, 3 badania (NCT03393975, NCT02216084, NCT04683003) były lub są aktualnie przeprowadzane m.in. w Polsce. Badanie NCT06441578 jest przeprowadzane wśród japońskich pacjentów.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania rADAMTS13 w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 08.10.2024 roku, a zaktualizowano w dniu 27.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4. Strategia wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy

| | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|----------------|--|---|
| Populacja | dzieci i dorośli pacjenci z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Interwencja | biwariantny ludzki rekombinant dezintegryny i metaloproteiny z motywami trombospondyny 13, rADAMTS13 | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia |
| Komparator | brak ograniczeń | |
| Punkty końcowe | brak ograniczeń | |
| Typ badań | poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności | |
| Inne | publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi | publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> |

5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano jeden¹¹ artykuł, ale odstąpiono od jego opisu, ponieważ odnosił się on do głównego badania rejestracyjnego leku Adzynma. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania rejestracyjnego.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|---|
| <p>TAK-755-281102 (NCT03393975)</p> <p>Typ badania: interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: Baxalta (Shire)</p> | <p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • III fazy; • wieloośrodkowe (w tym Polska); • dwuramiennie; • randomizowane; • otwartej próby; • krzyżowe (<i>cross-over</i>). <p>Hipoteza: Nie ustalono formalnej hipotezy. Ocena w całości opierała się na danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data odcięcia danych: 11.08.2023 r. • Okresy leczenia: 1., 2. i 3. po 6 miesięcy każdy. Łącznie 18 miesięcy. | <p>Do badania włączono dzieci i dorosłych pacjentów z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP) oraz ciężkim niedoborem ADAMTS13 (aktywność <10%). Uczestnicy, którzy mieli być włączeni do kohorty profilaktycznej, nie mogli wykazywać żadnych poważnych objawów TTP (liczba płytek <100 000/μL i podwyższenie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH)) podczas badania przesiewowego.</p> <p>W kohorcie profilaktycznej pacjenci otrzymywali rADAMTS13 (TAK-755) w dawce 40 IU/kg mc. (\pm4 IU/kg) dożylnie co tydzień lub standardowe leczenie (ang. <i>standard of care</i>, SoC). Zmiana częstotliwości dawkowania była możliwa w zależności od wyników klinicznych lub laboratoryjnych. Z kolei w kohorcie leczenia na żądanie badani otrzymywali TAK-755 w dawce 40 IU/kg w dniu 1., 20 IU/kg w dniu 2., a następnie 15 IU/kg w dniu 3. i codziennie, aż do 2 dni po ustąpieniu ostrego epizodu TTP.</p> <p>Charakterystyka pacjentów z kohorty profilaktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety stanowiły 58,7%, a mężczyźni 41,3%; • 65,2% stanowiła rasa biała; • średni wiek (SD) wynosił 30,5 (16,0) lat; podział z uwzględnieniem poszczególnych grup wiekowych przedstawiono poniżej: <ul style="list-style-type: none"> o \geq18 lat: 34 (73,9%), o \geq12 do <18 lat: 4 (8,7%), o \geq 6 do <12 lat: 4 (8,7%), o < 6 lat: 4 (8,7%); • średnia masa ciała (SD) wynosiła 65,9 kg (21,8); | <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta profilaktyczna: TAK-755 – 40 IU/kg mc. (\pm4 IU/kg) dożylnie co tydzień lub co 2 tygodnie. • Kohorta leczenia na żądanie: TAK-755 - 40 IU/kg w dniu 1., 20 IU/kg w dniu 2., a następnie 15 IU/kg w dniu 3. i codziennie, aż do 2 dni po ustąpieniu ostrego epizodu TTP. <p>Komparator: SoC: FFP, osocze (S/D) lub koncentrat FVIII-VWF – określone przez badacza indywidualnie dla każdego uczestnika i definiowane na podstawie produktu leczniczego oraz schematu dawkowania stosowanego w momencie włączenia do badania. Zalecane leczenie standardowe miało zawierać ADAMTS13 jako mierzalną i kwantyfikowalną dawkę.</p> | <p>Pierwszorzędowy: Liczba ostrych zdarzeń TTP wśród pacjentów otrzymujących profilaktycznie TAK-755 lub standardowe leczenie (SoC) podczas odpowiednich okresów leczenia.</p> <p>Pozostałe (drugorzędowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki zgłaszane przez pacjentów na podstawie Kwestionariusza Doświadczeń Pacjenta (ang. <i>Patient Experience Questionnaire</i>, PEQ), 36-punktowej Skróconej Ankiety Zdrowia (ang. <i>36-Item Short Form Health Survey Version 2.0</i>, SF-36v2), Kwestionariusza EQ-5D-3L (ang. <i>EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3 Level</i>, EQ 5D-3L) oraz Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia Lekami 9 (ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication 9</i>, TSQM-9). • Proporcja ostrych epizodów TTP reagujących na TAK-755 (zdefiniowanych jako niewymagających użycia innego środka zawierającego ADAMTS13). • Czas do ustąpienia ostrych epizodów TTP po rozpoczęciu leczenia TAK-755 lub środkiem SoC. • Liczba podostrych zdarzeń TTP wśród osób otrzymujących leczenie profilaktycznie. • Liczba dodatkowych dawek TAK-755, |

¹¹ Scully M. et al. *Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, N Engl J Med. 2024; 390:1584-1596, https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2314793?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [dostęp: 27.01.2025].

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|--------------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • terapie stosowane w grupie SoC: <ul style="list-style-type: none"> ○ FFP: 69,6%; ○ osocze (S/D): 21,7%; ○ koncentrat FVIII-VWF: 6,5%. • schemat przyjmowania TAK-755 w kohorcie profilaktycznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ co tydzień: 20%; ○ co dwa tygodnie: 80%. <p><u>Liczba pacjentów:</u> łącznie: N=48.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta profilaktyczna: N=46, <ul style="list-style-type: none"> ○ TAK-755: N=21, ○ SoC: N=25. • Kohorta leczenia na żądanie: N=5, <ul style="list-style-type: none"> ○ TAK-755: N=2, ○ SoC: N=3. | | <p>wywołanych podostrymi epizodami TTP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba modyfikacji dawki, która nie była wywołana ostrym epizodem TTP. • Częstość występowania małopłytkowości. • Częstość występowania mikroangiopatycznej anemii hemolitycznej (ang. <i>microangiopathic hemolytic anemia</i>, MAHA). • Częstość występowania objawów neurologicznych. • Częstość występowania zaburzeń czynności nerek. • Częstość występowania bólu brzucha. • Liczba uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>adverse events</i>, AE) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>serious adverse events</i>, SAE). |

TTP – zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*)

FVIII – czynnik VIII (ang. *VIII factor*)

VWF – czynnik von Willebrand'a (ang. *von Willebrand factor*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.10.2024], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03393975?term=TAK-755-281102&rank=1> [dostęp: 07.10.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 8. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Adzynma

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|---|
| Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji | |
| Uczestnik lub prawnie upoważniony przedstawiciel podpisał świadomą zgodę (dla osób ≥ 18 lat) i/lub formularz zgody (podpisany przez przedstawiciela prawnego, jeśli uczestnik ma < 18 lat). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Uczestnik w wieku od 0 do 70 lat włącznie w momencie badania przesiewowego. Osoby < 18 lat będą włączane do badania dopiero po tym, jak co najmniej 5 dorosłych (≥ 18 lat) otrzyma co najmniej 10 dawek BAX 930 (inna nazwa dla rADAMTS13), a wyniki zostaną ocenione przez Komitet Monitorowania Danych (DMC). We Francji osoby młodsze niż 18 lat nie zostaną włączone do badania, dopóki pierwszy dorosły uczestnik nie otrzyma BAX 930 przez co najmniej 6 miesięcy). | 4.1 Wskazania do stosowania ADZYNMA jest produktem leczniczym do enzymatycznej terapii zastępczej (ang. ERT), wskazanym w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP). |
| Pacjenci z udokumentowaną diagnozą ciężkiego dziedzicznego niedoboru ADAMTS13: <ul style="list-style-type: none"> potwierdzoną badaniami genetycznymi, udokumentowaną w historii uczestnika lub podczas badania przesiewowego, oraz aktywnością ADAMTS13 $< 10\%$ zmierzoną za pomocą testu aktywności czynnika von Willebranda 73 metodą rezonansu fluorescencyjnego (ang. <i>fluorescence resonance transfer activity assay of von Willebrand factor 73</i>, FRETS-VWF73), udokumentowaną w historii uczestnika lub podczas badania przesiewowego (aktywność ADAMTS13 $> 10\%$ mogła mieć miejsce u uczestników będących w profilaktycznej terapii podczas badania przesiewowego). Uczestnicy będący w terapii profilaktycznej zostali zbadani tuż przed swoją zwykłą infuzją profilaktyczną. | 4.1 Wskazania do stosowania ADZYNMA jest produktem leczniczym do enzymatycznej terapii zastępczej (ang. ERT), wskazanym w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP). |
| Brak objawów ciężkiej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) (liczba płytek $< 100\ 000/\mu\text{L}$ (m μL) i poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej (> 2) górnej granicy normy) podczas badania przesiewowego (dotyczy kohorty profilaktycznej). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Doświadczenie ostrego epizodu TTP przed wejściem do kohorty leczonej „na żądanie”. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Uczestnik w momencie rozpoczęcia badania jest na schemacie dawkowania profilaktycznego lub ma udokumentowaną historię co najmniej jednego epizodu TTP oraz zdolność do tolerowania profilaktycznego dawkowania SoC (dotyczy kohorty profilaktycznej). | 4.1 Wskazania do stosowania ADZYNMA jest produktem leczniczym do enzymatycznej terapii zastępczej (ang. ERT), wskazanym w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP). |
| Uczestnicy w wieku ≥ 16 lat o wyniku Karnofsky'ego $\geq 70\%$ i uczestnicy w wieku < 16 lat o wyniku Lansky'ego $\geq 80\%$. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Ujemny wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV), potwierdzony badaniami na obecność przeciwciał lub reakcją łańcuchową polimerazy, lub pacjent HCV-dodatni, jeśli jego choroba jest przewlekła, ale stabilna. | Brak odniesienia w ChPL. |
| W przypadku uczestniczek w wieku rozrodczym, negatywny wynik testu ciążyowego z krwi lub moczu, potwierdzony nie później niż 7 dni przed pierwszym podaniem leku, oraz zgoda | 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|--|--|
| na stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych przez cały czas trwania badania i na przeprowadzanie testów ciążyowych co kwartał. | Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego ADZYNMA u kobiet w ciąży. (...) Stosowanie produktu ADZYNMA w czasie ciąży można rozważyć wyłącznie po dokładnej indywidualnej analizie korzyści i ryzyka przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego przed leczeniem i w jego trakcie. |
| Stosowanie akceptowanej i skutecznej metody antykoncepcji przez seksualnie aktywnych mężczyzn podczas leczenia i przez co najmniej 16 dni po podaniu ostatniej dawki. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Gotowość i zdolność do przestrzegania wymagań protokołu. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia | |
| Inne zdiagnozowane zaburzenia przypominające TTP (mikroangiopatyjna anemia hemolityczna), w tym nabyty TTP. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Nadwrażliwość na białka chomika. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Doświadczenie ostrego epizodu TTP mniej niż 30 dni przed badaniem przesiewowym (dotyczy kohorty profilaktycznej). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Historia medyczna lub obecność funkcjonalnego inhibitora neutralizującego ADAMTS13 w badaniu przesiewowym. | 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Immunogenność</u> Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjał wystąpienia immunogenności. Po leczeniu produktem leczniczym ADZYNMA u pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała przeciwko rADAMTS13, co może potencjalnie skutkować zmniejszoną odpowiedzią na rADAMTS13. Jeżeli podejrzewa się obecność przeciwciał i brak jest skuteczności, należy rozważyć inne strategie terapeutyczne. |
| Historia medyczna zaburzeń immunologicznych, chorób autoimmunologicznych lub istotnych zdarzeń neurologicznych. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Genetyczny lub nabyty niedobór odporności w historii medycznej, który mógłby zakłócić ocenę immunogenności produktu, w tym zakażenie wirusem niedoboru odporności (HIV) z całkowitą liczbą limfocytów T CD4 < 200/mm ³ lub przyjmowanie leków immunosupresyjnych. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Zdiagnozowana ciężka choroba sercowo-naczyniowa (klasy 3-4 według klasyfikacji <i>New York Heart Association</i>). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Końcowa niewydolność nerek wymagającą przewlekłej dializy. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Dysfunkcja wątroby, potwierdzona m.in. poprzez: <ul style="list-style-type: none"> • poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) ≥ 2 * górna granica normy (ULN); • ciężką hipoalbuminemię <24 g/l; • nadciśnienie wrotne (np. obecność wątrobowej splenomegalii, historia żylaków przełyku). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Klinicznie istotne schorzenie towarzyszące, mogące stanowić dodatkowe ryzyko dla uczestnika według badacza. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Wcześniejsze leczenie lekiem immunomodulującym (z wyjątkiem leczenia miejscowego, np. maści, aerozoli do nosa) w ciągu 30 dni przed rekrutacją. Dozwolone jest stosowanie kortykosteroidów w połączeniu z podawaniem świeżo mrożonego osocza (FFP) w celu zapobiegania reakcjom alergicznym. | Brak odniesienia w ChPL. |

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|--|--|
| Ostra postać choroby (np. grypy, zespołu grypopodobnego, alergicznego nieżytu nosa/ zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej) w momencie badania przesiewowego (dotyczy kohorty profilaktycznej). | Brak odniesienia w ChPL. |
| Przyjmowanie lub planowane przyjmowanie innego badanego leku w ciągu 30 dni przed rekrutacją. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Historia nadużywania narkotyków i/lub alkoholu w ciągu ostatnich 2 lat. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Postępująca, śmiertelna choroba i/lub przewidywana długość życia krótsza niż 3 miesiące. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Zidentyfikowanie uczestnika przez badacza jako osoby, która nie jest w stanie lub nie chce współpracować zgodnie z procedurami badania. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Stan psychiczny uniemożliwiający uczestnikowi zrozumienie natury, zakresu i możliwych konsekwencji badania lub oznaki postawy niechętej do współpracy. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Bycie członkiem rodziny lub pracownikiem sponsora lub badacza. | Brak odniesienia w ChPL. |
| Ciąża lub karmienie piersią w momencie rekrutacji. | 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego ADZYNMA u kobiet w ciąży. (...) Stosowanie produktu ADZYNMA w czasie ciąży można rozważyć wyłącznie po dokładnej indywidualnej analizie korzyści i ryzyka przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego przed leczeniem i w jego trakcie. <u>Karmienie piersią</u> Brak jest wystarczających danych dotyczących przenikania rADAMTS13 do mleka ludzkiego i do mleka zwierząt, jednak jest mało prawdopodobne, aby przenikała do mleka ludzkiego ze względu na dużą masę cząsteczkową. Podejmując decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu podawania produktu ADZYNMA, należy wziąć pod uwagę znaczenie tego produktu leczniczego dla matki. |
| Jakiegokolwiek przeciwwskazanie do stosowania produktów leczniczych SoC zgodnie z lokalnymi informacjami o stosowaniu. | Brak odniesienia w ChPL. |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Adzynma, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.10.2024], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03393975?term=TAK-755-281102&rank=1#study-plan>, [dostęp: 07.10.2024] i ChPL Adzynma https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adzynma-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 07.10.2024].

Podsumowanie:

Zarówno w badaniu rejestracyjnym, jak i w ChPL kryterium rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Adzynma była wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa z niedoborem ADAMTS13 u dzieci i dorosłych. Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia zostały opisane szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Z badania zostali wykluczeni m.in. pacjenci z innymi zdiagnozowanymi zaburzeniami przypominającymi TTP, historią medyczną lub obecnością inhibitora neutralizującego ADAMTS13 w badaniu przesiewowym, chorobą autoimmunologiczną lub istotnymi zdarzeniami neurologicznymi w historii medycznej, genetycznym lub nabytym niedoborem odporności, zdiagnozowaną ciężką chorobą sercowo-naczyniową oraz niewydolnością nerek wymagającą przewlekłej dializy. Ponadto należy podkreślić, że z badania wykluczano również kobiety będące w ciąży, przy czym ciąża uważana jest za jeden z głównych czynników wywołujących ostre epizody TTP.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę głównego badania rejestracyjnego TAK-755-281102.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

| Oceniana domena | Ryzyko oceniono jako |
|--|---------------------------|
| Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | Pewne zastrzeżenia |
| Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | Pewne zastrzeżenia |
| Brakujące dane o wynikach | Niskie |
| Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | Niskie |
| Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | Niskie |
| Ogólne ryzyko błędu | Pewne zastrzeżenia |

Podsumowanie:

Badanie TAK-755-281102 oceniono w oparciu o 5 domen, z czego ryzyko dla trzech z nich oceniono jako niskie. Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji (znacząca różnica w zakresie mediany wieku między grupami – 42 lata w grupie TAK-755 vs 27 lat w grupie SoC) oraz odstępstw od przypisanych interwencji (badanie przeprowadzone metodą otwartej próby) uznano za budzące pewne zastrzeżenia. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0, ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na budzące pewne zastrzeżenia.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator stosowano dowolną spośród niżej wymienionych metod standardowej opieki w postaci terapii opartych na osoczu:

- FFP,
- S/DTP,
- pochodzące z osocza koncentraty FVIII: VWF.

Metody używane w standardowej opiece opierają się na zasadzie uzupełniania brakującego enzymu ADAMTS13 poprzez podawanie dostępnych terapii na bazie osocza, w zależności od potrzeby (na żądanie) lub regularnie, jako profilaktykę. Dobór komparatora jest zatem uzasadniony. Wyżej wymienione opcje, tj. przetoczenie osocza oraz czynników krzepnięcia są świadczeniem gwarantowanym w Polsce, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia¹² z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie TAK-755-281102:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak.
- Wyleczenia: brak.
- Jakości życia:
 - wyniki zgłaszane przez pacjentów na podstawie Kwestionariusza Doświadczeń Pacjenta (ang. *Patient Experience Questionnaire*, PEQ), 36-punktowej Skróconej Ankiety Zdrowia (ang. *36-Item Short Form Health Survey Version 2.0*, SF-36v2), Kwestionariusza EQ-5D-3L

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000870> [dostęp: 21.10.2024].

(ang. *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3 Level*, EQ 5D-3L) oraz Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia Lekami 9 (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication 9*, TSQM-9).

- Zastępcze punkty końcowe:
 - liczba ostrych zdarzeń TTP wśród pacjentów otrzymujących profilaktycznie TAK-755 (rADAMTS13) lub SoC w odpowiednich okresach leczenia – pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - Proporcja ostrych epizodów TTP odpowiadających na TAK-755 (zdefiniowanych jako niewymagających użycia innego środka zawierającego ADAMTS13).
 - Czas do ustąpienia ostrych epizodów TTP po rozpoczęciu leczenia TAK-755 lub środkiem standardowej opieki (SoC).
 - Liczba modyfikacji dawki niezwiązanej z ostrym epizodem TTP.
 - Liczba podostrych zdarzeń TTP wśród osób otrzymujących leczenie profilaktycznie.
 - Liczba dodatkowych dawek wywołanych podostrych epizodami TTP.
 - Częstość występowania małopłytkowości, zdefiniowanej jako spadek liczby płytek krwi o $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej lub liczba płytek krwi $< 150\ 000/\mu\text{L}$.
 - Częstość występowania MAHA (mikroangiopatycznej anemii hemolitycznej), zdefiniowanej jako podwyższenie poziomu LDH $> 1,5$ razy wartości wyjściowej lub $> 1,5$ razy górnej granicy normy (GGN).
 - Częstość występowania objawów neurologicznych (np. dezorientacja, dysfonia, dyzartria, ogniskowe lub ogólne objawy motoryczne, w tym drgawki).
 - Częstość występowania zaburzeń czynności nerek, zdefiniowanych jako wzrost poziomu kreatyniny w surowicy $> 1,5$ razy wartości wyjściowej.
 - Częstość występowania bólu brzucha.

W poniżej tabeli zaprezentowano definicję zdarzenia ostrego i podostrego TTP wg. EPAR Adzynma.

Tabela 9. Definicje zdarzeń TTP

| | Ostre zdarzenie TTP | Podostre zdarzenie TTP |
|---|---|---|
| Kryteria | Oba z poniższych pomiarów laboratoryjnych | Co najmniej 2 z poniższych (co najmniej 1 musi dotyczyć pomiaru laboratoryjnego) |
| Małopłytkowość | Spadek liczby płytek krwi $\geq 50\%$ lub liczba płytek $< 100\ 000\ \mu\text{L}$ | Spadek liczby płytek krwi $\geq 25\%$ lub liczba płytek $< 150\ 000\ \mu\text{L}$ |
| Mikroangiopatyczna anemia hemolityczna | Wzrost poziomu LDH o $> 2x$ w stosunku do poziomu wyjściowego lub $> 2x$ GGN | Wzrost poziomu LDH o $> 1,5x$ w stosunku do poziomu wyjściowego lub $> 1,5x$ GGN |
| Związane z TTP objawy kliniczne/symptomy | Nie muszą wystąpić, ale muszą być rejestrowane, jeśli wystąpią | Oznaki i objawy charakterystyczne dla danego narządu, w tym między innymi: <ul style="list-style-type: none"> • objawy nerkowe: wzrost poziomu kreatyniny w surowicy o $> 1,5x$ w stosunku do poziomu wyjściowego; • objawy neurologiczne (np. ból głowy, dezorientacja, problemy z pamięcią, parestezja); • gorączka ($\geq 38^\circ\text{C}$); • zmęczenie/ospałość; • ból brzucha. |

LDH– dehydrogenaza mleczanowa

GGN – górna granica normy

Źródło: EPAR Adzynma https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf, s.94.

- Bezpieczeństwa:
 - liczba uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. *adverse events*, AE) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *serious adverse events*, SAE).

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Adzynma.

- W badaniu nie wykryto przeciwciał neutralizujących rADAMTS13 u żadnego leczonego pacjenta. Należy jednak podkreślić, że ze względu na krótki czas obserwacji pacjentów nie można wykluczyć rozwoju przeciwciał anty-rADAMTS13 przy długotrwałym stosowaniu leku Adzynma.
- Brak informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii u kobiet w ciąży – populacja ta została wykluczona z badania. Należy zaznaczyć, że ciąża jest jednym z głównych czynników wyzwalających ostre epizody TTP, a wg. ChPL nie stanowi ona przeciwwskazania do stosowania TAK-755.
- Częstość występowania dysfunkcji nerek była nieznacznie wyższa w przypadku pacjentów stosujących ocenianą technologię w porównaniu do pacjentów otrzymujących SoC (AIR: 0,10 vs. 0,08). Ze względu na krótki czas trwania badania (mediana ok. 6 miesięcy) nie można jednoznacznie ocenić wpływu długotrwałego stosowania TAK-755 na zjawisko nefrotoksyczności u osób z cTTP.
- Wprowadzono łącznie 7 globalnych poprawek do protokołu dotyczących m.in. odkrycia wariantu białka TAK-755 na podstawie nowych danych (badanie wstrzymano od listopada 2017 roku do lipca 2019 roku), przeniesienia miejsca produkcji i zmiany sponsora oraz zmiany w procedurach badania z powodu pandemii COVID-19.
- W badaniu odnotowano jedno krytyczne naruszenie protokołu dotyczące jednego uczestnika, któremu podano przeterminowany produkt leczniczy TAK-755. Nie zgłoszono natomiast żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem po jego podaniu, a po zdarzeniu okres ważności całej partii TAK-755 został przedłużony na podstawie zaktualizowanych danych dotyczących stabilności.
- U znacznej liczby (60%) badanych wystąpiło co najmniej jedno poważne odstępstwo od protokołu. Najczęstsze poważne odstępstwa od protokołu, które miały miejsce u większości uczestników w obu kohortach, obejmowały odstępstwa od harmonogramu badań laboratoryjnych, harmonogramu dawkowania, wizyt protokołowych oraz procedur badania. Uznano jednak, że nie wpłynęły one znacząco na wyniki badania.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Pacjenci zarówno w kohorcie profilaktycznej jak i na żądanie otrzymywali naprzemiennie zarówno leczenie eksperymentalne jak i kontrolne (badanie typu *cross-over*). Przed rozpoczęciem leczenia w 2. okresie nie przewidziano okresu „wypłukiwania” poprzednio stosowanej terapii (ang. *wash-out*).
- Nieliczna populacja (<50) w badaniu.
- Do badania włączono jedynie 12 pacjentów pediatrycznych (<18 r.ż.). Wyniki dotyczące skuteczności oparto głównie na danych pochodzących od dorosłych i nastolatków (≥12 r.ż.).
- Do kohorty leczonych „na żądanie” (OD) ostatecznie włączono jedynie 5 pacjentów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności badanego leku w tym schemacie leczenia.
- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie.
- Krótki czas obserwacji pacjentów (mediana czasu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego trwała ok. pół roku).
- W opisie badania nie przedstawiono szczegółowych wyników kwestionariuszy oceny jakości życia ani uzyskanych punktacji, co uniemożliwia ich interpretację i wnioskowanie.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Populacja pacjentów różniła się pod względem przyjmowanych metod standardowej opieki (komparatora), z których każda mogła charakteryzować się inną skutecznością w porównaniu do ocenianej technologii.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem danych do modelowania wynikającym z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Adzynma u pacjentów cierpiących na wrodzoną zakrzepową plamicę małopłytkową (cTTP) oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy (TAK-755-281102). W badaniu zastosowano metodykę typu *cross-over* – pacjenci otrzymywali naprzemiennie leczenie eksperymentalne i kontrolne, po czym nastąpiła jednoramienna faza kontynuacyjna. Ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest nieliczna populacja (<50), krótki okres obserwacji oraz brak okresu *wash-out* między podawanymi w badaniu interwencjami. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu TAK-755-281102 jest wysoki odsetek odstępstw od protokołu wśród pacjentów, brak kompletnych danych dotyczących jakości życia, wysoki stopień wyselekcjonowania populacji pacjentów pod względem stanu sprawności oraz wykluczenie z badania pacjentek w ciąży (należy zaznaczyć, że ciąża jest jednym z czynników wyzwalających ostre epizody TTP, a wg. ChPL ciąża nie stanowi przeciwwskazania do stosowania rADAMTS13).

Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności wykonano w oparciu o wyniki krzyżowego badania rejestracyjnego TAK-755-281102 z jednoramienną fazą kontynuacyjną. Obserwowano 5 pacjentów w kohorcie leczenia na żądanie (ang. *on-demand*, OD), z której 3 przeszło w trakcie badania do kohorty leczenia profilaktycznego oraz łącznie 46 pacjentów w kohorcie leczenia profilaktycznego – zmodyfikowany zestaw pełnej analizy (ang. *modified full analysis set*, MFAS). Pacjenci z kohorty profilaktycznej otrzymywali 40 IU/kg mc. (\pm 4 IU/kg) produktu leczniczego Adzynma (TAK-755) albo terapię oparte na osoczu (SoC) (okres 1) raz w tygodniu (Q1W) lub co drugi tydzień (Q2W), z późniejszym przejściem do drugiego typu leczenia (okres 2). Po okresach 1. i 2. wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie z wykorzystaniem TAK-755 w jednej grupie (okres 3). Każdy z trzech okresów leczenia trwał 6 miesięcy. Pacjenci w kohorcie leczenia na żądanie otrzymywali badany lek w dawce 40 IU/kg mc. w dniu 1., 20 IU/kg mc. w dniu 2., a następnie 15 IU/kg mc. w dniu 3. oraz codziennie, aż do 2 dni po ustąpieniu ostrego epizodu TTP.

Uczestnicy, którzy ukończyli kluczowe badanie rejestracyjne oraz ci, którzy go nie ukończyli, ale spełniali kryteria włączenia i wyłączenia, byli uprawnieni do wzięcia udziału w trwającym badaniu wspierającym TAK-755-3002. Na dzień odcięcia danych (20.06.2023 r.) 63 (w tym 40 z badania 281102) pacjentów pozostało w badaniu, otrzymując profilaktyczne leczenie TAK-755.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych w głównym badaniu rejestracyjnym TAK-755-281102 oraz wspierającym badaniu TAK-755-3002.

Badanie TAK-755-281102

Jakość życia¹³

Jakość życia w badaniu rejestracyjnym badano za pomocą: Kwestionariusza Doświadczeń Pacjenta z cTTP (ang. *Patient Experience Questionnaire*, PEQ), 36-punktowej Skróconej Ankiety Zdrowia (ang. *36-Item Short Form Health Survey Version 2.0*, SF-36v2) oraz Kwestionariusza EQ-5D-3L (ang. *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3 Level*, EQ 5D-3L). Wyniki wszystkich ocen były spójne w różnych punktach czasowych badania dla osób otrzymujących profilaktyczne leczenie TAK-755 oraz standardowe leczenie (SoC).

Ponadto, wykorzystano Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia Lekami 9 (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication 9*, TSQM-9), który został opracowany w celu pomiaru kluczowych wymiarów satysfakcji z leczenia (skuteczność, wygoda i zadowolenie z leczenia). Pacjenci konsekwentnie zgłaszali wyższe wyniki we wszystkich wymiarach po otrzymaniu profilaktycznego leczenia TAK-755 w porównaniu do leczenia SoC.

Należy podkreślić, iż w opisie badania nie przedstawiono szczegółowo wyników kwestionariuszy oceny jakości życia ani uzyskanych punktacji, które umożliwiłyby ich interpretację oraz wnioskowanie.

Liczba ostrych epizodów zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP)

W kohorcie otrzymującej profilaktykę TAK-755 nie wystąpiły żadne ostre epizody TTP we wszystkich trzech okresach badania. Jeden ostry epizod TTP wystąpił u jednego dorosłego pacjenta, który otrzymywał terapię mrożonym osoczem (ang. *fresh frozen plasma*, FFP) podczas pierwszego okresu leczenia *cross-over*. Zdarzenie to zostało potwierdzone jako ostre na podstawie nieprawidłowości laboratoryjnych (zgłoszone przez badacza jako spowodowane zakażeniem wirusowym), w tym spadku liczby płytek krwi oraz LDH. Mediana okresu obserwacji pacjentów w tym punkcie końcowym wyniosła ok. pół roku, a najdłuższy czas ekspozycji na TAK-755 wynosił 22,6 miesiąca.

¹³ Clinical Trials, NCT03393975, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03393975?term=TAK-755-281102&rank=1&tab=table> [dostęp: 21.10.2024].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie występowania ostrych zdarzeń TTP u pacjentów w kohorcie leczenia profilaktycznego (wiek \geq 12 r.ż)

| Parametr | SoC | TAK-755 | |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| | Okres 1. i 2. (N=38) | Okres 1. i 2. (N=37) | Okres 3. (N=35) |
| Liczba zbadanych pacjentów | | | |
| Liczba pacjentów z ostrym epizodem TTP | 1 | 0 | 0 |
| Liczba ostrych epizodów TTP | 1 | 0 | 0 |
| Roczny wskaźnik ostrych epizodów TTP | | | |
| Średnia (SD) | 0,05 (0,280) | 0 | 0 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Adzynma https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 102-103 [dostęp: 9.10.2024].

Nie odnotowano ostrych incydentów cTTP u pacjentów pediatrycznych, co wskazuje na uzyskanie podobnych wyników we wszystkich grupach wiekowych.

Ostre epizody TTP reagujące na leczenie z wykorzystaniem TAK-755

Analizę punktu końcowego dotyczącego proporcji ostrych zdarzeń TTP reagujących na leczenie TAK-755 została przeprowadzona zarówno dla kohorty profilaktycznej, jak i kohorty stosującej leczenie na żądanie. W kohorcie profilaktycznej żaden z pacjentów otrzymujących TAK-755, w tym podczas okresu 3, nie miał ostrych zdarzeń TTP. Tylko jedno ostre zdarzenie TTP, które zostało leczone za pomocą TAK-755 w kohorcie OD, potwierdzono jako spełniające definicję protokołu dla ostrego zdarzenia. Epizod ten został rozwiązany poprzez podanie badanego leku.

Czas do ustąpienia ostrych zdarzeń TTP

Ostre zdarzenie TTP było w badaniu uznawane za ustępujące na podstawie wyników badań laboratoryjnych (liczby płytek krwi oraz poziomu LDH) uczestników. Jeden z pacjentów otrzymujących standardową opiekę (SoC) w kohorcie leczenia profilaktycznego miał ostre zdarzenie TTP, którego ustąpienie zgłoszono po 14,8 dniach. Żaden z pacjentów otrzymujących TAK-755 w kohorcie leczenia profilaktycznego, w tym w również w okresie 3, nie miał żadnych ostrych zdarzeń TTP.

W kohorcie OD jedno potwierdzone ostre zdarzenie TTP leczono standardową opieką. Czas do ustąpienia tego zdarzenia wyniósł 1,5 dnia. Należy zauważyć, że czas ten nie spełniał definicji protokołu dla ustępującego ostrego zdarzenia. Jedno potwierdzone ostre zdarzenie TTP leczono za pomocą TAK-755, a zgłoszony czas do ustąpienia tego zdarzenia wyniósł 3,0 dni.

Liczba podostrych zdarzeń TTP. Dawki uzupełniające oraz modyfikacje dawki TAK-755

W trakcie badania nie wprowadzono żadnych modyfikacji dawkowania spowodowanych ostrym zdarzeniem TTP. U dwóch pacjentów dokonano modyfikacji dawki TAK-755 z innych przyczyn. U jednego uczestnika z powodu wystąpienia bólu głowy oraz zmęczenia, a u drugiego z powodu bólów głowy oraz migren.

Dawki uzupełniające zostały zdefiniowane w badaniu jako dawki uzupełniające wywołane podostrychmi zdarzeniami TTP. Podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie dawek uzupełniających TAK-755 w kohorcie leczenia profilaktycznego (MFAS) (wiek \geq 12 r.ż)

| | SoC | TAK-755 | |
|---|------------------------------------|-----------------------|------------------|
| | Okres 1. i 2. N=38 ^a | Okres 1. i 2. N=37 | Okres 3. N=35 |
| Liczba pacjentów | | | |
| Liczba pacjentów z podoстрыm zdarzeniem TTP | 2 | 0 | 1 |
| Liczba dawek uzupełniających | 6 ^b | 0 | 4 |

^aJeden dorosły pacjent został uwzględniony podwójnie

^bNie obejmuje pacjenta, który otrzymał dodatkową dawkę 820 mL SoC w celu leczenia podostrychmi zdarzenia w Okresie 1, ponieważ dawka ta została podana dzień po zakończeniu podostrychmi zdarzenia

Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR Adzynma https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 106-107 [dostęp: 10.10.2024].

Częstość występowania klinicznych objawów TTP

W kilku drugorzędowych punktach końcowych oceniono częstość występowania klinicznych objawów TTP, w tym symptomów małopłytkowości, mikroangiopatycznej anemii hemolitycznej (ang. *microangiopathic haemolytic anaemia*, MAHA), dysfunkcji nerek, objawów neurologicznych (np. bólu głowy i migreny) oraz bólu brzucha podczas wszystkich trzech okresów profilaktycznego leczenia. Na podstawie średniego rocznego wskaźnika zdarzeń (ang. *annualized incidence rate*, AIR) podsumowano, że ogólna częstość występowania klinicznych objawów TTP (z wyjątkiem dysfunkcji nerek) była niższa w przypadku stosowania TAK-755 w porównaniu do SoC w 1. i 2. okresie badania łącznie. Statystycznie istotną różnicę stosunku TAK-755 vs. SoC stwierdzono natomiast jedynie w przypadku małopłytkowości ($p=0,002$) (Tabela 12).

Tabela 12. Częstość występowania klinicznych objawów TTP wśród pacjentów w kohorcie leczenia profilaktycznego w okresie 1. i 2. (wiek ≥ 12 r.ż)

| Parametr | SoC (N=38) | TAK-755 (N=37) | Stosunek TAK-755 vs. SoC (95% CI) | Wartość p |
|---|--------------|----------------|-----------------------------------|-----------|
| AIR średnia (SE)* | | | | |
| Małopłytkowość | 1,73 (0,533) | 0,74 (0,257) | 0,43 (0,26; 0,71) | 0,002 |
| Mikroangiopatyczna anemia hemolityczna (MAHA) | 0,74 (0,244) | 0,26 (0,130) | 0,35 (0,12; 1,07) | 0,065 |
| Dysfunkcja nerek | 0,08 (0,059) | 0,10 (0,078) | 1,35 (0,23; 7,83) | 0,733 |
| Objawy neurologiczne | 0,29 (0,142) | 0,18 (0,093) | 0,62 (0,32; 1,19) | 0,142 |
| Ból brzucha | 0,17 (0,094) | 0,11 (0,068) | 0,62 (0,17; 2,31) | 0,470 |

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Adzynma https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 104-105 [dostęp: 9.10.2024].

W tabeli poniżej przedstawiono odsetek wszystkich pacjentów w kohorcie leczenia profilaktycznego (TAK-755 vs. SoC), u których występowały kliniczne objawy TTP.

Tabela 13. Podsumowanie występowania klinicznych objawów TTP wśród pacjentów w kohorcie leczenia profilaktycznego w okresie 1. i 2.

| Objawy TTP | TAK-755 (N=45) | SoC (N=46) |
|--|----------------|------------|
| Liczba pacjentów (%) | | |
| Małopłytkowość ^a | 13 (28,8) | 23 (50) |
| Mikroangiopatyczna anemia hemolityczna (MAHA) ^b | 8 (17,8) | 12 (26,1) |
| Objawy neurologiczne ^c | 4 (8,9) | 7 (15,2) |
| Dysfunkcja nerek ^d | 5 (11,1) | 2 (4,3) |
| Ból brzucha | 2 (4,4) | 6 (13,0) |

^aSpadek liczby płytek krwi o $\geq 25\%$ wartości wyjściowej lub liczba płytek krwi $< 150 \times 10^9/l$.

^bPodwyższenie poziomu LDH $> 1,5 \times$ wartość wyjściowa lub $> 1,5 \times$ GGN.

^cZaburzenia układu nerwowego (np. ból głowy, dezorientacja, problemy z pamięcią, drażliwość, parestezje, dyzartria, dysfonia, zaburzenia widzenia, ogniskowe lub ogólne objawy motoryczne, w tym drgawki).

^dPodwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times$ wartości wyjściowej.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Adzynma, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adzynma-epar-product-information_pl.pdf, s. 9 [dostęp: 31.10.2024].

Komentarz analityków

Częstość występowania dysfunkcji nerek była nieznacznie wyższa w przypadku pacjentów stosujących ocenianą technologię w porównaniu do pacjentów otrzymujących SoC (AIR: 0,10 vs. 0,08). Ze względu na krótki czas trwania badania (mediana ok. 6 miesięcy) nie można jednoznacznie ocenić wpływu TAK-755 na zjawisko nefrotoksyczności u osób z cTTP.

Aktualizacja wyników na dzień odcięcia danych 11.08.2023 r.

Na dzień odcięcia danych żaden pacjent w zestawie analitycznym MFAS nie miał ostrego zdarzenia TTP podczas leczenia profilaktycznego TAK-755 we wszystkich trzech okresach badania.

Wyniki w zakresie występowania objawów TPP (tj. małopłytkowość, MAHA, objawy neurologiczne oraz ból brzucha) u pacjentów ≥ 12 r.ż. były spójne z pierwotną analizą i liczbowo niższe podczas leczenia profilaktycznego TAK-755 w porównaniu do leczenia SoC.

Badanie wspierające TAK-755-3002 – podsumowanie wyników

W momencie odcięcia danych (20.06.2023 r.) jedno ostre zdarzenie TTP wystąpiło u pacjenta pediatrycznego podczas stosowania profilaktyki TAK-755 w kontekście COVID-19. Dwa kolejne ostre zdarzenia TTP (jedno u dorosłego i jedno u pediatrycznego pacjenta) wystąpiły przed rozpoczęciem leczenia TAK-755 i zostały rozwiązane dzięki terapii z wykorzystaniem rADAMTS13.

Średni roczny wskaźnik zdarzeń dla manifestacji TTP (AIR), tj. małopłytkowość, MAHA, objawy neurologiczne oraz ból brzucha, wśród pacjentów ≥ 12 r.ż. wyniósł 1,74, natomiast w populacji pediatrycznej 2,69. W przypadku obu grup pacjentów nie zaobserwowano manifestacji dysfunkcji nerek.

Dla pacjentów, którzy przeszli z badania 281102, wskaźniki zdarzeń ostrych i podostrych TTP oraz manifestacji TTP były utrzymywane na poziomach, które były zgodne z tymi zaobserwowanymi podczas profilaktyki TAK-755 w głównym badaniu fazy 3.

W grupie pacjentów pediatrycznych (≤ 12 r.ż.) również wykazano, że roczna częstość występowania manifestacji TTP była niższa w grupie przyjmującej TAK-755 w porównaniu do grupy leczonej za pomocą SoC. Nie zaobserwowano manifestacji neurologicznych zarówno w trakcie leczenia TAK-755, jak i SoC.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Zgodnie z EPAR Adzynma, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania TAK-755 (rADAMTS13) w leczeniu pacjentów z cTTP pochodzą z badania eskalacji dawki TAK-755-281101, głównego badania rejestracyjnego TAK-755-281102 (281102) oraz badania wspierającego TAK-755-3002 (3002). Łącznie, 71 uczestników, w tym 20 pacjentów pediatrycznych, było narażonych na co najmniej jedną dawkę rADAMTS13 w badaniach klinicznych.

W zbiorczej analizie badań TAK-755-281102 oraz TAK-755-3002, mediana czasu ekspozycji wynosiła 556,0 dni dla grupy przyjmującej TAK-755 i 196,0 dni dla grupy przyjmującej SoC w kohorcie profilaktycznej oraz 6,0 dni dla grupy przyjmującej TAK-755 i 3,5 dnia dla grupy przyjmującej SoC w kohorcie objętej leczeniem na żądanie.

Kohorta leczenia profilaktycznego

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek uczestników, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) w kohorcie leczenia profilaktycznego badania rejestracyjnego TAK-755-281102 oraz w badaniu TAK-755-3002.

Tabela 14. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) w badaniu 281102 i 3002, n (%)

| Kategoria zdarzenia niepożądanego | Badanie 281102 | | | Badanie 3002 |
|--|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Okres 1. i 2. | | Okres 3. | |
| | SoC (N=48) n (%) | TAK-755 (N=47) n (%) | TAK-755 (N=46) n (%) | TAK-755 (N=65) n (%) |
| Wszystkie TEAE | 44 (91,7) | 39 (83,0) | 32 (69,6) | 54 (83,1) |
| TEAE związane z badanym lekiem | 22 (45,8) | 2 (4,3) | 1 (2,2) | 4 (6,2) |
| Poważne TEAE | 6 (12,5) | 3 (6,4) | 5 (10,9) | 9 (13,8) |
| Ciężkie TEAE | 7 (14,6) | 1 (2,1) | 5 (10,9) | 5 (7,7) |
| TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia | 1 (2,1) | 0 | 0 | 0 |
| TEAE prowadzące do śmierci | 0 | 0 | 0 | 0 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Adzynma s. 144, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Wyniki analizy wykazały, iż podczas kontrolowanych okresów leczenia (okresy 1. i 2.) badania rejestracyjnego odsetek TEAE był nieco wyższy podczas leczenia SoC niż TAK-755 (92% vs 83%). Należy zauważyć, iż TEAE związane z leczeniem występowały znacznie częściej w ramieniu SoC (46% vs 4%). Najczęstszymi TEAE związanymi z SoC stanowiła nadwrażliwość i reakcje związane z infuzją (pokrzywka, wysypka, świąd).

W grupie pacjentów leczonych SoC odnotowano również większy odsetek ciężkich TEAE (15% vs. 2%). Żadne ciężkie TEAE nie zostało uznane za związane z leczeniem TAK-755. Tylko jeden przypadek ciężkiego TEAE (związany z gorączką) z grupy leczonej SoC został uznany za związany z leczeniem.

W żadnym z włączonych do analizy badań nie odnotowano przypadku TEAE prowadzącego do śmierci, a jedyny przypadek TEAE prowadzący do dyskontynuacji leczenia pojawił się w grupie pacjentów leczonych SoC w okresie 1. lub 2. głównego badania rejestracyjnego (reakcja nadwrażliwości na świeżo mrożone osocze).

Podczas profilaktyki TAK-755 najczęściej zgłaszanymi TEAEs były: ból głowy, migrena, ból brzucha, COVID-19, zawroty głowy, zapalenie nosogardzieli, senność, nudności i biegunka. Podczas terapii SoC najczęściej zgłaszano: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, małopłytkowość, zmęczenie i pokrzywkę. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje i zakażenia oraz zaburzenia układu nerwowego występowały częściej po TAK-755 w porównaniu z SoC (45,1% vs 31,3%, 73,2% vs 43,8%, 47,9% vs 29,2%).

Niepożądane działania leku (ang. *adverse drug reactions*, ADRs), zdefiniowane jako często występujące TEAE (u >2% uczestników narażonych na TAK-755) ocenione przez badacza jako mające prawdopodobny związek przyczynowy z badanym lekiem stanowiły: ból głowy (28,6%), nudności (14,3%), uczucie gorąca (5,4%), nadciśnienie tętnicze (5,4%), świąd (3,6%) i senność (3,6%).

Należy zaznaczyć, iż w badaniach 281102 oraz 3002 nie wykryto przeciwciał neutralizujących rADAMTS13 u żadnego uczestnika, również przy zaktualizowanych danych odcięcia.

Kohorta leczenia na żądanie

Wśród 3 pacjentów, którzy otrzymali TAK-755 na żądanie, nie zgłoszono żadnych TEAE. Wśród 4 pacjentów, którzy otrzymali leczenie SoC na żądanie, 3 pacjentów doświadczyło TEAE. Nie odnotowano ciężkich TEAE, zdarzeń prowadzących do dyskontynuacji podawania badanego leku lub wycofania się z badania. Jedynym TEAE zgłoszonym przez >1 uczestnika badania na żądanie był świąd (2 uczestników, którzy otrzymali SoC).

Dzieci i młodzież

Dane z kontrolowanych badań produktu Adzynma u dzieci i młodzieży są ograniczone – do badań włączono 20 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 17 lat do kohorty leczenia profilaktycznego oraz jednego do kohorty leczenia na żądanie.

Jeden noworodek w wieku 36 godzin był leczony TAK-755 w ramach eksperymentalnego leczenia ze wskazań humanitarnych i po 2 latach leczenia profilaktycznego nie zgłoszono żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa ani immunogenności.

Ogólnie w badaniach profil bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej był podobny do profilu obserwowanego w populacji osób dorosłych – zakłada się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych będą takie same w obu populacjach.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były ból głowy (31,5%), biegunka (17,8%), zawroty głowy (16,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,1%), nudności (13,7%) i migrena (11%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu leczniczego (ang. *adverse drug reactions*, ADRs) przedstawia Tabela 15.

Poniżej znajduje się lista działań niepożądanych uwzględniająca klasyfikację układów i narządów według MedDRA oraz częstość występowania.

Częstość występowania definiuje się następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu).

W obrębie każdej klasy układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej częstości. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Adzynma

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC) | Działanie niepożądane według preferowanego terminu (PT) | Kategoria częstości występowania według zagadnienia |
|--|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia górnych dróg oddechowych | Bardzo często |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Nadpłytkowość | Często |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Bardzo często |
| | Zawroty głowy | Bardzo często |
| | Migrena | Bardzo często |
| | Senność | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka | Bardzo często |
| | Nudności | Bardzo często |
| | Zaparcia | Często |
| | Wzdęcia | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia | Często |
| | Uczucie gorąca | Często |
| Badania diagnostyczne | Aktywność ADAMTS13 nieprawidłowa | Często |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Adzynma, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adzynma-epar-product-information_pl.pdf, s. 6 [dostęp: 14.10.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁴, na dzień 24.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Adzynma.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁵ na dzień 24.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Adzynma. Wyszukiwanie zawężono do ocenianego wskazania, tj. zakrzepowa plamica małopłytkowa. Zidentyfikowano 12 przypadków działań niepożądanych, z czego 1 dotyczył ciężkiego przypadku (w tym 0 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (14),
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (7),
- zaburzeń układu nerwowego (2),
- problemów związanych z produktem (2).

W bazie EudraVigilance¹⁶ do dnia 24.01.2025 r. nie odnotowano żadnych przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Adzynma.

W bazie VigiAccess¹⁷ prowadzonej przez WHO, w dniu 24.01.2025 r. odnotowano 33 przypadki działań niepożądanych leku Adzynma (rADAMTS13):

¹⁴ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=2&size=10> [dostęp: 24.01.2025].

¹⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 24.01.2025].

¹⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 24.01.2025].

¹⁷ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 24.01.2025].

- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (14),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (13),
- zaburzeń układu nerwowego (5).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Skuteczność substancji czynnej TAK-755 (rADAMTS13) oceniano w głównym badaniu w układzie krzyżowym (TAK-755-281102), w którym pacjentom podawano produkt leczniczy Adzynma lub terapie oparte na osoczu (SoC). Wyniki uzupełniono o dane z trwającego badania wspierającego TAK-755-3002.

Analizę jakości życia pacjentów przeprowadzono na podstawie kwestionariuszy PEQ, SF-36v2, EQ 5D-3L oraz TSQM 9. Należy podkreślić, iż w opisie badania nie przedstawiono szczegółowych wyników ww. kwestionariuszy ani uzyskanych punktacji, a zatem nie można wnioskować o wyższości technologii nad komparatorem w zakresie wpływu na jakość życia.

Jeden ostry epizod TTP wystąpił u jednego dorosłego pacjenta w grupie SoC (kohorta leczenia profilaktycznego), który otrzymywał terapię mrożonym osoczem (FFP) podczas pierwszego okresu leczenia. W kohorcie leczenia profilaktycznego TAK-755 nie wystąpiły natomiast żadne ostre epizody TTP we wszystkich trzech okresach badania. Na podstawie oceny średniego rocznego wskaźnika zdarzeń (ang. *annualized incidence rate*, AIR) dla występowania klinicznych objawów TTP (tj. małopłytkowości, mikroangiopatycznej anemii hemolitycznej, dysfunkcji nerek, objawów neurologicznych oraz bólu brzucha) stwierdzono, że różnice wyników osiągniętych dla pacjentów w kohorcie leczenia profilaktycznego nie były statystycznie istotne. Wyjątek stanowiła małopłytkowość (AIR (SoC vs TAK-755): 1,73 vs 0,74, p=0,002).

Stwierdzono jeden ostry epizod TTP u pacjenta w kohorcie leczenia na żądanie (ang. *on demand*, OD), który został rozwiązany poprzez podanie TAK-755, a zgłoszony czas do ustąpienia tego zdarzenia wyniósł 3 dni. Jeden z pacjentów otrzymujących standardową opiekę (SoC) w kohorcie leczenia profilaktycznego miał ostre zdarzenie TTP, którego ustąpienie zgłoszono po ok. 14 dniach.

Na dzień odcięcia danych (20.06.2023 r.) wyniki wspierającego badania 3002 były spójne z analizą skuteczności przeprowadzoną w głównym badaniu rejestracyjnym TAK-755-281102.

Interpretacja wyników analizy oceny skuteczności na podstawie danych przedstawionych w głównym badaniu rejestracyjnym (TAK-755-281102) jest ograniczona ze względu na konstrukcję badania (*cross-over* bez okresu wypłukiwania), niską liczebność badanej próby (N=48) oraz krótki okres obserwacji pacjentów w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. liczby ostrych zdarzeń TTP (mediana ok. 6 miesięcy). Nie można zatem wyciągnąć jednoznacznych wniosków co do skuteczności leku Adzynma w zapobieganiu ostrym epizodom cTTP. Do kohorty leczonych OD ostatecznie włączono jedynie 5 pacjentów, z których 2 otrzymało ocenianą technologię, co uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie o skuteczności badanego leku w tym schemacie leczenia. Ponadto, do badania TAK-755-281102 włączono jedynie 12 pacjentów pediatrycznych (<18 r.ż.), co wpływa na ograniczoną możliwość wnioskowania w tej grupie.

Warto również podkreślić, że z badania wykluczono dwie ciężarne pacjentki, przy czym ciąża jest istotnym czynnikiem wyzwalającym ostre epizody TTP. Udostępniono natomiast wyniki leczenia, w trybie wyjątkowym, chorych kobiet, które doświadczyły manifestacji TTP w okresie ciąży. W obu przypadkach pacjentkom podano produkt leczniczy TAK-755, wprowadzając je w stan remisji. Obie kobiety donosiły ciążę.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR Adzynma, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania TAK-755 (rADAMTS13) w leczeniu pacjentów z cTTP, pochodzą z badania eskalacji dawki TAK-755-281101, głównego badania rejestracyjnego TAK-755-281102 oraz badania wspierającego TAK-755-3002. Łącznie, 71 uczestników, w tym 20 pacjentów pediatrycznych, przyjęło co najmniej jedną dawkę rADAMTS13 w badaniach klinicznych. W kohorcie leczenia profilaktycznego mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 556,0 dni dla grupy przyjmującej TAK-755 i 196,0 dni dla grupy przyjmującej SoC.

Podczas kontrolowanych okresów leczenia (okresy 1. i 2.) badania rejestracyjnego odsetek TEAE był nieco większy w grupie SoC niż w grupie rADAMTS13 (92% vs 83%). Dodatkowo, TAK-755 wykazał korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z SoC pod względem częstości występowania ciężkich TEAE (15% vs 2%). Należy zauważyć, iż TEAE związane z leczeniem występowały znacznie częściej w ramieniu SoC (46% vs 4%) i obejmowały najczęściej reakcje nadwrażliwości.

W żadnym z włączonych do analizy badań nie odnotowano przypadku TEAE prowadzącego do zgonu, a jedyny przypadek TEAE prowadzący do dyskontynuacji leczenia pojawił się w grupie pacjentów leczonych SoC (reakcja nadwrażliwości na świeżo mrożone osocze).

Podczas profilaktyki TAK-755 najczęściej zgłaszanymi TEAEs były: ból głowy, migrena, ból brzucha, COVID-19, zawroty głowy, zapalenie nosogardzieli, senność, nudności i biegunka. Podczas terapii SoC najczęściej zgłaszano: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, małopłytkowość, zmęczenie i pokrzywkę.

Dostępne dane dotyczące zgłaszanych TEAEs wskazują na zwiększone ryzyko zaburzeń układu odpornościowego, takich jak nadwrażliwość po SoC i zwiększone ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych i infekcji po TAK755. Zwiększone ryzyko infekcji wynika prawdopodobnie z przeciwzapalnego działania przypisywanego ADAMTS13.

Należy podkreślić, że znaczenie kliniczne różnic zaobserwowanych między TAK-755 a SoC jest niepewne ze względu na ograniczoną wielkość populacji oraz rozbieżny czas ekspozycji. Wielkość próby uważana jest także za zbyt małą, aby wykryć rzadziej występujące zdarzenia niepożądane. Krótki okres obserwacji wpływa na niepewność długofalowego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dodatkowo, tylko 2 osoby otrzymywały TAK-755 w kohorcie leczenia na żądanie, co ogranicza wnioskowanie dotyczące tego schematu dawkowania.

Należy zwrócić uwagę, iż brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania TAK-755 u kobiet w ciąży, choć ciąża jest głównym czynnikiem wyzwalającym objawy TTP. Ponadto, obecnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania interwencji u dzieci są ograniczone.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1 Założenia

- Zgodnie z ChPL Adzynma, dawkowanie rADAMTS13 w ramach profilaktycznej terapii zastępczej to 40 IU/kg mc. raz na dwa tygodnie lub raz w tygodniu, w oparciu o odpowiedź kliniczną u pacjenta. Z kolei w przypadku leczenia ostrych epizodów TTP na żądanie zalecana dawka produktu leczniczego wynosi 40 IU/kg mc. w dniu 1., 20 IU/kg mc. w dniu 2. oraz 15 IU/kg mc., począwszy od dnia 3., raz na dobę, przez dwa dni od ustąpienia ostrego zdarzenia.
- Według danych przedstawionych w badaniu rejestracyjnym dla leku Adzynma ok. 20% pacjentów w kohorcie profilaktycznej przyjmowało ocenianą interwencję co tydzień, natomiast ok. 80% raz na dwa tygodnie. Z uwagi na powyższe, do obliczeń przyjęto średnią ważoną kwoty terapii obu schematów leczenia.
- Na podstawie informacji z badania rejestracyjnego TAK-755-281102 założono, że średni czas do ustąpienia ostrego epizodu TTP wynosi 3 dni.
- Średnią masę ciała pacjentów (65,9 kg) przyjęto na podstawie danych z badania rejestracyjnego dla kohorty profilaktycznej.
- Do obliczeń kosztów leczenia profilaktycznego przyjęto roczny horyzont czasowy.
- Koszt leku Adzynma pozyskano ze strony internetowej¹⁸.
- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt leku Adzynma, nie uwzględniono natomiast kosztów dodatkowych.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 29.01.2025 r. (Tabela nr 018/A/NBP/2025).

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 16. Dane wejściowe do oszacowania kosztów - oceniana technologia

| Założenie | Wartość | Źródło |
|---|---|---|
| Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN] | 4,2092 | Tabela nr 018/A/NBP/2025 z dnia 2025-01-28 |
| Zalecana dawka leku Adzynma na podanie w wariacie profilaktycznym [IU/kg mc.] | 40 | ChPL Adzynma |
| Zalecana dawka leku Adzynma na podanie w wariacie na żądanie [IU/kg mc.] | 40 w dniu 1. 20 w dniu 2. 15 w dniu 3. oraz przez dwa dni od ustąpienia ostrego epizodu choroby | ChPL Adzynma |
| Cena rADAMTS13 za 1 IU [PLN] | 19,42 | https://www.medikamente-per-klick.de/adzynma-500-i-e-plv-u-lsm-z-h-e-injektionslg-1stk-19372313 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów rocznej, profilaktycznej terapii oraz leczenia na żądanie lekiem Adzynma, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

¹⁸ <https://www.medikamente-per-klick.de/adzynma-500-i-e-plv-u-lsm-z-h-e-injektionslg-1stk-19372313> [dostęp: 29.01.2025].

Tabela 17. Oszacowanie kosztów interwencji

| Substancja czynna | Masa ciała [kg] | Dawka na 1 podanie [IU/kg mc.] | Liczba dni cyklu | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w całej terapii | Dawka całkowita w terapii [IU] | Cena za 1 IU [PLN] | Koszt [PLN] |
|-------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------|
| Wariant profilaktyczny | | | | | | | | |
| Q2W | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7=2x3x5x6 | 8 | 9=7x8 |
| rADAMTS13 | 65,9 | 40 | 14 | 1 | 26 | 68 536 | 19,42 | 1 330 766 |
| Q1W | | | | | | | | |
| rADAMTS13 | 65,9 | 40 | 7 | 1 | 52 | 137 072 | 19,42 | 2 661 532 |
| | | | | | | | Średnia ważona | 1 596 919 |
| Wariant na żądanie | | | | | | | | |
| rADAMTS13 | 65,9 | 40 | 1 | 1 | 1 | 2 636 | 19,42 | 51 183 |
| | | 20 | 1 | 1 | 1 | 1 318 | 19,42 | 25 592 |
| | | 15 | 1 | 1 | 3 | 2 966 | 19,42 | 57 581 |
| | | | | | | | SUMA | 134 356 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków

Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów leczenia ocenianą interwencją z opcją terapeutyczną zalecaną w wytycznych klinicznych, aktualnie refundowaną dla pacjentów z cTTP – plazmaferazą (PEX). Zabieg jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.

Założenia dla komparatora:

- Zgodnie z danymi z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Adzynma pacjenci w grupie komparatora (SoC) najczęściej otrzymywali świeżo mrożone osocze (69,6% pacjentów). Uwzględniając powyższe, do obliczeń przyjęto koszty zabiegu plazmaferazy z wykorzystaniem FFP.
- Na podstawie informacji przedstawionych w wytycznych klinicznych założono, że dawka FFP podawanego pacjentom w ramach profilaktyki powinna wynosić 10-15 ml/kg mc. Do niższych obliczeń przyjęto zatem średnią dawkę wynoszącą 12,5 ml FFP na kg mc.
- Średnią masę ciała pacjentów (65,9 kg) przyjęto na podstawie danych z badania rejestracyjnego dla kohorty profilaktycznej.
- Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu rejestracyjnym dla leku Adzynma, częstotliwość dawkowania SoC była ustalana przez badacza zgodnie ze schematem leczenia stosowanym przez pacjenta w momencie przystąpienia do badania. Na podstawie danych dla kohorty profilaktycznej założono, że ok. 20% pacjentów przyjmowało komparator co tydzień, natomiast ok. 80% raz na dwa tygodnie. Z uwagi na powyższe, do obliczeń przyjęto średnią ważoną kwoty terapii z obu schematów leczenia.
- Obliczono roczny koszt terapii z zastosowaniem przyjętego komparatora.
- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt FFP oraz zabiegu plazmaferazy, nie uwzględniono natomiast kosztów dodatkowych.
- Oszacowania kosztów terapii FFP dokonano na podstawie cen zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia¹⁹ z dnia 20 lipca 2023 r.
- Koszt zabiegu plazmaferazy określono na podstawie wyceny świadczenia Plazmaferaza lecznicza (kod świadczenia: 5.53.01.0000938) zgodnej z Zarządzeniami Nr 97/2024/DSOZ²⁰. Świadczenie obejmuje substytucję osocza do 3000 ml, bez uwzględnienia związanej z nią hospitalizacji.
- Jako koszt punktu produktu rozliczeniowego „plazmaferaza lecznicza” przyjęto 1 PLN.

¹⁹ Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 lipca 2023 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2024 r., <https://eli.gov.pl/eli/DU/2023/1430/oqj> [dostęp: 25.10.2024].

²⁰ Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne oraz leczenia szpitalne - świadczenia wyspecjalistyczne, https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43375/Zarzadzenie-99_2024_DSOZ [dostęp: 25.10.2024].

Poniżej przedstawiono oszacowania rocznych kosztów zabiegu PEX z wykorzystaniem FFP oraz porównanie ich z rocznymi kosztami ocenianej interwencji w wariantcie leczenia profilaktycznego.

Tabela 18. Koszt zabiegu plazmaferezy

| Kod produktu | Nazwa produktu rozliczeniowego | Wartość punktowa | Koszt punktu [PLN] | Koszt świadczenia [PLN] |
|-----------------|--------------------------------|------------------|--------------------|-------------------------|
| 5.53.01.0000938 | Plazmafereza lecznicza | 3 840 | 1 | 3 840 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Oszacowanie rocznych kosztów terapii z wykorzystaniem FFP

| Substancja czynna | Masa ciała [kg] | Dawka na 1 podanie [ml/kg mc.] | Liczba dni cyklu | Liczba podań w cyklu | Liczba cykli w całej terapii | Cena za 1 ml [PLN] | Koszt [PLN] |
|-----------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|----------------------|------------------------------|--------------------|-------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8=2x3x6x7 |
| Q1W | | | | | | | |
| FFP | 65,9 | 12,5 | 7 | 1 | 52 | 0,53 | 11 351 |
| Q2W | | | | | | | |
| FFP | 65,9 | 12,5 | 14 | 1 | 26 | 0,53 | 22 703 |
| Średnia ważona | | | | | | | 13 622 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 20. Oszacowanie rocznych kosztów zabiegu plazmaferezy

| Procedura | Liczba cykli w całej terapii | Cena za 1 zabieg | Koszt [PLN] |
|-----------------------|------------------------------|------------------|-------------|
| Q1W | | | |
| Zabieg PEX | 52 | 3 840 | 199 680 |
| Q2W | | | |
| Zabieg PEX | 26 | 3 840 | 99 840 |
| Średnia ważona | | | 119 808 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 21. Oszacowanie średnich rocznych kosztów komparatora

| Substancja czynna/procedura | Średni koszt [PLN] |
|-----------------------------|--------------------|
| FFP | 13 622 |
| Zabieg PEX | 119 808 |
| SUMA | 133 430 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Oszacowanie różnicy kosztów interwencji i wyłonionego w warunkach polskich komparatora

| Wariant | Lek [PLN] | Komparator [PLN] | Różnica [PLN] |
|-------------------------------|-----------|------------------|---------------|
| Minimalny (-20% ceny Adzyny) | 1 277 536 | 133 430 | 1 144 106 |
| Średni | 1 596 919 | 133 430 | 1 463 489 |
| Maksymalny (+20% ceny Adzyny) | 1 916 303 | 133 430 | 1 782 874 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt zabiegu plazmaferezy z wykorzystaniem FFP wyniósł ok. 130 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wyniosła ok. 1,5 mln PLN na korzyść komparatora. Należy jednak mieć na uwadze niepewności związane z poczynionymi założeniami, takimi jak średnia masa ciała pacjentów oraz częstotliwość cykli leczenia, która może się różnić, w zależności od pacjenta.

7.2. Model farmakoekonomiczny

Ze względu na brak punktów końcowych związanych z przeżyciem całkowitym w głównym badaniu rejestracyjnym TAK-755-281102, odstąpiono od modelowania farmakoekonomicznego oraz wykonania analizy efektywności kosztów.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Adzynma we wskazaniu w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 11.10.2024 roku, a zaktualizowano w dniu 24.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Adzynma, rADAMTS13, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedno zestawienie kosztów dotyczące stosowania produktu leczniczego Adzynma. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

| Organizacja, rok | Metodyka | Porównanie | Wynik analizy |
|---|---|------------|---|
| <p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG Niemcy 2024</p> <p>Link</p> | <p>Populacja: leczenie niedoboru ADAMTS13 u dzieci i dorosłych z cTTP.</p> <p>Horyzont czasowy: 12 miesięcy.</p> <p>Źródła danych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung, GKV</i>). • Dokumentacja podmiotu odpowiedzialnego, opinia eksperta zewnętrznego. • Dane z Federalnego Urzędu Statystycznego z 2017 roku. • Publikacja Joly 2018 – dolna granica prevalencji. • Publikacja Zhao 2021 – górna granica prevalencji. | Brak | <p>Informacje od firmy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Założono, że profilaktyczne leczenie cTTP ma charakter ciągły, a częstotliwość podawania rADAMTS13 przyjęto jako raz na dwa tygodnie. • W przypadku leczenia doraźnego, zgodnie z ChPL Adzynma, założono, że może ono potrwać od 4 do 6 dni. • Przyjęto, że przeciętna masa ciała dziecka poniżej 1 r. życia wynosi 7,6 kg (dolna granica analizy), a dorosłego człowieka 77 kg (górna granica analizy). <p>Koszty roczne:</p> <p>Firma obliczyła roczne koszty leczenia na pacjenta dla rADAMTS13 w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii profilaktycznej: od 56 803,26 EUR do 392 811,37 EUR; • terapii doraźnej (na żądanie): od 8 705,48 EUR do 49 277,20 EUR. <p>Komentarze do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczne koszty terapii obejmują wyłącznie koszty leków – nie uwzględniono kosztów dodatkowych. • Dolną granicę prevalencji cTTP uznano za wiarygodną, natomiast górna wymaga rewizji w oparciu o nowsze lub dokładniejsze dane. • W analizie uwzględniono dawkowanie profilaktyczne raz na dwa tygodnie, nie uwzględniono natomiast możliwości modyfikacji częstotliwości dawki do ilości raz w tygodniu (koszty uległyby podwojeniu). |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W ramach przeszukiwania stron internetowych odnaleziono jedną analizę ekonomiczną z Niemiec. W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem rADAMTS13 w dwóch wariantach dawkowania (profilaktycznie i na żądanie), w zależności od wagi pacjenta. Koszt terapii profilaktycznej wyniósł od ok. 57 tys. EUR (≈ 240 tys. PLN) do ok. 393 tys. EUR (≈ 1,7 mln PLN) na pacjenta, natomiast koszt terapii na żądanie wyniósł od ok. 9 tys. (≈ 40 tys. PLN) EUR do ok. 49 tys. EUR (≈ 210 tys. PLN) na pacjenta. W obliczeniach dla schematu profilaktycznego przyjęto dawkowanie leku Adzynma raz na dwa tygodnie, nie uwzględniono natomiast możliwości modyfikacji dawki do ilości raz w tygodniu, co zwiększyłoby roczny koszt stosowania rADAMTS13.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Adzynma (rADAMTS13) we wskazaniu w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową płamicą małopłytkową (cTTP), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.10.2024 r., a zaktualizowano w dniu 24.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Adzynma oraz rADAMTS13. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Adzynma

| Organizacja, rok kraj/rejon | Wskazanie | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie |
|--|---|------------------|--|
| <p>Haute Autorité de Santé HAS Francja 2024 Link</p> | <p>Substytucyjna terapia enzymatyczna u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP) spowodowaną niedoborem ADAMTS13.</p> | <p>Pozytywna</p> | <p>Po naradzie podczas posiedzenia w dniu 8.02.2024 r. Kolegium Wysokiego Urzędu ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>, HAS) podjęło decyzję o przyznaniu zezwolenia na wczesny dostęp do leku TAK-755.</p> <p>W uzasadnieniu Komisja ds. Przejrzystości (fr. <i>la Commission de la transparence</i>, CT) podkreśliła, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie objęte wnioskiem dotyczy poważnej i rzadkiej choroby, której częstość występowania szacuje się od 1 do 2 przypadków na milion mieszkańców. Wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową to choroba o zróżnicowanym obrazie klinicznym, która może prowadzić do uszkodzenia wielu narządów w organizmie. Bez odpowiedniego leczenia cTTP może doprowadzić do śmierci chorego. • Nie istnieje odpowiednie leczenie, ponieważ obecnie stosowana standardowa terapia z wykorzystaniem osocza (długoterminowa profilaktyka lub leczenie na żądanie) nie jest specyficzna dla cTTP i wiąże się z wieloma problemami: immunogenność (alergie i wstrząsy), przewodnienie, wyczerpanie dostępu do żył i infekcje, swędzenie i ból w miejscu wstrzyknięcia, a także ograniczone dostarczanie ADAMTS13 oraz nadmiar innych czynników. <p>Ponadto, podkreślono, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia plazmatyczna wymaga regularnych hospitalizacji co 2-3 tygodnie, co ma negatywny wpływ na jakość życia pacjentów z powodu częstych wizyt w szpitalu. Dodatkowo generuje u chorych lęk, oraz skutki społeczno-ekonomiczne w ich życiu (m.in. nieobecność w pracy lub szkole). Problemy z dostępem do terapii wynikają także z ograniczonej dostępności do osocza na terenie całej Francji (częste braki i problemy z dostawą). • Lek TAK-755 jest uznawany za innowacyjny w porównaniu z obecnymi metodami leczenia, ponieważ oferuje nową możliwość terapii, która może przynieść istotną zmianę w leczeniu pacjentów pod względem skuteczności i tolerancji. W badaniach klinicznych nie odnotowano epizodów ostrego cTTP u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy profilaktycznie otrzymywali TAK-755, podczas gdy u jednego pacjenta leczonego standardowo wystąpił ostry epizod choroby. Zaobserwowano również mniejszą częstość występowania podostrych zdarzeń i izolowanych objawów klinicznych w porównaniu do standardowej terapii, co uznano za istotne kryteria oceny skuteczności w tej chorobie. • Program rozwoju leku jest odpowiedni i dostarcza dowodów klinicznych, które wskazują na potencjalne korzyści dla pacjenta w ramach istniejącej strategii terapeutycznej, zaspokajając częściowo niezaspokojone potrzeby medyczne związane z terapią plazmatyczną. <p>Pomimo ww. argumentów Francuska Agencja ds. Leków stwierdziła, że skuteczność i bezpieczeństwo leku Adzynma w rozpatrywanym wskazaniu są mocno prawdopodobne.</p> |

| | | | |
|--|---|------------------|---|
| <p>Haute Autorité de Santé, HAS Francja 2024 Link</p> | <p>Enzymatyczna terapia zastępcza u dzieci poniżej 12. roku życia z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową spowodowaną niedoborem ADAMTS13.</p> | <p>Pozytywna</p> | <p>Po naradzie podczas posiedzenia w dniu 12.12.2024 r. Kolegium Wysokiego Urzędu ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>, HAS) podjęło decyzję o przyznaniu zezwolenia na wczesny dostęp do leku TAK-755 w ocenianym wskazaniu.</p> <p>W uzasadnieniu Komisja ds. Przejrzystości (fr. <i>la Commission de la transparence</i>, CT) podkreśliła, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (cTTP) to choroba, która bez leczenia jest śmiertelna i zwykle rozpoczyna się w dzieciństwie. Śmiertelność wśród osób poniżej 20. roku życia wynosi aż 56%. • Lek Adzynma (rADAMTS13r) stanowi nową opcję terapeutyczną, która może w istotny sposób poprawić skuteczność leczenia. • W badaniach klinicznych nie zaobserwowano ostrych epizodów cTTP podczas stosowania leku w profilaktyce. W przeciwieństwie do standardowej terapii (plazmoterapia), lek ten charakteryzuje się niższą częstością występowania podostrych epizodów i izolowanych objawów klinicznych choroby. • Lek ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do terapii z wykorzystaniem osocza (brak immunogenności, lepsza tolerancja, mniejsze ryzyko infekcji i innych powikłań). • Obecnie jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest długotrwała terapia z wykorzystaniem osocza, która ma liczne ograniczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Skuteczność: jedynie 1/3 pacjentów odnosi korzyści z leczenia. ○ Bezpieczeństwo: ryzyko immunogenności, wstrząsów, hiperwolemii, infekcji i wyczerpania dostępu naczyniowego. ○ Jakość życia: częste hospitalizacje, ból, lęk oraz negatywny wpływ na życie zawodowe i szkolne. ○ Problemy z dostępnością: przerwy w dostawach i trudności w zaopatrzeniu. <p>Na podstawie opinii CT, Kolegium uznało, że warunki przyznania wczesnego dostępu do leku Adzynma zostały spełnione.</p> |
| <p>Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA Niemcy 2024 Link</p> | <p>Niedobór ADAMTS13 u pacjentów z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP).</p> | <p>W trakcie</p> | <p>Termin publikacji oceny korzyści: 2.12.2024 r. Termin podejmowania decyzji: połowa lutego 2025 r.</p> |
| <p>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV Szwecja 2025 Link</p> | <p>Leczenie wrodzonej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (cTTP).</p> | <p>W trakcie</p> | <p>TLV otrzymało zlecenie ws. oceny leku Adzynma i oczekuje za złożenie dokumentów przez firmę farmaceutyczną.</p> <p>Produkt leczniczy Adzynma znajduje się obecnie na liście leków do planowanej oceny ekonomicznej.</p> |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Adzynma odnaleziono informacje o trwającej ocenie w Niemczech i w Szwecji oraz dwie pozytywne rekomendacje z Francji. W uzasadnieniu decyzji refundacyjnych HAS podkreśla, że istnieje wysoka, niezaspokojona potrzeba zdrowotna wśród pacjentów z cTTP, dla których jedyną opcją terapeutyczną jest plazmafereza. Zabiegi wymiany osocza wiążą się z częstymi wizytami w szpitalu oraz powikłaniami, które znacząco obniżają jakość życia pacjentów. Uznano, że terapia z wykorzystaniem rADAMTS13 jest innowacyjna w porównaniu z obecnymi metodami leczenia oraz może przynieść istotną zmianę w leczeniu pacjentów pod względem skuteczności i tolerancji.

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Średni roczny koszt profilaktycznej terapii produktem leczniczym Adzynma wyniósł ok. 1,6 mln PLN. Z kolei średni roczny koszt zabiegu PEX z wykorzystaniem FFP wyniósł ok. 130 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wyniosła ok. 1,5 mln PLN na korzyść komparatora. Należy jednak mieć na uwadze niepewności związane z poczynionymi założeniami, takimi jak średnia masa ciała pacjentów oraz częstotliwość cykli leczenia, która może się różnić, w zależności od pacjenta.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W ramach przeszukiwania stron internetowych odnaleziono jedną analizę ekonomiczną z Niemiec. W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem rADAMTS13, w dwóch wariantach dawkowania (profilaktycznie i na żądanie), w zależności od wagi pacjenta. Koszt terapii profilaktycznej wyniósł od ok. 57 tys. EUR (≈ 240 tys. PLN) do ok. 393 tys. EUR (≈ 1,7 mln PLN) na pacjenta, natomiast koszt terapii na żądanie wyniósł od ok. 9 tys. (≈ 40 tys. PLN) EUR do ok. 49 tys. EUR (≈ 210 tys. PLN) na pacjenta. W obliczeniach dla schematu profilaktycznego przyjęto dawkowanie leku Adzynma raz na dwa tygodnie, nie uwzględniono natomiast możliwości modyfikacji dawki do ilości raz w tygodniu, co zwiększyłoby roczny koszt stosowania rADAMTS13.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Adzynma odnaleziono informacje o trwającej ocenie w Niemczech i w Szwecji oraz dwie pozytywne rekomendacje z Francji. W uzasadnieniu decyzji refundacyjnych HAS podkreśla, że istnieje wysoka, niezaspokojona potrzeba zdrowotna wśród pacjentów z cTTP, dla których jedyną opcją terapeutyczną jest plazmaferesa. Zabiegi wymiany osocza wiążą się z częstymi wizytami w szpitalu oraz powikłaniami, które znacząco obniżają jakość życia pacjentów. Uznano, że terapia z wykorzystaniem rADAMTS13 jest innowacyjna w porównaniu z obecnymi metodami leczenia oraz może przynieść istotną zmianę w leczeniu pacjentów pod względem skuteczności i tolerancji.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Pacjenci zarówno w kohorcie profilaktycznej jak i na żądanie otrzymywali naprzemiennie zarówno leczenie eksperymentalne jak i kontrolne (badanie typu *cross-over*). Przed rozpoczęciem leczenia w 2. okresie nie przewidziano okresu „wypłukiwania” poprzednio stosowanej terapii (ang. *wash-out*).
- Nieliczna populacja pacjentów w badaniu (<50).
- Do badania włączono jedynie 12 pacjentów pediatrycznych (<18 r.ż.).
- Do kohorty leczonych „na żądanie” (OD) ostatecznie włączono jedynie 5 pacjentów, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności badanego leku w tym schemacie leczenia.
- Brak informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii u kobiet w ciąży – populacja ta została wykluczona z badania. Należy zaznaczyć, że ciąża jest jednym z głównych czynników wyzwalających ostre epizody TTP, a wg. ChPL nie stanowi ona przeciwwskazania do stosowania rADAMTS13.
- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie.
- Krótki czas obserwacji pacjentów (mediana czasu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego trwała ok. pół roku).
- W opisie badania nie przedstawiono szczegółowych wyników kwestionariuszy oceny jakości życia ani uzyskanych punktacji, co uniemożliwia ich interpretację i wnioskowanie.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Populacja pacjentów różniła się pod względem przyjmowanych metod standardowej opieki (komparatora), z których każda mogła charakteryzować się inną skutecznością.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone m.in. w Polsce (ośrodki w Warszawie).
- Rasa biała stanowiła 66,7% populacji w kohorcie objętej profilaktyką i 60,0% populacji w kohorcie objętej leczeniem na żądanie.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (70) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- W badaniu odnotowano jedno krytyczne naruszenie protokołu dotyczące jednego uczestnika, któremu podano przeterminowany produkt leczniczy TAK-755. Nie zgłoszono natomiast żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem po jego podaniu, a po zdarzeniu okres ważności całej partii TAK-755 został przedłużony na podstawie zaktualizowanych danych dotyczących stabilności.
- U znacznej liczby (60%) badanych wystąpiło co najmniej jedno poważne odstępstwo od protokołu. Najczęstsze poważne odstępstwa od protokołu, które miały miejsce u większości uczestników w obu kohortach, obejmowały odstępstwa od harmonogramu badań laboratoryjnych, harmonogramu dawkowania, wizyt protokołowych oraz procedur badania.
- W badaniu nie wykryto przeciwciał neutralizujących rADAMTS13 u żadnego leczonego pacjenta. Należy jednak podkreślić, że względu na krótki czas obserwacji badanych nie można wykluczyć rozwoju przeciwciał anty-rADAMTS13 przy długotrwałym stosowaniu leku Adzyna.
- Częstość występowania dysfunkcji nerek była nieznacznie wyższa w przypadku pacjentów stosujących ocenianą technologię w porównaniu do pacjentów otrzymujących SoC. Ze względu na krótki czas trwania

badania (mediana ok. 6 miesięcy) nie można jednoznacznie ocenić wpływu TAK-755 na zjawisko nefrotoksyczności u osób z cTTP.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne, krótki okres obserwacji oraz brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia oraz brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dzieci i dorośli pacjenci z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP).

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Liczba ostrych zdarzeń TTP wśród osób otrzymujących leczenie profilaktycznie.
- Proporcja ostrych epizodów TTP odpowiadających na rADAMTS13, zdefiniowana jako brak potrzeby użycia innego środka zawierającego ADAMTS13.
- Czas do ustąpienia ostrych epizodów TTP po rozpoczęciu leczenia rADAMTS13.
- Liczba podostrych zdarzeń TTP wśród osób otrzymujących leczenie profilaktycznie.
- Liczba dodatkowych dawek TAK-755, wywołanych podostryimi epizodami TTP.
- Częstość występowania klinicznych objawów TTP:
 - małopłytkowości, zdefiniowanej jako spadek liczby płytek krwi o $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej lub liczba płytek krwi $< 150\ 000/\mu\text{L}$;
 - MAHA (mikroangiopatycznej anemii hemolitycznej), zdefiniowanej jako podwyższenie poziomu LDH $> 1,5$ razy wartości wyjściowej lub $> 1,5$ razy górnej granicy normy (ULN);
 - objawów neurologicznych (np. dezorientacja, dysfonia, dyzartria, ogniskowe lub ogólne objawy motoryczne, w tym drgawki);
 - zaburzeń czynności nerek, zdefiniowanych jako wzrost poziomu kreatyniny w surowicy $> 1,5$ razy wartości wyjściowej;
 - bólu brzucha.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Prawdopodobnie z uwagi na krótki czas trwania badania i małą liczebność próby, w badaniu zaobserwowano znikomą liczbę ostrych i podostrych zdarzeń TTP (wystąpiły odpowiednio u żadnego i jednego pacjenta). Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne dane, określenie oczekiwanych w tym zakresie korzyści zdrowotnych obarczone jest dużą niepewnością.
- Występowanie danych klinicznych objawów TTP, u nie więcej niż:
 - małopłytkowość: 28% pacjentów;
 - mikroangiopatyczna anemia hemolityczna (MAHA): 17% pacjentów;
 - objawy neurologiczne: 8% pacjentów;
 - dysfunkcja nerek: 11% pacjentów;
 - ból brzucha: 4% pacjentów.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Clinical Trials NCT03393975** A Phase 3, Prospective, Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, 2 Period Crossover Study With a Single Arm Continuation Evaluating the Safety And Efficacy of BAX 930 (rADAMTS13) in the Prophylactic And On-demand Treatment of Subjects With Severe Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [hTTP]), <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03393975?term=TAK-755-281102&rank=1> [dostęp: 7.10.2024].
- Clinical Trials NCT02216084** BAX930 (rADAMTS13): A Phase 1 Prospective, Uncontrolled, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP), <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02216084?intr=Recombinant%20ADAMTS13&rank=2> [dostęp: 11.10.2024].
- Clinical Trials NCT04683003** A Phase 3b, Prospective, Open-label, Multicenter, Single Treatment Arm, Continuation Study of the Safety and Efficacy of TAK-755 (rADAMTS13, Also Known as BAX 930/SHP655) in the Prophylactic and On-demand Treatment of Subjects With Severe Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP; Upshaw-Schulman Syndrome, or Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura), <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04683003?intr=Recombinant%20ADAMTS13&rank=5> [dostęp: 11.10.2024].
- Scully M. 2024** Scully M. et al. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, *N Engl J Med.* 2024; 390:1584-1596, https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2314793?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed [dostęp: 27.01.2025].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BSH 2023** British Society for Haematology (BSH), 2023, Wielka Brytania, <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/diagnosis-and-management-of-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-and-thrombotic-microangiopathies> [dostęp: 27.01.2025].
- G-BA 2024** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2024, Niemcy, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1111/> [dostęp: 24.01.2025].
- HAS 2024** Haute Autorité de Santé (HAS), 2024, Francja, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3495303/fr/decision-n2024-0032/dc/sem-du-8-fevrier-2024-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-tak-755 / https://www.has-sante.fr/jcms/p_3576108/fr/adzynma-apaadamtase-alfa-purpura-thrombotique-thrombocytopenique-congenital-pttc-pediatrie [dostęp: 24.01.2025].
- IQWiG 2024** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2024, Niemcy, https://www.iqwig.de/download/g24-22_radamts13_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 24.01.2025].
- ISTH 2020** The International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH, 2020, Międzynarodowy, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15010> [dostęp: 27.01.2025].
- Matsumoto M. 2023** Matsumoto M. et al., 2023, Japonia, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10615956/> [dostęp: 27.01.2025].
- TLV 2025** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), 2025, Szwecja, <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel.html?query=Adzynma> [dostęp: 24.01.2025].

Pozostałe publikacje

- Alawan F. 2019** Alawan F. et al., *Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*, *Blood.* 2019; 133 (15): 1644-1651, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120426357?via%3Dihub> [dostęp: 9.01.2025].
- ChPL Adzynma** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adzynma, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adzynma-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 1.10.2024].
- Drugs.com** <https://www.drugs.com/price-guide/adzynma> [dostęp: 24.10.2024].
- Du P. 2024** Du P. i in., *A Systematic Review of the Epidemiology and Disease Burden of Congenital and Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* 2024; 15: 363–386
- EPAR Adzynma** EPAR Adzynma, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzynma-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.10.2024].
- Eudra Vigilance** EudraVigilance Database, <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 24.01.2025].
- FDA** Baza FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 24.01.2025].
- GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny 2024, <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 18.10.2024].
- MabThera 2018** Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/RPT/161_OT.422.33.2018_RDTL_MABTHERA_rituxi_mab_TTP_M31.1_29.08.2018.pdf [dostęp: 18.10.2024].
- NCT06441578** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06441578?term=adzynma&rank=1>.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2023 poz. 870), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000870> [dostęp: 22.10.2024].

| | |
|------------------------------------|---|
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 24.01.2025]. |
| OP 37/2018 | Opinia nr 37/2018 z dnia 5 września 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/REK/Rdtl_37_2018_MabThera.pdf . |
| ORP 232/2018 | Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2018 z dnia 3 września 2018 roku, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/ORP/U_33_323_180903_opinia_232_Mabthera_plami_ca_RDTL.pdf . |
| Rozporządzenie MZ | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lipca 2023 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2024 r., https://eli.gov.pl/eli/DU/2023/1430/ogj [dostęp: 25.10.2024]. |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp: 24.01.2025]. |
| WHO, VigiAccess | WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 24.01.2025]. |
| Zarządzenie Prezesa NFZ | Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne, https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43375/Zarzadzenie-99_2024_DSOZ [dostęp: 25.10.2024]. |

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Epidemiology

Epidemiology Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura is an ultra-rare, life-threatening, chronic, and debilitating blood clotting disorder with an estimated prevalence of 0.5 to 4 cases/million (Zhao T et al, BMC Genom Data 2021).

Biologic features, aetiology and pathogenesis

Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura is caused by severe ADAMTS13 deficiency, generally considered to be <10% of mean normal activity, due to mutations in the ADAMTS13 gene. The autosomal recessive genetic deficiency of ADAMTS13 and clinical dysfunction of the VWF-ADAMTS13 axis is the underlying cause of cTTP. In patients with ADAMTS13 deficiency, reduced cleavage of VWF results in being prone to TTP, a thrombotic disorder of the microvasculature. ADAMTS13 regulates the size of von Willebrand factor (VWF) multimers by cleaving VWF at the Tyr1605-Met1606 bond in the A2 domain to form VWF fragments that, unlike the high molecular weight VWF multimers, do not promote thrombosis (Gao et al. 2008). VWF is a multimeric glycoprotein synthesised principally by vascular endothelial cells and megakaryocytes (Zheng 2015). It is essential for normal primary hemostasis and also serves as a carrier protein for coagulation factor VIII (FVIII), with which it circulates in blood as a noncovalently linked complex. Conditions that are associated with increases in Von Willebrand Factor (VWF) activity, such as infections, trauma and pregnancy, are triggers for acute TTP events and consistent with the two peaks in initial presentation of cTTP: in newborns/childhood and during pregnancy.

Clinical presentation, diagnosis

The clinical presentation of cTTP lies on a spectrum of severity ranging from severe acute TTP episodes to chronic, recurring TTP manifestations which include thrombocytopenia, hemolytic activity, headache, abdominal pain, fatigue or lethargy, bruising, joint pain, muscular pain, forgetfulness, and confusion. While the disease presentation is multifactorial, the root cause of cTTP disease activity is driven by severe ADAMTS13 deficiency, defined as <10% ADAMTS13 activity.

A significant proportion of patients with cTTP will experience major morbidities in multiple organs, such as strokes, kidney dysfunction leading to kidney failure, and cardiac injury. Patients with cTTP are always at risk of progressive organ dysfunction and severe exacerbations that could be life-threatening without appropriate treatment. Importantly, as many as 25% to 30% of cTTP patients have a history of stroke or TIA and often before the age of 40 years. The International hereditary TTP (hTTP) Registry reported that 12.5% of patients required hemodialysis or renal transplantation and 25% had chronic kidney disease. Compared with an age- and sex-matched US cohort, the probability of survival in patients with cTTP has been found to be lower at all ages, beginning at birth. Mortality among newborns with cTTP is reported to be 10%, with additional significant mortality before the age of 20.

Management

There are no medications approved for routine prophylactic treatment of cTTP. Current SoC treatment centers around the principle of replacing the missing ADAMTS13 enzyme through on-demand or regular prophylactic infusions of available plasma-based therapies, mostly FFP or S/D plasma. The therapeutic rationale for ADAMTS13 replacement therapy is well understood in this genetic enzyme deficiency disorder and it has been demonstrated that plasma replacement therapy may reduce the frequency and severity of cTTP episodes and has been shown to resolve 96% of acute TTP events in patients with cTTP.

Though shown to be effective for the treatment of cTTP, plasma-based therapies are reliant on donor plasma and have well-recognised drawbacks:

- Limited and inconsistent ADAMTS13 replacement results in up to ~25% of mean normal ADAMTS13 levels.
- Large volume of plasma therapies (often 10-15 ml/kg) are required to achieve the ADAMTS13 replacement needed to reasonably control symptoms in most patients with cTTP, which in turn requires burdensome inpatient hospital infusions taking 2 to 4 hours. Plasma therapies are also considered insufficient to prevent acute episodes and long term organ damage in clinical practice.
- There are well-recognised and frequent allergic and hypersensitivity reactions with plasma-based therapies, which are sometimes very severe and treatment-limiting despite premedication with glucocorticoids and antihistamines.

- To attenuate the allergic reactions, multiple prophylactic medications are commonly administered prior to plasma infusions, which have their own associated adverse effects and patient burdens.

There is therefore a clear unmet need for alternative options for the treatment of cTTP

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 25. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie niedoboru ADAMTS13 u dzieci i dorosłych pacjentów z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP)

| Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| <p>The International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH, 2020, Międzynarodowe Link</p> | <p><u>Recommendations for patients with cTTP in remission:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> plasma infusion or a watch and wait strategy (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence); a watch and wait strategy against the use of factor VIII (FVIII) (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence). <p><u>Recommendations for patients with cTTP who are pregnant:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> prophylactic treatment over no prophylactic treatment (A strong recommendation in the context of very low certainty evidence); prophylactic treatment with plasma infusion over FVIII products (A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence). <p>Category of evidence: Very Low – We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to substantially differ from the estimate of effect.</p> |
| <p>British Society for Haematology, BSH, 2023, Wielka Brytania Link</p> | <p><u>Initial management of acute TTP</u> Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> PEX - should be initiated within four to eight hours from referral of a suspected diagnosis of TTP and transfer (1A); <p><u>Treatment of congenital TTP</u> Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> solvent detergent plasma infusion is recommended. Intermediate purity factor VIII (e.g. BPL8Y) can be considered – for an acute cTTP episode (1B); ADAMTS13 prophylaxis should be considered for all patients with cTTP, with an individualised approach to dose and frequency according to symptoms, whether overt or non-overt (1B). <p><u>Subsequent pregnancy in women with prior TTP</u> Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> PEX and steroids – initially treatment for patients presenting for the first time with TTP in pregnancy (1A); regular SD-FFP replacement therapy - should be given prophylactically for pregnant women with cTTP to prevent clinical TTP relapse (1B). <p>Category of evidence: (A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. (B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as "recommend", "offer" and "should" are appropriate.</p> |
| <p>Matsumoto M. 2023, Japonia Link</p> | <p><u>Recommendations for patients with cTTP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FFP transfusion (grade of recommendation: 1B). <p>Category of evidence: 1. Strong - Benefits clearly outweigh risks and burden (or vice versa) in most patients. B: Limited evidence from RCTs or strong evidence from observational studies.</p> |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 26. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących rADAMTS13

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|--|------|-------------------------|----------------|------------------|------------------------|------------------------|------------------|---|-------------------------|
| - | BAX930 (rADAMTS13): A Phase 1 Prospective, Uncontrolled, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) (NCT02216084) | I | Zakończone | - | 30.09.2014 | 22.02.2016 | 22.02.2016 | 16 | https://clinicaltrials.gov/study/NCT02216084?intr=Recombination%20ADAMTS13&rank=2 | Brak |
| Tak | A Phase 3, Prospective, Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, 2 Period Crossover Study With a Single Arm Continuation Evaluating the Safety And Efficacy of BAX 930 (rADAMTS13) in the Prophylactic And On-demand Treatment of Subjects With Severe Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [hTTP]) (NCT03393975) | III | Zakończone | - | 13.10.2017 | 28.12.2023 | 30.05.2024 | 51 | https://clinicaltrials.gov/study/NCT03393975?intr=Recombination%20ADAMTS13&rank=7 | Brak |
| - | A Phase 3b, Prospective, Open-label, Multicenter, Single Treatment Arm, Continuation Study of the Safety and Efficacy of TAK-755 (rADAMTS13, Also Known as BAX 930/SHP655) in the Prophylactic and On-demand Treatment of Subjects With Severe Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP; Upshaw-Schulman Syndrome, or | III | Rekrutuje | - | 14.04.2021 | 16.03.2027 (szacowana) | 16.03.2027 (szacowana) | 77 | https://clinicaltrials.gov/study/NCT04683003?intr=Recombination%20ADAMTS13&rank=5 | Brak |

| Pivotal | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|---------|---|------|-------------------------|----------------|------------------|------------------------|------------------------|------------------|---|-------------------------|
| | Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (NCT04683003) | | | | | | | | | |
| - | Special Drug Use Surveillance of ADZYNMA Intravenous 1500 (All-Case Investigation) (NCT06441578) | - | Rekrutuje | - | 30.05.2024 | 30.09.2032 (szacowana) | 30.09.2032 (szacowana) | 40 | https://clinicaltrials.gov/study/NCT06441578?term=adzynma&rank=1 | Brak |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 11.10.2024].

11.4. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Adzynma w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2025)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | Adzynma OR TAK-755 OR rADAMTS13 OR recombinant ADAMTS13 OR BAX 930 OR SHP655 | 507 |
| #2 | congenital thrombotic thrombocytopenic purpura OR cTTP OR Upshaw-Schulman syndrome OR hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura OR hTTP OR familial thrombotic thrombocytopenic purpura | 4 619 095 |
| #3 | "randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial" OR "placebo" | 2 230 116 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 24 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Adzynma w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2025)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | Adzynma OR rADAMTS13 OR recombinant ADAMTS13 OR TAK-755 OR BAX 930 OR SHP655 | 28 |
| #2 | congenital thrombotic thrombocytopenic purpura OR cTTP OR Upshaw-Schulman syndrome OR hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura OR hTTP OR familial thrombotic thrombocytopenic purpura | 36 382 |
| #3 | randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR clinical trials as topic OR randomly OR trial | 1 821 289 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 12 |

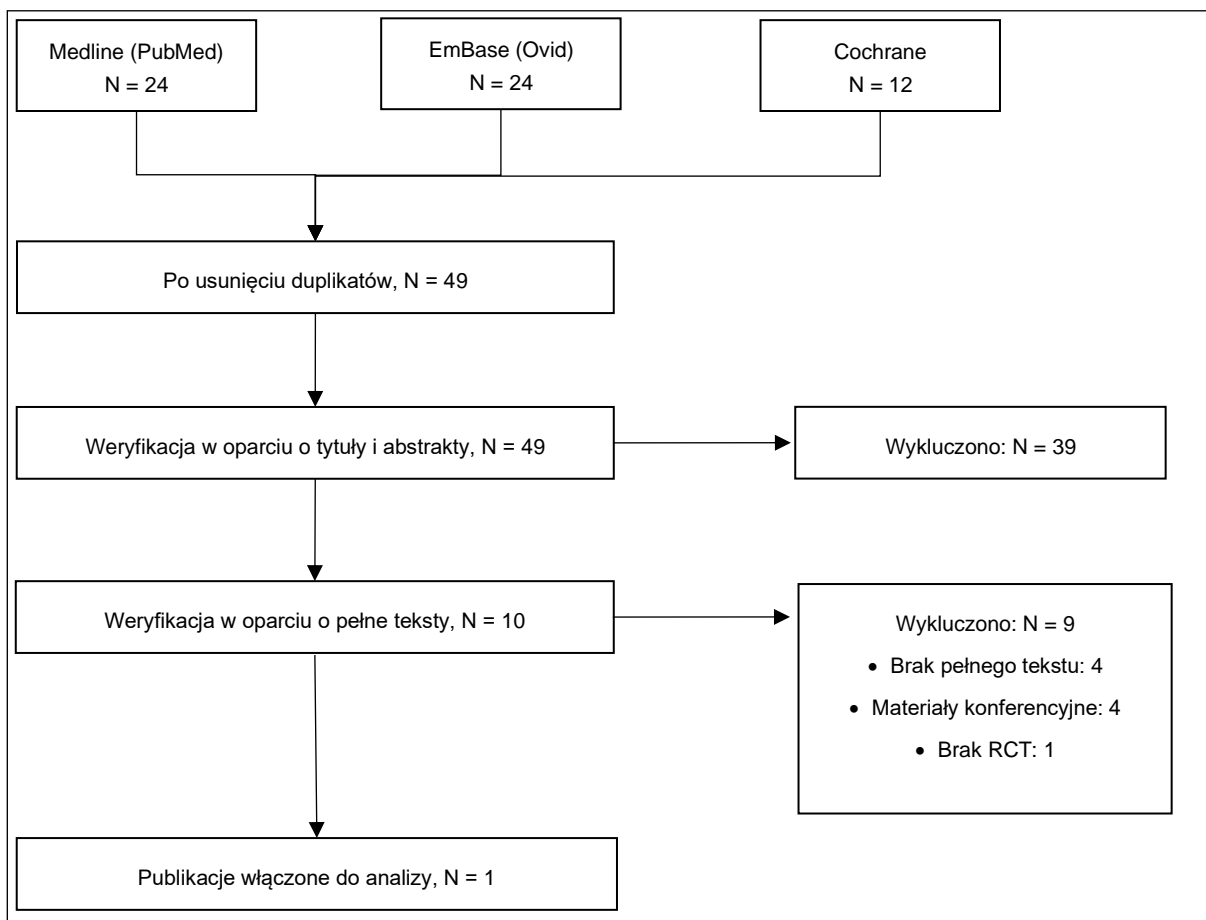
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Adzynma w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2025)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| #1 | "random*".af | 2 436 323 |
| #2 | randomized controlled trial.af | 1 158 395 |
| #3 | clinical trials.af | 557 293 |
| #4 | 1 or 2 or 3 | 2 826 505 |
| #5 | (Adzynma or rADAMTS13 or recombinant ADAMTS13 or TAK-755 OR BAX 930 or SHP655).af | 355 |
| #6 | (congenital thrombotic thrombocytopenic purpura* or cTTP OR Upshaw-Schulman syndrome or hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura* or hTTP or familial thrombotic thrombocytopenic purpura).af | 9 097 526 |
| #7 | 4 and 5 and 6 | 24 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.5. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Adzynma

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

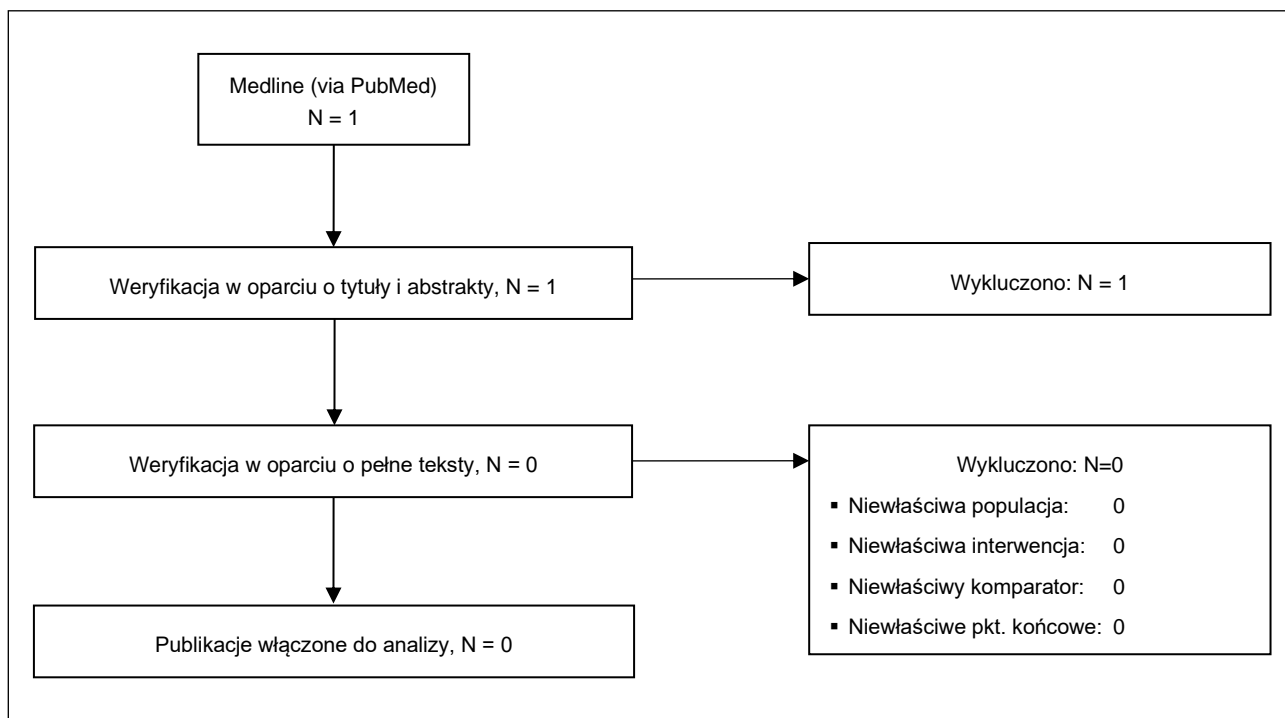
11.6. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2025)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | (((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA) | 1 873 952 |
| #2 | (Adzynma) OR (rADAMTS13) | 46 |
| #3 | (#1) AND (#2) | 1 |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.7. Diagram selekcji publikacji HTA



Rysunek 3. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Adzynma

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.