

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.0



KAPLACYZUMAB (CABLIVI®) W TERAPII EPIZODU NABYTEJ ZAKRZEPOWEJ PLAMICY MAŁOPŁYTKOWEJ



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 11 grudnia 2020 roku

W dniu 19 sierpnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.34.2021.TG.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	8
STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP.....	15
1.1. Cel analizy klinicznej	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
1.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne	16
1.4. Skrócony opis interwencji.....	17
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	19
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	19
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	19
2.3. Wyszukiwanie badań	21
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	21
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	21
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	22
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	22
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	24
2.5. Analiza wyników	24
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	25
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	25
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	30
3.2.1. Metodyka badań.....	30
3.2.2. Populacja	34
3.2.3. Interwencja i komparator	36
3.2.4. Wyniki uzyskane w grupach kontrolnych.....	43
3.2.5. Ocena wiarygodności badań	44
3.2.6. Analiza homogeniczności.....	45
3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej	52
3.3.1. Metodyka badań.....	52
3.3.2. Populacja	53
3.3.3. Interwencja.....	54
3.3.4. Ocena wiarygodności badań	55

3.3.5.	Populacja dzieci i młodzieży	55
3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności opisów przypadków stosowania KPL w populacji dzieci i młodzieży	56
3.4.1.	Bhoopalan 2019	56
3.4.2.	Kaczmarek 2019	57
3.4.3.	Nagel 2020.....	59
4.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI DOROSŁYCH	61
4.1.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	61
4.2.	Przebieg epizodu aTTP.....	62
4.3.	Zgony	64
4.4.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne oraz zakrzepowo-zatorowe.....	64
4.5.	Złożony punkt końcowy.....	65
4.6.	Plazmaferezy	66
4.7.	Hospitalizacje	67
4.8.	Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów	67
4.9.	Zdarzenia niepożądane.....	68
5.	WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	73
5.1.	Badanie Volker 2020	73
5.1.1.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi	73
5.1.2.	Przebieg epizodu aTTP.....	74
5.1.3.	Zgony	75
5.1.4.	Plazmaferezy	75
5.1.5.	Hospitalizacje.....	76
5.1.6.	Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów	76
5.1.7.	Zdarzenia niepożądane.....	76
5.2.	Badanie Dutt 2020	77
5.2.1.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi	77
5.2.2.	Przebieg epizodu aTTP.....	78
5.2.3.	Zgony	79
5.2.4.	Plazmaferezy	80
5.2.5.	Hospitalizacje.....	81
5.2.6.	Normalizacja markerów uszkodzenia narządów oraz objawów neurologicznych.....	81
5.2.7.	Zdarzenia niepożądane.....	82
5.3.	Badanie Coppo 2020	84
5.3.1.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi	84
5.3.2.	Przebieg epizodu aTTP.....	84

5.3.3.	Zgony	85
5.3.4.	Złożony punkt końcowy	85
5.3.5.	Plazmaferezy	86
5.3.6.	Hospitalizacje	87
5.3.7.	Zdarzenia niepożądane	87
6.	WYNIKI ANALIZY DLA POPULACJI DZIECI I MŁODZIEŻY	89
6.1.	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	89
6.1.1.	Bhoopalan 2019	89
6.1.2.	Kaczmarek 2019	90
6.1.3.	Nagel 2020	93
6.2.	Model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny dla populacji dzieci i młodzieży	95
7.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	101
8.	OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	104
9.	WNIOSKI	106
10.	OGRANICZENIA	108
11.	DYSKUSJA	110
12.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	117
13.	BIBLIOGRAFIA	118
14.	SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	123
ANEKS A.	PRZESZUKANIE BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ	129
A.1.	Przeszukanie podstawowe	129
A.1.1.	Strategie wyszukiwania badań	129
A.1.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	131
A.1.3.	Badania wykluczone z analizy	133
A.2.	Przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży	138
A.2.1.	Strategie wyszukiwania badań	138
A.2.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	139
A.2.3.	Badania wykluczone z analizy	141
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	143
B.1.	Charakterystyka badania HERCULES	143
B.2.	Charakterystyka badania TITAN	149
B.3.	Ocena wiarygodności badań	154

F.8. Hospitalizacje	190
F.9. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów	190
F.10. Ekspozycja na leczenie.....	190
F.11. Zdarzenia niepożądane.....	191
ANEKS G. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ (VOLKER 2020) 195	
G.1. Ekspozycja na leczenie.....	195
G.1.1. Volker 2020	195
G.1.2. Dutt 2020	195
G.1.3. Coppo 2020	196
ANEKS H. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	197
H.1. EMA (ADRREPORTS)	197
H.2. Raporty WHO / Vigibase	197
ANEKS I. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI RCT (NARZĘDZIE COCHRANE).....	199
ANEKS J. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH (SKALA NICE).....	201
ANEKS K. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI OPISU PRZYPADKU (SKALA JBI).....	202

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
aHUS	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (<i>Atypical hemolytic-uremic syndrome</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aTTP	Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i>)
bd	Brak danych
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
cTTP	Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura</i>)
DB	Podwójnie zaślepią faza badania (<i>Double blind</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ERR	Wskaźnik częstości zdarzenia (<i>Event rate ratio</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FU	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (<i>Follow-up</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
ISTH	Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
KPL	Kaplacyzumab
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (<i>Lactate dehydrogenase</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

N	Liczebność grupy
nd	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
OL	Otwarta faza badania (<i>Open-label</i>)
PLC	Placebo
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RoB	Ryzyko błędu systematycznego (<i>Risk of bias</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SoC	Standardowa terapia (<i>Standard of Care</i>)
SPL	Splenektomia
TTP	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kaplacyzumabu (Cabliivi®, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC), stosowanych u pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg, z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

■ Niezaspokojone potrzeby pacjentów

Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (aTTP) stanowi objawiające się gwałtownie i nagle, bardzo rzadkie schorzenie hematologiczne prowadzące do powstawania zakrzepów w naczyniach krwionośnych, a w konsekwencji do uszkodzenia wewnętrznych organów, w tym tych związanych z układem nerwowym, krążenia oraz pokarmowym. Epizod aTTP może stanowić zagrożenie życia, w szczególności, jeśli dojdzie do zaburzenia pracy mózgu, serca lub nerek. Uszkodzenia narządów powstałe w przebiegu epizodu aTTP wpływają także na stan pacjenta po zakończeniu epizodu i leczenia, często obniżając jego jakość życia, powodując niepełnosprawność i utrudniając powrót do standardowego funkcjonowania sprzed pojawienia się choroby.

Nieleczona aTTP w prawie każdym przypadku prowadzi do zgonu. Aktualnie stosowana terapia standardowa obejmująca zabiegi wymiany osocza (plazmaferezy) i leczenie immunosupresyjne nie daje natychmiastowego efektu terapeutycznego, przez co mimo jej wdrożenia pacjent jeszcze przez pewien czas doświadcza postępujących uszkodzeń narządowych. Co więcej, pacjenci mogą w ogóle nie odpowiadać na zastosowane leczenie (oporność na terapię) lub szybko doświadczać ponownego zaostrzenia choroby, przez co wymagają ponownych zabiegów PEX, intensyfikacji leczenia lub wdrażania kolejnych leków. Śmiertelność aTTP leczonego standardową terapią wynosi aktualnie od około 10% do nawet 20%.

■ Metodyka analizy klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami.

W pierwszym etapie przeprowadzono przeszukanie podstawowe w populacji dorosłych i młodzieży w wieku przynajmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg w ramach którego poszukiwano badań klinicznych z randomizacją lub bez randomizacji oraz badań obserwacyjnych (m.in. serie przypadków, rejestry). Z uwagi na przewidywany brak badań przeprowadzonych w populacji młodzieży, zaplanowano także drugi etap prac – przeszukanie uzupełniające, które miało na celu odnalezienie dowodów naukowych z niższego poziomu klasyfikacji tj. opisów pojedynczych przypadków dotyczących pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 2 badania kliniczne z randomizacją:

- 1 badanie RCT dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w populacji 145 pacjentów z epizodem aTTP (badanie rejestracyjne III fazy HERCULES),
- 1 badanie RCT dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w populacji 76 pacjentów z epizodem aTTP (badanie II fazy TITAN).

Terapię standardową (SoC) w obu badaniach stanowiły zabiegi plazmaferezy (PEX, ang. *plasma exchange*) oraz leki immunosupresyjne. Badanie TITAN było przeprowadzone przed badaniem HERCULES i miało charakter badania potwierdzającego słuszność koncepcji (ang. *proof of concept study*). Było to mniejsze (N = 75) badanie, w którym dopuszczano stosowanie KPL wyłącznie w ramach 1. oraz 2. etapu leczenia, bez możliwości przedłużenia terapii pacjentom, którzy tego potrzebowali, przez co nie jest w pełni zgodne z zarejestrowanym przez EMA dawkowaniem. Duże (N = 145) rejestracyjne badanie HERCULES obejmowało stosowanie KPL w ramach 3. etapów leczenia, przy czym 1. oraz 2. etap terapii był obligatoryjny, natomiast 3. etap to etap opcjonalny, do którego kwalifikowali się wybrani pacjenci, których stan kliniczny wymagał przedłużonego stosowania KPL. W związku ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy badaniami w obszarach ich metodyki, a także populacji i interwencji, odstąpiono od ich kumulacji, a wnioskowanie oparto na rejestracyjnym badaniu III fazy (HERCULES). Wyniki badania TITAN zamieszczono natomiast w Aneksie (Aneks F).

Kryterium włączenia do analizy klinicznej spełniły także 2 retrospektywne badania obserwacyjne (Volker 2020, Dutt 2020) oraz jedno prospektywne badanie obserwacyjne (Coppo 2020), do których włączono łącznie 231 dorosłych pacjentów oraz 4 pacjentów w wieku <18 lat leczonych KPL + SoC, a także 1 przegląd systematyczny (Chung 2020).

Do analizy klinicznej włączono także 3 opisy przypadku aTTP leczonej KPL + SoC w populacji dzieci i młodzieży:

- Bhoopalan 2019 – pacjentka w wieku 15 lat z oporną aTTP,
- Kaczmarek 2019 – pacjentka z dwoma epizodami aTTP:
 - pierwszy epizod w wieku 10 lat leczony terapią standardową (PEX + immunosupresja),
 - drugi epizod w wieku 13 lat leczony KPL oraz terapią standardową (PEX + immunosupresja),
- Nagel 2010 – pacjentka w wieku 16 lat z oporną aTTP.

Wyniki analizy skuteczności

Stosowanie w badaniu HERCULES schematu KPL + SoC w porównaniu z SoC w terapii epizodu aTTP wiązało się z istotnym statystycznie:

- skróceniem czasu do uzyskania odpowiedzi (tj. do normalizacji liczby płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$),
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotu aTTP (ponowne wystąpienie objawów choroby),
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań aTTP, wyrażonego poprzez złożony punkt końcowy obejmujący: zgon związany z aTTP, nawrót aTTP, poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe,
- zmniejszeniem liczby dni, w których stosuje się uciążliwe dla chorego i związane z ryzykiem wystąpienia powikłań plazmaferezy (PEX), a także zmniejszeniem objętości przyjmowanych PEX,
- skróceniem czasu hospitalizacji oraz czasu przebywania pacjenta na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (tj. normalizacja liczby płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$, umożliwiającą zaprzestanie zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni), stanowiącego I-rzędowy punkt końcowy w badaniu (ERR = 1,55 [1,09; 2,19], wartość $p = 0,01$). Szybkie opanowanie epizodu aTTP jest podstawowym celem leczenia pacjentów z aTTP. Skrócenie czasu, w trakcie którego pacjent jest narażony na uszkodzenia tkanek spowodowane niedokrwieniem w znacznym stopniu poprawia jego rokowanie.

Stosowanie KPL + SoC względem SoC przyczyniło się także do poprawy przebiegu epizodu aTTP. Ryzyko wystąpienia nawrotu aTTP było istotnie statystycznie niższe w ramieniu KPL + SoC niż w grupie kontrolnej (RR = 0,33 [0,17; 0,64], NNT = 4 [3; 9]). Także ryzyko wystąpienia wczesnego nawrotu/zaostrenia choroby występującego do 30 dni od zakończenia PEX było istotnie statystycznie niższe w ramieniu KPL + SoC niż w grupie kontrolnej (RR = 0,11 [0,03; 0,34], NNT = 3 [3; 5]). Co warto podkreślić, o wysokim efekcie terapeutycznym KPL w terapii epizodu aTTP świadczą niskie wartości NNT.

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się także do 75-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego wystąpienie w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia: zgonu związanego z aTTP lub wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (RR = 0,25 [0,13; 0,49], NNT = 3 [2; 5]).

Liczba dni stosowania PEX oraz objętości przebytych PEX była znamienne statystycznie niższa w ramieniu KPL + SoC w porównaniu z grupą PLC + SoC. Średnia liczba dni stosowania PEX była o 3,6 dnia niższa w ramieniu badanych w porównaniu z ramieniem kontrolnym (MD = -3,6 [-5,44; -1,76]), a średnia objętość PEX była o 14,6 litra niższa w ramieniu KPL + SoC w porównaniu z ramieniem PLC + SoC (MD = -14,60 [-23,30; -5,90]). Skrócenie czasu stosowania PEX oraz objętości przebytych PEX jest szczególnie ważne w terapii aTTP, ponieważ są to zabiegi inwazyjne i bardzo pracochłonne, niejednokrotnie związane z wstępowaniem powikłań, a przede wszystkim stanowiące znaczne obciążenie zarówno dla organizmu pacjenta, jak i dla szpitala, w którym są przeprowadzane.

Średni czas trwania hospitalizacji pacjentów w ramieniu KPL + SoC był o 4,5 dnia krótszy niż w ramieniu PLC + SoC (MD = -4,50 [-7,26; -1,74]), natomiast średni czas przebywania pacjentów na oddziale intensywnej terapii był o 6,3 dnia krótszy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (MD = -6,30 [-10,67; -1,93]), a różnice te były istotne statystycznie. Należy zwrócić uwagę, że po odpowiednim przeszkoleniu KPL może być stosowany przez pacjentów w warunkach domowych, po zakończeniu okresu leczenia PEX.

W populacji dzieci i młodzieży, we wszystkich 3 przypadkach dodanie KPL do terapii standardowej (PEX + immunosupresja), przyczyniło się do uzyskania szybkiej normalizacji liczby płytek krwi i poprawy stanu zdrowia pacjentek. W szczególności warto zwrócić uwagę na przebieg choroby u pacjentki opisanej w publikacji Kaczmarek 2019, u której wystąpiły 2 epizody aTTP, z których tylko drugi leczony był z wykorzystaniem KPL. Terapia KPL przyczyniła się do szybkiej normalizacji liczby płytek krwi, skrócenia okresu przeprowadzania PEX oraz skrócenia czasu trwania hospitalizacji w porównaniu z pierwszym epizodem.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa KPL uznano za akceptowalny, a ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi mniejsze niż korzyści z jego stosowania. Mechanizm działania kaplacyzumabu polega na wiązaniu się z czynnikiem von Willebranda, odpowiedzialnym za proces krzepnięcia krwi i hemostazy, a łączy się z kolei z potencjalnym wpływem na występowanie krwawień w przebiegu epizodu aTTP.

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z SoC wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia AE ogółem związanych z krwawieniem (RR = 1,35 [1,01; 1,81], NNH = 5 [3; 113]) oraz SAE ogółem, w tym także związanych z krwawieniem (RR = 8,23 [1,06; 64,09], NNH = 10 [5; 48]).

W grupie KPL + SoC istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC + SoC było ryzyko wystąpienia szczegółowych zdarzeń niepożądanych (AE) obejmujących:

- krwawienie z dziąseł (RR = 13,37 [1,80; 99,51], NNH = 5 [3; 13]),
- ból głowy (RR = 2,74 [1,14; 6,61], NNH = 6 [3; 36]),
- oraz krwawienie z nosa (RR = 11,82 [2,89; 48,31], NNH = 3 [2; 5]).

Szczegółowe SAE raportowane były sporadycznie, u pojedynczych pacjentów. Ponadto nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną i kontrolną odnośnie do występowania poszczególnych SAE.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że również w populacji dzieci i młodzieży terapia KPL jest dobrze tolerowana. W trakcie jej trwania u żadnej z 3 pacjentek będącej w wieku <18 lat nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

■ Efektywność rzeczywista

Zidentyfikowane dowody naukowe w postaci badań obserwacyjnych wskazują, że terapia KPL stosowana jest także poza warunkami badań klinicznych, w tym w populacji pacjentów w wieku <18 lat. Wyniki badań potwierdzają skuteczność KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w odniesieniu do czasu do normalizacji liczby płytek krwi. Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi wynosiła 3–5 dni od momentu rozpoczęcia terapii KPL. Ponadto w 2 badaniach mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi była istotnie statystycznie krótsza wśród pacjentów leczonych KPL + SoC w porównaniu z pacjentami leczonymi SoC (porównanie z kohortą historyczną). Nawrót aTTP odnotowano u pojedynczych pacjentów. Wśród 235 pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych wystąpiło 7 zgonów, jednak najczęściej byli to pacjenci, u których leczenie KPL zostało rozpoczęte z opóźnieniem lub początkowy stan pacjentów był bardzo ciężki. Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych KPL w trakcie epizodu aTTP były spójne z raportowanymi w badaniu HERCULES.

■ Wnioski końcowe

Zgodnie z celem i mechanizmem działania, KPL poprzez utrzymanie prawidłowego poziomu liczby płytek krwi uniemożliwia tworzenie się niebezpiecznych zakrzepów powodujących postępujące niedokrwienne uszkodzenie narządów. Leczenie szybko postępującego epizodu aTTP schematem obejmującym kaplacyzumab i terapię standardową (KPL + SoC) cechuje się zatem bardzo wysoką skutecznością, pozwalając na uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego, jakim jest jak najszybsze uzyskanie przez pacjenta odpowiedzi na zastosowane leczenie i zatrzymanie pogłębiania się uszkodzeń w jego organizmie.

Pacjenci w przebiegu leczenia epizodu aTTP często doświadczają zaostrzenia choroby, czyli bardzo wczesnego i szybkiego powrotu objawów epizodu, powodujących nowe, jak i pogłębiające obecne już uszkodzenia narządowe i wymagających ponownego wdrożenia uciążliwej procedury wymiany osocza. Także i w tym obszarze KPL dodany do SoC w porównaniu z SoC wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia takich wczesnych nawrotów aTTP. Zatem wartość dodaną KPL – oprócz podstawowej, jaką jest umożliwienie szybkiej remisji epizodu choroby – stanowi fakt, że znacznie obniża on ryzyko wystąpienia szybkiego nawrotu (zaostrzenia)

choroby, dzięki czemu organizm pacjenta ma możliwość na regenerację po przebytych wcześniejszym epizodzie aTTP.

Terapia KPL + SoC w porównaniu z SoC dzięki szybkiemu zapobieganiu pojawienia się niedokrwienia narządowego pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań naczyniowych i neurologicznych aTTP. Co więcej, stosowanie KPL + SoC w porównaniu z SoC przekłada się również na zmniejszenie liczby dni, w których stosuje się uciążliwe dla chorego i związane z ryzykiem wystąpienia powikłań plazmaferezy (PEX), a także objętości przyjmowanych PEX oraz skróceniem czasu hospitalizacji oraz czasu przebywania pacjenta na oddziale intensywnej opieki medycznej. Warto także podkreślić, że wyniki badań klinicznych znalazły także odzwierciedlenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które potwierdziły, że terapia KPL + SoC przyczynia się do szybkiej normalizacji liczby płytek krwi, uniemożliwiając tym samym tworzenie się zakrzepów skutkujących niedokrwinnym uszkodzeniem narządów

Skuteczność i bezpieczeństwo KPL w terapii dorosłych pacjentów zostało udowodnione w badaniach klinicznych. Ze względu na fakt, że do badań klinicznych dla KPL ostatecznie nie włączono żadnego pacjenta w wieku poniżej 18 lat, rekomendacje odnośnie do dawkowania KPL w tej populacji powstały w oparciu o model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny. Wyniki modelu okazały się wystarczające do poszerzenia przez EMA rejestracji produktu leczniczego Cablivi® o populację dzieci i młodzieży w wieku ≥ 12 lat o masie ciała minimum 40 kg. Dostępne dowody naukowe dla populacji dzieci i młodzieży pochodzą z opisów pojedynczych przypadków i badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Niemniej jednak także w tej grupie chorych odnotowano korzyści z terapii KPL, o czym świadczyło szybkie uzyskanie prawidłowej liczby płytek krwi i poprawa stanu zdrowia pacjentek, przy braku obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, kaplacyzumab dodany do leczenia standardowego, jedyna aktualnie zarejestrowana opcja terapeutyczna dla epizodu aTTP, stanowi wysoce skuteczną – o istotności zarówno statystycznej jak i klinicznej – odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów doświadczających nagłego, zagrażającego ich życiu epizodu aTTP, pozwalając na szybkie zatrzymanie postępującego epizodu choroby i zapobiegając jego poważnym powikłaniom.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kaplacyzumabu (Cabliwi®, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) stosowanych u pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg, z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Populacja docelowa:

- Dorośli pacjenci oraz młodzież w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg, z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP), tj.:

[Redacted text block]

Interwencja:

- KPL + SoC: kaplacyzumab (KPL) dodany do standardowego postępowania (SoC, ang. *standard of care*), czyli plazmaferezy (PEX, ang. *plasma exchange*) i leczenia immunosupresyjnego.

Komparator:

- Standardowe postępowanie (SoC, ang. *standard of care*), czyli plazmafereza (PEX) i leczenie immunosupresyjne.

Punkty końcowe:

- Czas do uzyskania odpowiedzi
- Nawrót choroby ogółem, w tym zaostrenie i późny nawrót choroby,
- Oporność na terapię
- Zgony
- Powikłania aTTP
- Czas trwania plazmaferezy (PEX)
- Czas trwania hospitalizacji
- Bezpieczeństwo terapii
- Jakość życia pacjentów

Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją
- Badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne
- Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej)
- Przeglądy systematyczne dla interwencji

1.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne

Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (aTTP, ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*) stanowi objawiające się gwałtownie i nagle, bardzo rzadkie schorzenie hematologiczne prowadzące do powstawania zakrzepów w naczyniach krwionośnych, a w konsekwencji do uszkodzenia wewnętrznych organów, w tym tych związanych z układem nerwowym, krążenia oraz pokarmowym. Epizod aTTP może stanowić zagrożenie życia, w szczególności, jeśli dojdzie do zaburzenia pracy mózgu, serca lub nerek. Należy zwrócić uwagę na fakt, że większość z tych konsekwencji epizodu aTTP spowodowana uszkodzeniem ww. narządów w znacznym stopniu ogranicza zdolność do samodzielnego funkcjonowania chorego oraz obniża jego jakość życia. Choroba pojawia się ponadto najczęściej u osób młodych bądź będących w średnim wieku (30-50 lat) [4–7].

Nieleczona aTTP prawie zawsze prowadzi do zgonu pacjenta (80–90% przypadków), a każde opóźnienie leczenia znacznie pogarsza rokowanie. W przypadku 10–42% leczonych pacjentów w trakcie terapii obserwuje się oporność na leczenie, natomiast kolejny epizod aTTP pojawia się u 20-50% pacjentów w okresie całego życia [4–7].

Zmianą w rokowaniu epizodu aTTP stało się wprowadzenie do leczenia wymiennej transfuzji osocza (PEX, ang. *plasma exchange*) stosowanej wraz z leczeniem immunosupresyjnym (np. metyloprednizolonem, czy w cięższych przypadkach nawrotowych lub opornych cyklosporyną, cyklofosfamidem, winkrystyną czy rytuksymabem), która stanowi aktualnie standard leczenia, wiążąc się jednak ze śmiertelnością na poziomie około 10–20%. Zabieg PEX jest jednak procedurą czasochłonną, wymaga hospitalizacji pacjenta i stanowi znaczne obciążenie dla organizmu, a w jej trakcie mogą wystąpić powikłania stanowiące dodatkowe obciążenie dla chorego. W przypadku aTTP zabieg ten należy wykonywać codziennie do czasu ustąpienia objawów neurologicznych, normalizacji aktywności dehydrogenazy mleczanowej i przez 2 dni po uzyskaniu wzrostu liczby płytek krwi $>150\,000/\mu\text{l}$. Średnio w trakcie epizodu aTTP u jednego pacjenta wykonuje się kilkanaście obciążających zabiegów PEX, a średni czas trwania terapii epizodu wynosi od kilku dni do kilku tygodni [7–9].

W związku z faktem, że aTTP jest schorzeniem zagrażającym życiu, związanym z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w przebiegu, którego stosunkowo często pojawia się oporność na aktualnie dostępne leczenie lub nawrót, konieczne jest poszukiwanie nowych, skutecznych i co najistotniejsze szybko działających metod leczenia. Leki aktualnie stosowane w terapii epizodu aTTP są mało specyficzne i charakteryzują się przede wszystkim działaniem autoimmunologicznym, nie wpływają jednak one na stanowiące duże zagrożenie dla życia powstawanie zakrzepów. Pierwszą i do tej pory jedyną opcją terapeutyczną uniemożliwiającą powstawanie zakrzepów jest kaplacyzumab.

1.4. Skrócony opis interwencji

Pierwszą i aktualnie jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną do leczenia epizodu aTTP, rekomendowaną do stosowania przez podręczniki medyczne (Interna Szczeklika 2019) oraz opublikowane w 2020 roku najnowsze wytyczne Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) stanowi przeciwciało monoklonalne – **kaplacyzumab**, którego mechanizm działania polega na blokowaniu połączenia czynnika von Willebranda z płytkami krwi, uniemożliwiając w ten sposób adhezję płytek krwi, co z kolei uniemożliwia tworzenie się zakrzepów. W badaniach klinicznych wykazano, że dodanie kaplacyzumabu do terapii standardowej (PEX + immunosupresja) wiązało się z istotną statystycznie szybszą odpowiedzią na leczenie oraz krótszym okresem przeprowadzania PEX i krótszym czasem trwania hospitalizacji, niż w przypadku stosowania samej terapii standardowej. Szybsze opanowanie epizodu aTTP wiąże się ze znaczną korzyścią dla pacjenta i ogranicza ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji aTTP, w tym stanów zagrażających życiu [10–12].

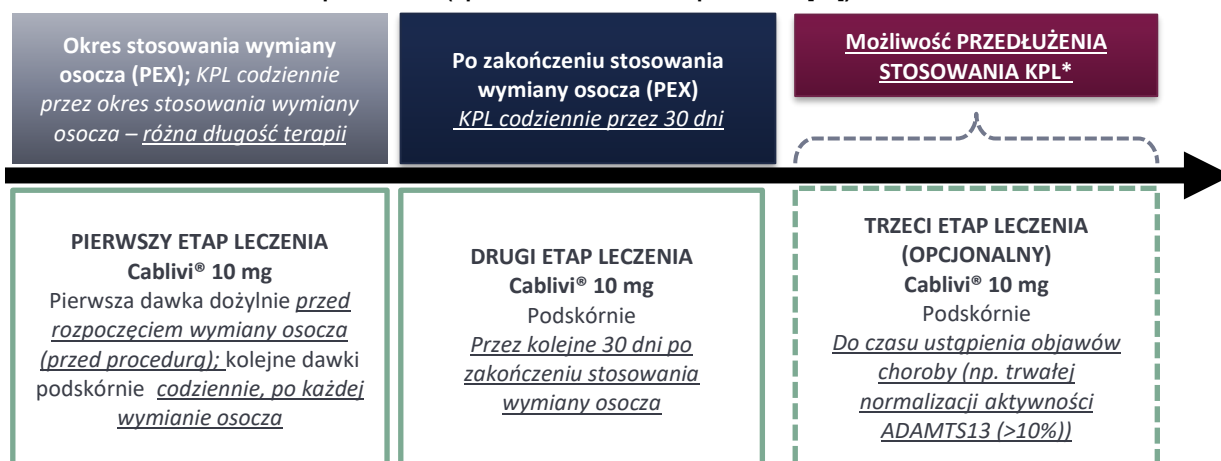
Produkt leczniczy Cabliwi® jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i więcej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją (SoC, standard of care) [11]. Pierwsza dawka KPL (10 mg) podawana jest we wstrzyknięciu dożylnym przed wymianą osocza (PEX), natomiast kolejne dawki KPL (10 mg) podawane są codziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych. Po

odpowiednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub ich opiekunowie mogą sami wstrzykiwać produkt leczniczy [11].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cabliwi® każdy cykl leczenia KPL dzieli się na trzy etapy (Rysunek 1):

- 1. etap leczenia: KPL + SoC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX,
- 2. etap leczenia: KPL + SoC stosowane codziennie przez 30 dni od momentu zakończenia ostatniej PEX,
- 3. etap leczenia (opcjonalny): okres przedłużonej terapii KPL po zakończeniu 1. oraz 2. etapu leczenia, zalecany w przypadku objawów utrzymującej się choroby immunologicznej, kontynuowany do czasu ustąpienia objawów podstawowej choroby immunologicznej (np. trwałej normalizacji poziomu aktywności ADAMTS13) [11].

Rysunek 1.
Dawkowanie i czas trwania terapii Cabliwi® (opracowanie własne na podstawie [11])



Zalecane w przypadku utrzymującej się choroby immunologicznej w połączeniu z zoptymalizowanym leczeniem immunosupresyjnym

* ChPL Cabliwi: Jeżeli na koniec tego okresu stwierdzi się objawy utrzymującej się choroby immunologicznej, zalecane jest zoptymalizowanie leczenia immunosupresyjnego i kontynuowanie codziennych wstrzyknięć kaplacyzumabu w dawce 10 mg do czasu ustąpienia objawów podstawowej choroby immunologicznej (np. trwałej normalizacji poziomu aktywności ADAMTS13) [11].

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1, Tabela 2).

W pierwszym etapie poszukiwano badań klinicznych z randomizacją lub bez randomizacji oraz badań obserwacyjnych (m.in. serie przypadków, rejestry). Przeszukanie to obejmowało populację dorosłych i młodzieży w wieku przynajmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg (Tabela 1). Ze względu na przewidywany brak badań klinicznych w populacji młodzieży, zaplanowano także drugi etap prac – przeszukanie uzupełniające, którego celem było odnalezienie dowodów naukowych z niższego poziomu klasyfikacji tj. opisów pojedynczych przypadków dotyczących pacjentów w wieku poniżej 18 lat (Tabela 2).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie podstawowe

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorosli oraz młodzież w wieku przynajmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg, z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (<i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i>, aTTP). <p>Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje i subpopulacje <u>możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: kaplacyzumab dodany do leczenia standardowego (SoC, ang. <i>standard of care</i>), czyli PEX i leczenia immunosupresyjnego 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • SoC: standardowe postępowanie, czyli PEX i leczenie immunosupresyjne 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do uzyskania odpowiedzi • Czas trwania PEX • Czas trwania hospitalizacji • Nawrót choroby ogółem, w tym zaostrzenie i późny nawrót choroby, • Oporność na terapię • Zgony • Powikłania aTTP • Bezpieczeństwo terapii • Jakość życia pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji (np. seria przypadków, rejestr), • przeglądy systematyczne dla interwencji. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie uzupełniające dla populacji dzieci i młodzieży

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku poniżej 18 lat, z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP). 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: kaplacyzumab dodany do leczenia standardowego (SoC, ang. <i>standard of care</i>), czyli PEX i leczenia immunosupresyjnego 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • ND 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do uzyskania odpowiedzi • Czas trwania PEX • Czas trwania hospitalizacji • Nawrót choroby ogółem, w tym zaostrzenie i późny nawrót choroby, • Oporność na terapię • Zgony • Powikłania aTTP • Bezpieczeństwo terapii • Jakość życia pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne. 	<ul style="list-style-type: none"> • x

ND – nie dotyczy

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono 2 przeszukania – przeszukanie podstawowe oraz przeszukanie uzupełniające dla populacji dzieci i młodzieży. Ta sama strategia wyszukiwania posłużyła do przeprowadzenia obu przeszukań. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadziła jedna osoba (■■■■), a jej poprawność została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.1 i A.2.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,

- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką mikroangiopatii zakrzepowych (Aneks A.1.2, A.2.2),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.1.2, A.2.2),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Podstawowe przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2019 roku i zaktualizowano w kwietniu 2020 roku oraz czerwcu 2020 roku, natomiast przeszukanie uzupełniające dla populacji dzieci i młodzieży przeprowadzono w sierpniu 2020 roku. Oba przeszukania zostały zaktualizowane we wrześniu oraz grudniu 2020 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.1 i A.2.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■■■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [13]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych wykorzystanych w danym badaniu na jego wiarygodność – i obejmuje kilka kluczowych parametrów:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,

- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [14, 15] (Aneks G).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [14, 15].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [16] do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wykorzystano skalę NICE [17], w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych (Aneks J)?

Do oceny opisów pojedynczych przypadków wykorzystano skalę JBI (*The Joanna Briggs Institute*) [18], na która składa się 8 pytań:

- Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?
- Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?
- Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?
- Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?
- Czy zastosowane interwencje/procedury leczenia były jasno określone?
- Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?
- Czy zdarzenia niepożądane/nieoczekiwane zostały zdefiniowane i opisane?
- Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków (Aneks K)?

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, typ epizodu (pierwszy, choroba nawrotowa), parametry laboratoryjne (np. liczba płytek krwi, stężenie kreatyniny, aktywność ADAMTS13 <10%),

- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [19].

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, *relative risk*), oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną, a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy różnica pomiędzy grupą badaną, a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla zmiennych ciągłych prezentowano w postaci średniej wraz z 95-procentowym przedziałem ufności [95%CI] lub błędem standardowym (SE, *standard error*) oraz mediany wraz z zakresem. Różnica średnich (MD, *mean difference*) obliczana była przez autorów niniejszej analizy.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (*time to event*) prezentowano w postaci wskaźników częstości zdarzenia (ERR, *event rate ratio*). Ze względu na rodzaj ocenianego punktu końcowego (czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas do normalizacji uszkodzenia narządów), który w analizowanych badaniach stanowił pozytywny punkt końcowy, do opisu wyników wykorzystano parametr ERR zamiast parametru HR (*hazard ratio*), stosując podobną interpretację ERR jak w przypadku HR. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2013 oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku podstawowego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 480 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 370 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 82 pozycje bibliograficzne. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania RCT opisane w 42 publikacjach (część publikacji jest wspólna dla obu badań), w tym:

- badanie III fazy **HERCULES** porównujące KPL + SoC z PLC + SoC (34 publikacje),
- oraz badanie II fazy **TITAN** porównujące KPL + SoC z PLC + SoC (13 publikacji; Rysunek 2, Tabela 3).

W celu porównania charakterystyk obu badań, w dalszej części AKL przeprowadzono szczegółową ich analizę i ocenę homogeniczności (Rozdz. 3.2.6).

Do analizy klinicznej włączono 3 badania efektywności rzeczywistej dla KPL + SoC stosowanego wśród dorosłych pacjentów, w tym 1 uwzględniające 4 pacjentów w wieku <18 lat z aTTP, które opisano w 4 publikacjach (Volker 2020a, Volker 2020b, Dutt 2020, Coppo 2020).

Ponadto odnaleziono i włączono do analizy także 1 przegląd systematyczny oceniający skuteczność oraz bezpieczeństwo KPL + SoC w terapii dorosłych z aTTP (Chung 2020).

W toku przeszukań zidentyfikowano także prospektywne, jednoramienne badanie **post-HERCULES**, będące przedłużeniem badania HERCULES. Do badania post-HERCULES włączano pacjentów, którzy zakończyli przypisaną w ramach badania HERCULES terapię oraz 1-miesięczny okres obserwacji (FU, ang. *follow-up*) po zakończeniu leczenia. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby pacjenci włączeni do badania otrzymają KPL + SoC [20–22]. Celami badania post-HERCULES są:

- długoterminowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kaplacyzumabu,
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania kaplacyzumabu,
- charakterystyka długoterminowego wpływu choroby na pacjenta [20, 21].

Planowany czas trwania badania to 36 miesięcy, a data zakończenia to październik 2020 roku. Na dzień złożenia niniejszego raportu nie opublikowano żadnych wyników badania post-HERCULES, w związku z czym badania finalnie nie włączono do niniejszej analizy klinicznej [20, 21].

Nie odnaleziono badań klinicznych i oraz przeglądów systematycznych dla terapii KPL przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży¹. Podkreślić trzeba, że kryteria włączenia do badań

¹ Odnaleziono natomiast badanie efektywności rzeczywistej, do którego włączono 4 pacjentów w wieku <18 lat [23].

HERCULES i TITAN obejmowały oprócz dorosłych także osoby poniżej 18 roku życia, ale finalnie w obu badaniach udział wzięli wyłącznie pacjenci dorośli. W związku z powyższym w ramach przeprowadzonego przeszukania uzupełniającego poszukiwano dowodów naukowych z niższego poziomu klasyfikacji tj. opisów pojedynczych przypadków (*case study*) dotyczących pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

W wyniku uzupełniającego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej w populacji dzieci i młodzieży odnaleziono łącznie 488 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 379 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 11 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej w populacji dzieci i młodzieży spełniły 3 opisy pojedynczych przypadków (Bhoopalan 2019, Kaczmarek 2019, Nagel 2020, Rysunek 3, Tabela 4).

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie podstawowe

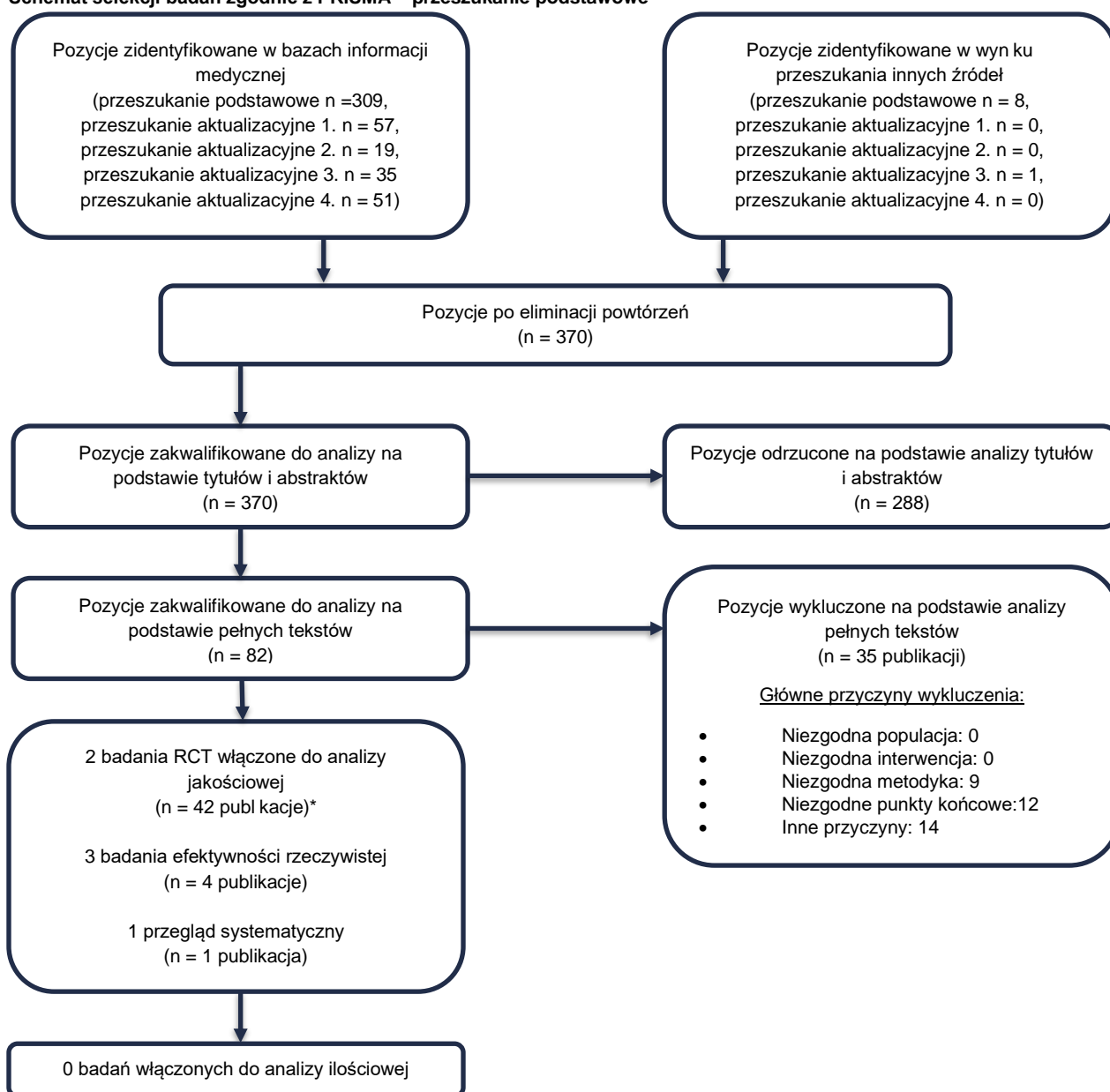


Tabela 3.
Publikacje dla KPL + SoC włączone do analizy klinicznej – przeszukanie podstawowe

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie randomizowane III fazy HERCULES dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC			
1.	Besisik 2020	Abstrakt konferencyjny	[24]
2.	Cataland 2018	Abstrakt konferencyjny	[25]
3.	Cataland 2019a	Abstrakt konferencyjny	[26]
4.	Cataland 2019b	Abstrakt konferencyjny	[27]
5.	Coppo 2018	Abstrakt konferencyjny	[28]
6.	Coppo 2019	Abstrakt konferencyjny	[29]
7.	Coppo 2020a	Abstrakt konferencyjny	[30]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
8. c	De La Rubia 2019	Abstrakt konferencyjny	[31]
9.	Kaynar 2020	Abstrakt konferencyjny	[32]
10.	Knöbl 2018	Abstrakt konferencyjny	[33]
11.	Knöbl 2020	Publikacja pełnotekstowa	[34]
12.	Hovinga 2018	Abstrakt konferencyjny	[35]
13.	Hovinga 2019	Abstrakt konferencyjny	[36]
14.	Pavenski 2019	Abstrakt konferencyjny	[37]
15.	Peyvandi 2018a	Abstrakt konferencyjny	[38]
16.	Peyvandi 2018b	Abstrakt konferencyjny	[39]
17.	Peyvandi 2018c	Abstrakt konferencyjny	[40]
18.	Peyvandi 2018d	Abstrakt konferencyjny	[41]
19.	Peyvandi 2018e	Abstrakt konferencyjny	[42]
20.	Peyvandi 2018f	Abstrakt konferencyjny	[43]
21.	Scully 2017	Prezentacja i abstrakt konferencyjny	[44]
22.	Scully 2018a	Abstrakt konferencyjny	[45]
23.	Scully 2018b	Abstrakt konferencyjny	[46]
24.	Scully 2018c	Abstrakt konferencyjny	[47]
25.	Scully 2019	Publikacja pełnotekstowa*	[10]
26.	Scully 2020	Abstrakt konferencyjny	[48]
27.	NCT02553317	Raport z clinicaltrials.gov	[49]
28.	2015-001098-42	Raport z rejestru badań EMA	[50]
29.		Raport z rejestru badań WHO	[51]
30.	Charakterystyka produktu leczniczego Cabliwi opublikowana przez FDA		[52]
31.	Raport FDA oceniający lek Cabliwi		[53]
32.	Raport EMA oceniający lek Cabliwi		[22]
33.	Raport NICE oceniający lek Cabliwi		[54]
Badanie randomizowane II fazy TITAN dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC			
1.	Cataland 2019b	Abstrakt konferencyjny	[27]
2.	Peyvandi 2015	Abstrakt konferencyjny	[56]
3.	Peyvandi 2016a	Publikacja pełnotekstowa*	[12]
4.	Peyvandi 2016b	List edytorski	[57]
5.	Peyvandi 2016c	Poster i abstrakt konferencyjny	[58]
6.	Peyvandi 2017	Publikacja pełnotekstowa	[59]
7.	NCT01151423	Raport z clinicaltrials.gov	[60]
8.	2010-019375-30	Raport z rejestru badań EMA	[61]
9.		Raport z rejestru badań WHO	[62]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
10.	Charakterystyka produktu leczniczego Cablivi opublikowana przez FDA		[52]
11.	Raport FDA oceniający lek Cablivi		[53]
12.	Raport EMA oceniający lek Cablivi		[22]
13.	Raport NICE oceniający lek Cablivi		[54]
Badania efektywności rzeczywistej			
1.	Volker 2020a	Publikacja pełnotekstowa	[63]
2.	Volker 2020b	Publikacja pełnotekstowa	[64]
3.	Coppo 2020b	Publikacja pełnotekstowa	[65]
4.	Dutt 2020	Publikacja pełnotekstowa	[23]
Przeglądy systematyczne			
1.	Chung 2020	Publikacja pełnotekstowa	[66]

* Publikacja główna.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży

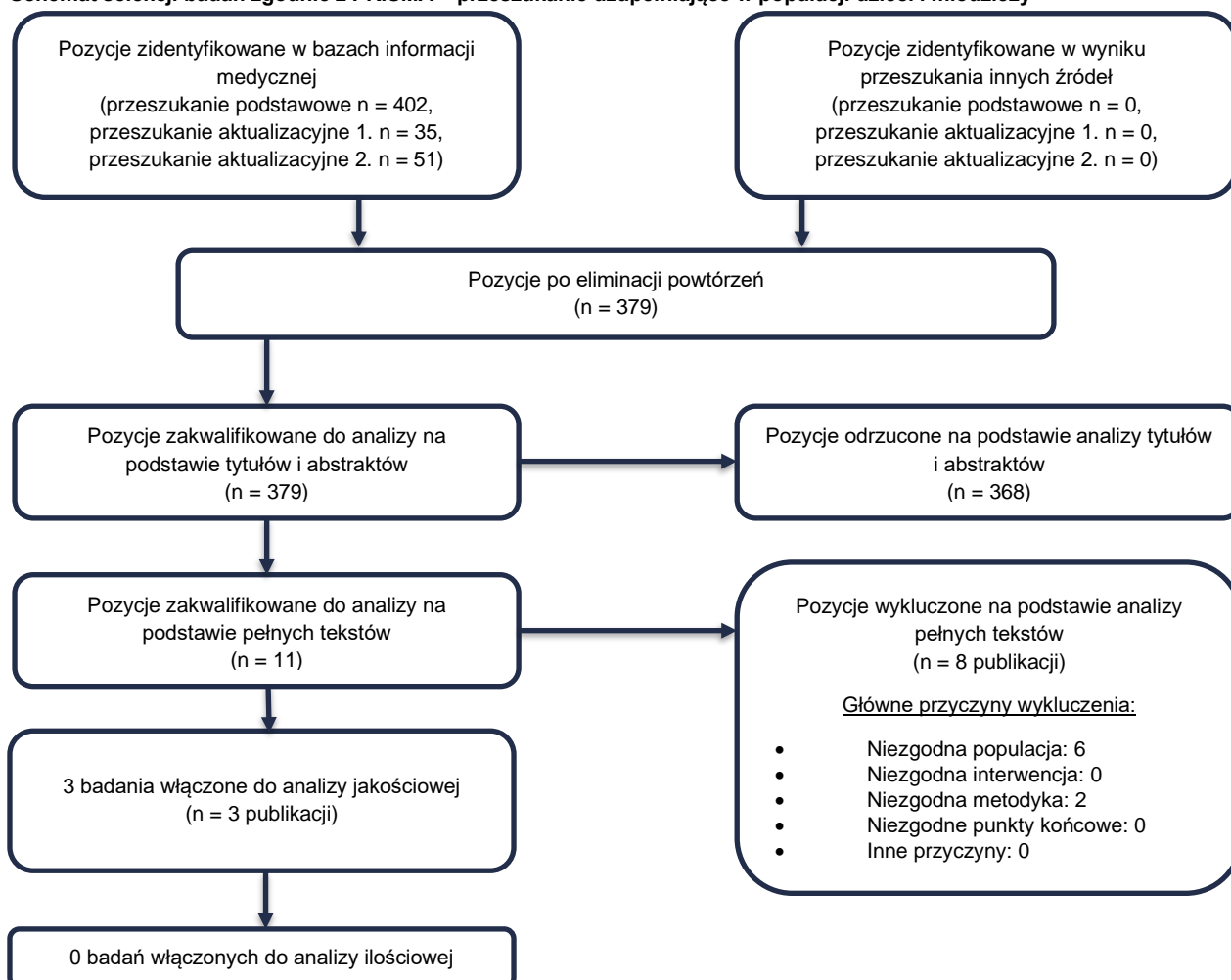


Tabela 4.
Publikacje dla KPL + SoC włączone do analizy klinicznej – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Bhoopalan 2019	List edytorski	[67]
2.	Kaczmarek 2019	Publikacja pełnotekstowa	[68]
3.	Nagel 2020	List edytorski	[69]

3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Do analizy klinicznej włączono 2 randomizowane badania kliniczne, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kaplacyzumabu (KPL) w połączeniu z terapią standardową (KPL + SoC, ang. *standard of care*) względem samej terapii SoC (SoC + PLC) wśród pacjentów, u których wystąpił epizod aTTP:

- **HERCULES** (badanie rejestracyjne, próba kliniczna III fazy),
- **TITAN** (próba kliniczna II fazy).

3.2.1. Metodyka badań

3.2.1.1. Kryteria kwalifikacji do badań

Oba badania stanowiły wieloośrodkowe, zaślepione (TITAN – zaślepienie pojedyncze, HERCULES – zaślepienie podwójne), randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W badaniu HERCULES zastosowano stratyfikację ze względu na stopień zajęcia układu nerwowego – wynik w skali GCS (ang. *Glasgow Coma Scale*, ≤ 12 vs 13–15). W badaniu TITAN nie zastosowano stratyfikacji.

Badanie HERCULES charakteryzowało się dwukrotnie większą próbą niż badanie TITAN (145 vs 76 pacjentów).

Do badań HERCULES i TITAN włączono dorosłych pacjentów:

- z diagnozą aTTP w oparciu o obraz kliniczny (w badaniu HERCULES opierano się na małopłytkowości oraz udowodnionej badaniem mikroskopowym fragmentacji czerwonych krwinek tj. obecności schistocytów, natomiast w badaniu TITAN nie podano tego rodzaju informacji),
- wymagających leczenia z zastosowaniem wymiennej transfuzji osocza (plazmaferezy (PEX, *plasma exchange*)).

W obu badaniach w wybranych ośrodkach dopuszczano możliwość włączenia do badania dzieci i młodzieży (HERCULES: od ≥ 2 lat do 18 lat²; TITAN: od ≥ 12 lat do 18 lat), jednak do badań ostatecznie włączono wyłącznie dorosłych pacjentów.

² Włączanie osób poniżej 18 roku życia możliwe w związku z poprawką do protokołu badania HERCULES.

Kluczowa różnica pomiędzy kryteriami włączenia do badań dotyczyła konieczności wcześniejszego przebycia procedury PEX w ramach leczenia bieżącego epizodu aTTP:

- w ramach badania TITAN nie było wymogu uprzedniego przebycia PEX, przy czym dopuszczalne było przebycie jednego zabiegu PEX przed randomizacją do badania (przebyło go 6% pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 10% pacjentów w ramieniu PLC + SoC),
- natomiast w ramach badania HERCULES pacjent przed randomizacją musiał uprzednio przebyć dokładnie jeden zabieg PEX.

Ponadto z badania HERCULES spośród pacjentów cechujących się liczbą płytek krwi wynoszącą $>30\,000/\text{mm}^3$ wykluczano osoby, u których stężenie kreatyniny wynosiło $>200\ \mu\text{mol/l}$ (w celu wykluczenia możliwych przypadków atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS, ang. *atypical hemolytic-uremic syndrome*)).

Pozostałe najważniejsze kryteria wykluczenia z badań HERCULES oraz TITAN obejmowały m.in.:

- liczbę płytek krwi $\geq 100\,000/\text{mm}^3$,
- cTTP (wrodzoną TTP) znaną w momencie włączenia do badania,
- kliniczne objawy infekcji jelitowej,
- mikroangiopatię zakrzepową związaną z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych lub szpiku kostnego,
- podejrzenie posocznicy,
- diagnozę DIC (rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, ang. *disseminated intravascular coagulation*),
- aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia,
- ciążę lub karmienie piersią.

3.2.1.2. Okres leczenia i czas trwania *follow-up*

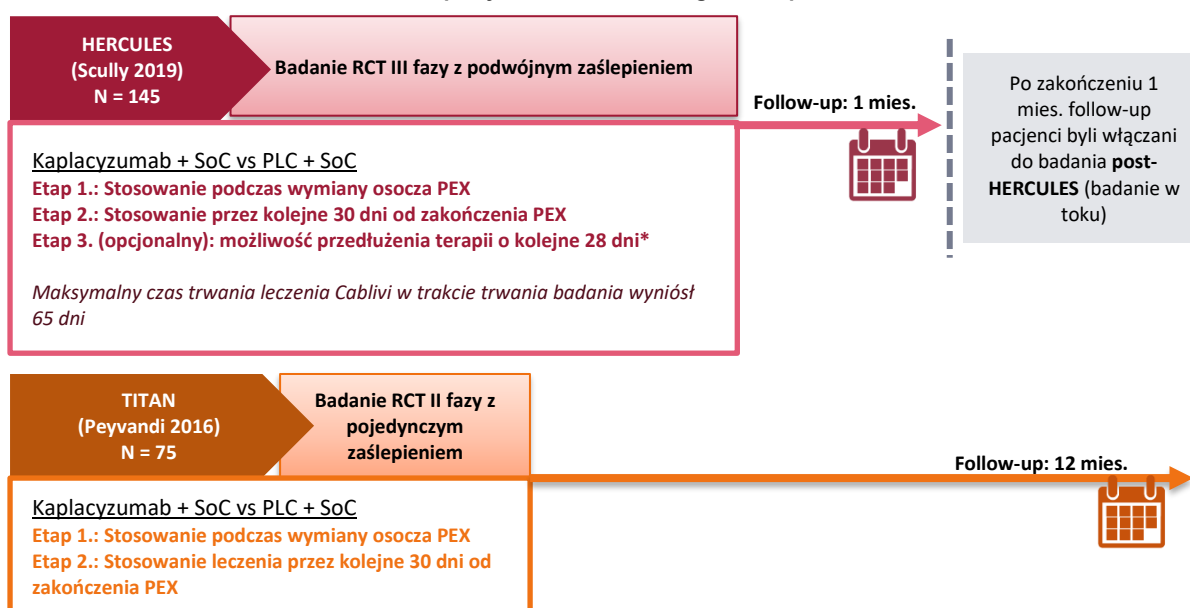
Okres leczenia w badaniu HERCULES obejmował fazę podwójnie zaślepioną (DB, ang. *double blind*), w której leczenie stosowane było zgodnie ze schematem przypisanym w trakcie randomizacji oraz otwartą fazę leczenia (OL, ang. *open label*) – trafiali do niej pacjenci, u których wystąpił pierwszy nawrót aTTP w trakcie trwania terapii KPL lub PLC (tj. nawrót w trakcie trwania fazy DB) i w jej ramach pacjenci otrzymywali leczenie KPL + SoC. W badaniu HERCULES:

- w trakcie podwójnie zaślepionej fazy (DB) całkowita mediana ekspozycji na KPL wyniosła 35 dni (zakres: 1–65), a na PLC 23 dni (zakres: 2–66),
- a mediana ekspozycji na leczenie KPL w trakcie otwartej fazy leczenia (OL) wyniosła natomiast 36,5 dnia (zakres: 3–65).

Najdłuższa terapia KPL + SoC w badaniu trwała 65 dni, przy czym trzeba dodać, że protokół badania nie określał całkowitego, maksymalnego czasu trwania leczenia KPL. Po zakończeniu terapii KPL/PLC pacjenci byli objęci obserwacją (FU, ang. *follow-up*) przez 1 mies. (Rysunek 4), a następnie przechodzili do obserwacji w ramach trwającego aktualnie badania post-HERCULES.

Okres leczenia w badaniu TITAN obejmował fazę pojedynczo zaślepioną, w której leczenie stosowane było zgodnie ze schematem przypisanym w trakcie randomizacji. Pacjenci, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostrenie aTTP w trakcie trwania terapii KPL lub PLC mogli rozpocząć nowy cykl leczenia, począwszy od 1. etapu leczenia, zgodnie ze schematem leczenia przypisanym w trakcie randomizacji (nie dopuszczano *cross-over*). Całkowity okres leczenia KPL/PLC mógł wynosić maksymalnie 90 dni od momentu otrzymania pierwszej dawki KPL/PLC, wliczając w to okres leczenia KPL/PLC z powodu wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP. Całkowita mediana ekspozycji na KPL wyniosła 37,9 dnia (zakres: 3–77), a na PLC 39,2 dnia (zakres: 2–90), włącznie z okresem stosowania KPL/PLC z powodu wczesnego nawrotu/zaostrenia choroby. Po zakończeniu terapii KPL/PLC pacjenci byli objęci obserwacją (FU, ang. *follow-up*) przez 12 mies. (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Struktura badań HERCULES i TITAN dla kaplacyzumabu stosowanego w terapii aTTP



*3. etap leczenia (opcjonalny): KPL/PLC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl) tylko u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP, z czynnikami takimi jak trwale obecny ciężki niedobór ADAMTS13 (aktywność <10%), a także innymi oznakami i objawami stałej obecności i aktywności choroby podstawowej (np. obecność inhibitora anty-ADAMTS13 jeżeli jest sprawdzana rutynowo zgodnie z lokalną praktyką).

3.2.1.3. Oceniane punkty końcowe

Ze względu na specyfikę choroby (stan nagły, w którym szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie jest kluczowe i poprawia rokowanie pacjenta oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji epizodu aTTP spowodowanych niedokrwieniem narządów) pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach był czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (Tabela 5).

W obu badaniach HERCULES i TITAN oceniano także:

- odsetek pacjentów, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostrenie aTTP (tj. nawrót aTTP \leq 30 dni od zakończenia codziennej PEX),
- późny nawrót aTTP (tj. nawrót aTTP >30 dni od zakończenia codziennej PEX),
- oporność na terapię (Rysunek 5),

- liczbę przebytych zabiegów PEX oraz objętość przebytych PEX,
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,
- złożony punkt końcowy definiowany jako wystąpienie w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia: zgonu związanego z aTTP lub nawrotu aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego,
- śmiertelność,
- bezpieczeństwo stosowanej terapii.

Ponadto w badaniu HECULES raportowano też liczbę dni hospitalizacji oraz liczbę dni na oddziale intensywnej terapii.

Analizę skuteczności w obu badaniach przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Bezpieczeństwo terapii oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KPL/PLC.

Tabela 5.
Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

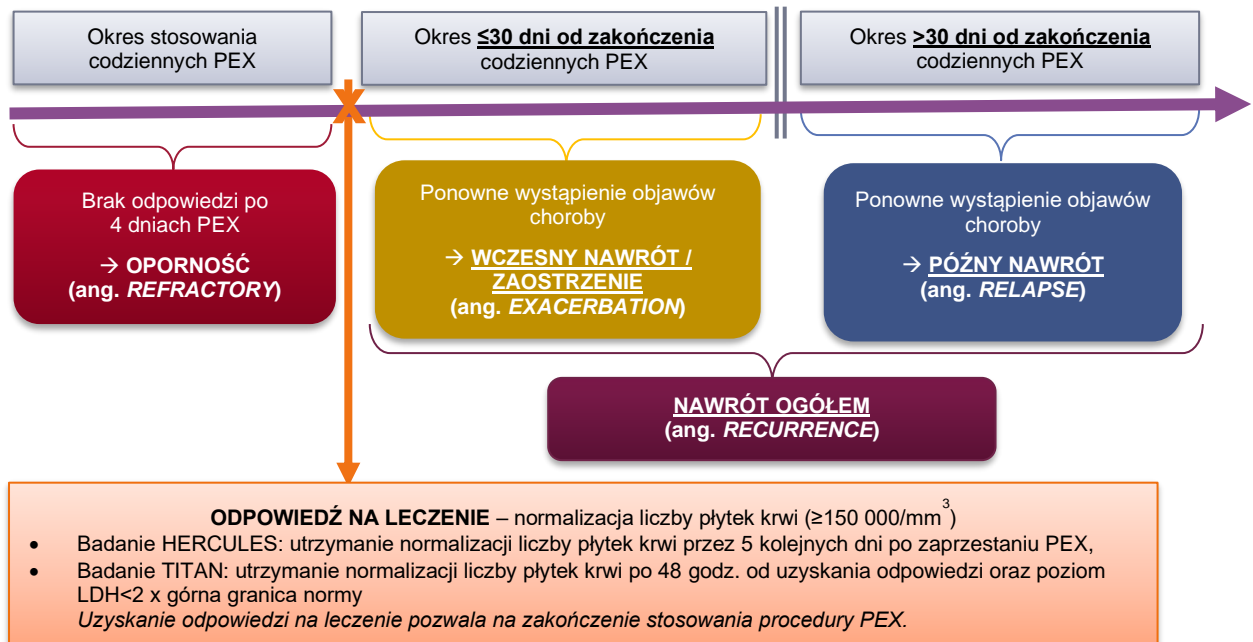
Punkt końcowy	HERCULES	TITAN
Czas do odpowiedzi na leczenie*	Czas do: normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni	Czas do: potwierdzonej normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$). Potwierdzenie obejmuje liczbę płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ po 48 godz. oraz poziom LDH $< 2 \times$ górna granica normy
Wczesny nawrót/zaostrenie (ang. <i>exacerbation</i>)	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX
Późny nawrót (ang. <i>relapse</i>)	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce > 30 dni od zakończenia codziennej PEX	Epizod aTTP <i>de novo</i> , który miał miejsce > 30 dni od zakończenia codziennej PEX
Oporna aTTP	Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia oraz poziom LDH $>$ górnej granicy normy* Wg Scully 2017: Brak utrzymującego się wzrostu liczby płytek krwi lub liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/\text{l}$ i trwale podniesiony poziom LDH ($> 1,5 \times$ górna granica normy) pomimo 5 zabiegów PEX oraz leczenia GKS [70].	Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach standardowej terapii oraz poziom LDH $>$ górnej granicy normy;** Brak odpowiedzi po 7 dniach pomimo stosowania codziennych PEX**

LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*).

* Górna granica normy stanowi maksymalną wartość uznawaną za prawidłową. Zakres norm w poszczególnych laboratoriach różni się w zależności od stosowanego analizatora biochemicznego, w związku z czym wynik powinien być analizowany zgodnie z normami dla danego laboratorium.

** Definicje odpornej aTTP nie zostały zdefiniowane w protokole do badania, pochodzą z analizy *post-hoc* (listu edytorskiego Peyvandi 2016b).

Rysunek 5.
Punkty końcowe związane z opornością i ponownym wystąpieniem objawów choroby w badaniach klinicznych dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP



LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*), PEX – plazmafereza, wymiana osocza (ang. *plasma exchange*).

3.2.2. Populacja

Do badania HERCULES włączono 145 pacjentów, w tym 72 do grupy KPL + SoC i 72 do PLC + SoC, natomiast do badania TITAN włączono 75 chorych, w tym do KPL + SoC 36 chorych, a do PLC + SoC 39. Do obu badań włączono dorosłych pacjentów z epizodem aTTP, w większości płci żeńskiej (od 60 do 70%), a ich średnia wieku wynosiła 46 lat w badaniu HERCULES i 42 lata w badaniu TITAN (Tabela 6).

W badaniu HERCULES wyjściowa charakterystyka pacjentów w grupie badanej i kontrolnej była w większości porównywalna. Wyjątkiem był rozkład pacjentów odnośnie do rodzaju epizodu aTTP: w grupie badanej odsetek pacjentów, u których epizod aTTP wystąpił po raz pierwszy był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej (67% vs 47%, wartość $p < 0,05$). Choroba nawrotowa dotyczyła natomiast 1/3 pacjentów w grupie badanej i ponad połowy pacjentów w grupie kontrolnej (33% vs 53%). Odnotowano także pewną dysproporcję między grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których poziom aktywności ADAMTS13 wynosił $\geq 10\%$ (18% vs 10%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (Tabela 6).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu TITAN była porównywalna pomiędzy grupami. Ponad 2/3 uczestników badania TITAN doświadczało epizodu aTTP po raz pierwszy (grupa badana 67% vs grupa kontrolna 69%), natomiast u pozostałych pacjentów choroba miała charakter nawrotowy (33% vs 31%).

W toku rekrutacji do badań gromadzono dane odnośnie do poziomu aktywności ADAMTS13, aczkolwiek wynik tego badania nie stanowił kryterium kwalifikacji ani do badania HERCULES, ani TITAN.

W badaniu HERCULES:

- poziom aktywności ADAMTS13 <10% odnotowano u 81% pacjentów leczonych KPL + PLC oraz u 89% pacjentów leczonych PLC + SoC w ramach badania HERCULES (85% wszystkich pacjentów z badania),
- wyniki aktywności ADAMTS13 były niedostępne dla <1% pacjentów w każdej z grup.

Natomiast w badaniu TITAN:

- poziom aktywności ADAMTS13 <10% odnotowano u 78% pacjentów leczonych KPL + PLC oraz u 77% pacjentów leczonych PLC + SoC w badaniu TITAN (77% wszystkich pacjentów z badania; Tabela 6),
- wyniki aktywności ADAMTS13 były niedostępne dla 17% pacjentów w grupie badanej i 8% w grupie kontrolnej.

Natomiast u pozostałych pacjentów aktywność ADAMTS13 była równa lub wyższa 10%. Dodać należy, że na wyniki aktywności ADAMTS13 wynoszące $\geq 10\%$ (czyli uniemożliwiające potwierdzenie klinicznej diagnozy aTTP) potencjalny wpływ miał fakt, że u wszystkich chorych z badania HERCULES oraz u części pacjentów z badania TITAN przeprowadzono wcześniej jeden zabieg PEX. U pacjentów, u których badanie ADAMTS13 oparto o próbki krwi pobrane już po zabiegu PEX, aktywność ADAMTS13 będzie wyższa, ponieważ celem PEX jest usunięcie przeciwciał anti-ADAMTS13 oraz dostarczenie ADAMTS13, co skutkuje zwiększeniem poziomu aktywności ADAMTS13. Trzeba jednak dodać, że epizod aTTP stanowi stan nagły w hematologii, zagrażający życiu i zdrowiu pacjenta, w związku z czym decyzja oraz rozpoczęcie zabiegów PEX powinno nastąpić w możliwie najszybszym czasie, a każde opóźnienie wdrożenia tego leczenia może pogarszać rokowanie pacjenta.

Oznaczenie miana inhibitora anti-ADAMTS13 przeprowadzono wyłącznie w badaniu TITAN. U 17% pacjentów w grupie badanej oraz 15% pacjentów w grupie kontrolnej wynik na obecność inhibitora był negatywny, a wyniki ww. badań nie były dostępne dla 17% chorych w grupie KPL + SoC oraz 23% w grupie PLC + SoC (Tabela 6).

W badaniu HERCULES nie oceniano miana inhibitora anti-ADAMTS13. Jak wspomniano powyżej, w badaniu HERCULES kliniczna diagnoza aTTP została potwierdzona wynikiem aktywności ADAMTS13 wynoszącym <10% u 85% chorych. Spośród pozostałych 20 pacjentów z poziomem aktywności ADAMTS13 $\geq 10\%$, u 13 z nich diagnozę aTTP potwierdzono w oparciu o epizod TTP w wywiadzie lub wynik aktywności ADAMTS13 <10% uzyskany w trakcie trwania badania. Natomiast u 7 pacjentów (5%), w tym u 4 pacjentów (6%) w grupie badanej oraz 3 pacjentów (4%) w grupie kontrolnej kliniczna diagnoza aTTP była niepewna ze względu na wynik aktywności ADAMTS13 wynoszący >10%, brak aTTP w wywiadzie, oraz brak innych danych umożliwiających jednoznaczne potwierdzenie TTP (Tabela 6).

Tabela 6.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badań dla kaplacyzumabu w terapii epizodów aTTP

Cecha	HERCULES		TITAN	
	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC	PLC + SoC
Liczebność grup	72	73	36	39
Wiek: średnia (zakres)	45 (18–77)	47 (21–79)	41 (19–72)	42 (21–67)
Płeć (% kobiet)	68%	70%	67%	51%
Rasa biała (%)	65%	68%	89%	87%
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	67% ^c	47% ^c	67%
	Kolejny	33% ^c	53% ^c	33%
Liczba płytek/mm³	Mediana (zakres)	24 000 (3 000–119 000) ^d	25 000 (9 000–133 000) ^d	bd
	Średnia (zakres)	bd	bd	21 100 (2 000–70 000) ^a
Aktywność LDH [U/l]	Mediana (zakres)	449 (120–2 525)	403 (151–3 343)	bd
	Średnia (zakres)	bd	bd	1 277 (240–3 874) ^b
Aktywność ADAMTS13 (%)	<10%	81% ^e	89% ^e	78%
	≥10%	18%	10%	6%
	Brak danych	<1%	<1%	17%
Miano inhibitora ADAMTS13 [BU/ml] (%)^f	<0,5	bd	bd	17%
	≥0,5 oraz ≤2	bd	bd	42%
	>2	bd	bd	14%
	>>2	bd	bd	11%
	Brak danych	bd	bd	17%
Brak możliwości potwierdzenia diagnozy TTP^g (%)	4/72 (6%) ^{*h}	3/73 (4%) ^{*h}	bd	bd

bd – brak danych; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Besisik 2020.

a) Dane dostępne dla 72 pacjentów: 35 w grupie kaplacyzumab + SoC, 37 w grupie PLC + SoC.

b) Dane dostępne dla 69 pacjentów: 34 w grupie kaplacyzumab + SoC, 35 w grupie PLC + SoC.

c) Różnica pomiędzy ramionami badania istotna statystycznie ($p < 0,05$).

d) U wszystkich pacjentów liczba płytek krwi wynosiła $< 100\ 000/\text{mm}^3$ w momencie włączenia do badania (zgodnie z kryteriami włączenia), z wyjątkiem 1 pacjenta w grupie PLC + SoC, co zostało odnotowane jako naruszenie protokołu.

e) Ze względu na wymóg wykonania uprzednio PEX, poziom aktywności ADAMTS13 może być wyższy niż w momencie przyjęcia do szpitala. W przypadku, gdy było to możliwe, poziom aktywności ADAMTS13 był sprawdzany w momencie przyjęcia do szpitala, a w charakterystyce pacjentów uwzględniano niższy wynik.

f) Miano funkcjonalnego inhibitora wynosi: > 2 BU/ml, kiedy resztkowa aktywność ADAMTS13 wynosiła 11–25%, $>> 2$ BU/ml, kiedy resztkowa aktywność ADAMTS13 wynosiła $\leq 10\%$. Miano inhibitora $\geq 0,5$ BU/ml uznawane było za pozytywny wynik.

g) Aktywność ADAMTS13 $\geq 10\%$, brak TTP w historii, brak innych dostępnych informacji.

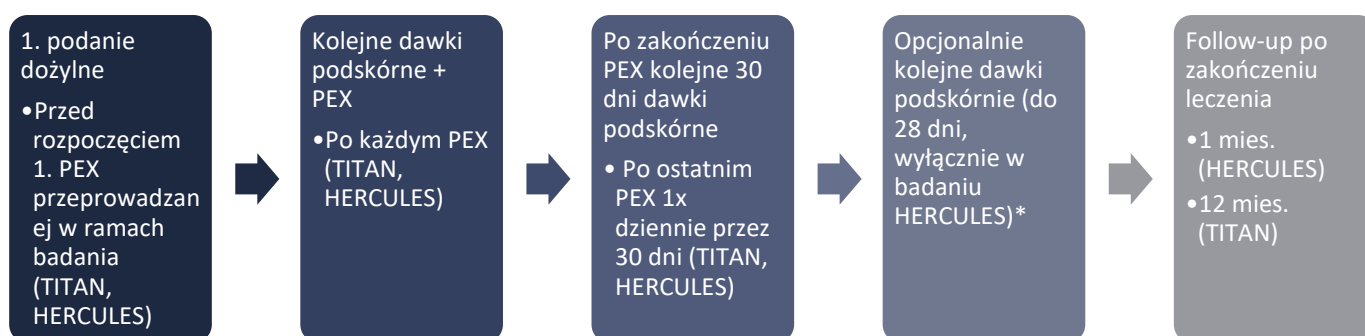
3.2.3. Interwencja i komparator

3.2.3.1. Dawkowanie i kointerwencje

W badaniu HERCULES i TITAN interwencję w grupach badanych stanowił KPL dodany do SoC, natomiast pacjenci zrandomizowani do grup kontrolnych otrzymywali PLC (odpowiadające KPL pod względem postaci, drogi podania oraz składu substancji pomocniczych, pozbawione substancji czynnej)

w skojarzeniu z SoC. Przed rozpoczęciem pierwszej³ PEX przeprowadzanej w ramach badań HERCULES i TITAN, pacjenci otrzymali dożylnie jedną dawkę KPL lub PLC w dawce 10 mg. Kolejne dawki KPL i PLC były podawane podskórnie w dawce 10 mg codziennie przez okres określony w poszczególnych etapach leczenia (Rysunek 6, szczegółowo etapy terapii omówiono w Rozdz. 3.2.3.2).

Rysunek 6.
Ogólny schemat leczenia KPL/PLC w badaniach HERCULES i TITAN



*3. etap leczenia (opcjonalny) w badaniu HERCULES: KPL/PLC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl) tylko u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP, z czynnikami takimi jak trwale obecny ciężki niedobór ADAMTS13 (aktywność <10%), a także innymi oznakami i objawami stałej obecności i aktywności choroby podstawowej (np. obecność inhibitora anty-ADAMTS13, jeżeli jest sprawdzana rutynowo zgodnie z lokalną praktyką).

Terapia standardowa (SoC) stanowiła połączenie PEX z leczeniem immunosupresyjnym. W ramach immunosupresji pacjenci stosowali glikokortykosteroidy (GKS) i/lub inne leczenie immunosupresyjne zgodnie z decyzją lekarza i praktyką w danym ośrodku (Tabela 7, Tabela 8).

W badaniu HERCULES prawie wszyscy pacjenci otrzymali GKS w ramach schematu SoC. RTX stosowny był przez 39% pacjentów w ramieniu badanym oraz 48% pacjentów w ramieniu kontrolnym, łącznie u 43% pacjentów z badania (różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie). Pozostałe opcje leczenia stosowane były u niewielkiej liczby pacjentów (Tabela 7).

Także w badaniu TITAN większość pacjentów stosowała GKS w ramach schematu SoC. Różnica pomiędzy ramionami badania odnośnie do odsetka pacjentów otrzymujących RTX była istotna statystycznie (6% vs 23%, wartość <0,05). Różnica ta prawdopodobnie była związana z lokalną praktyką ośrodków przeprowadzających badanie. Jeden ośrodek, w którym RTX był stosowany w ramach SoC zrekrutował 7 pacjentów, spośród których 5 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy PLC + SoC (Tabela 8).

³ Zgodnie z kryteriami włączenia do badania HERCULES wszyscy włączeni pacjenci przebyli 1 zabieg PEX przed randomizacją do badania. W badaniu TITAN wcześniejsze przebycie PEX nie było wymagane, dopuszczano jednak przebycie 1 zabiegu PEX przed randomizacją do badania (PEX przed randomizacją do badania otrzymało 6% pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 10% pacjentów w ramieniu PLC + SoC).

Tabela 7.
Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu HERCULES

Terapia		KPL + SoC (%)	PLC + SoC (%)
Podwójnie zaślepiena faza badania (DB)			
PEX przed randomizacją do badania		100%	100%
Immunosupresja	GKS	96%	97%
	Ogółem	39%	48%
	I linia leczenia, rozpoczęty od 3 dnia badania	12%	22%
	W trakcie codziennych PEX, rozpoczęty po 3 dniu badania	4%	10%
	Po zakończeniu codziennych PEX	15%	8%
	RTX		
	W trakcie codziennych PEX u pacjentów z wczesnym nawrotem/zaostreniem (≤30 dni po zakończeniu PEX)	0%	1%
	Po zakończeniu codziennych PEX u pacjentów z wczesnym nawrotem/zaostreniem (≤30 dni po zakończeniu PEX)	0%	3%
	W trakcie okresu obserwacji	7%	4%
	Mykofenolan mofetylu	8%	0%
	Hydroksychlorochina	3%	1%
	Bortezomib	3%	0%
	Cyklofosfamid	1%	1%
	Cyklosporyna	1%	1%
Ogółem	3%	8%	
Inne metody leczenia aTTP	SPL		
	Przed rozpoczęciem badania	0%	7%
	W trakcie trwania badania	3%	1%
	Immunoglobuliny (wlew)	6%	0%
Immunoabsorpcja	1%	0%	
Otwarta faza badania (OL)			
Immunosupresja	GKS	26/28 (93%)*	
	GKS + RTX w trakcie codziennych PEX	11/28 (39%)*	
Inne		bd	

* Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

Tabela 8.
Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu TITAN

Terapia	KPL + SoC (%)	PLC + SoC (%)
PEX przed randomizacją do badania	6%	10%
GKS w trakcie codziennej PEX	89%	92%
RTX w trakcie codziennej PEX	6% ^a	23% ^a
Inne	bd	bd

a) Różnica pomiędzy ramionami badania istotna statystycznie ($p < 0,05$). Różnica mogła być związana z lokalną praktyką ośrodków biorących udział w badaniu. Jeden ośrodek, w którym RTX był stosowany w ramach SoC zrekrutował 7 pacjentów, spośród których 5 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy PLC + SoC.

3.2.3.2. Cykl leczenia i jego etapy

Badanie HERCULES

W badaniu HERCULES jeden cykl leczenia **SoC oraz dodanymi do niej KPL lub PLC** składał się z 2 lub 3 etapów (Rysunek 7) i obejmował:

- **1. etap leczenia:** KPL/PLC + SoC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX:
 - średni okres leczenia codziennymi PEX wyniósł 5,8 dnia (zakres: 1–35) w grupie KPL + SoC oraz 9,4 dnia (zakres: 3–46) w grupie PLC + SoC,
- **2. etap leczenia:** KPL/PLC + SoC stosowane codziennie przez 30 dni od momentu zakończenia ostatniej PEX,
- **3. etap leczenia (opcjonalny):** KPL/PLC + SoC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl) tylko u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP, z czynnikami takimi jak trwale obecny ciężki niedobór ADAMTS13 (aktywność <10%), a także innymi oznakami i objawami stałej obecności i aktywności choroby podstawowej (np. obecność inhibitora anty-ADAMTS13, jeżeli była sprawdzana rutynowo zgodnie z lokalną praktyką). W badaniu HERCULES 3. etap terapii przebiegł:
 - 28% pacjentów z grupy badanej i 7% z grupy kontrolnej, a wśród tych pacjentów terapia została wydłużona o:
 - 1 tydz.: u odpowiednio 3% i 1% pacjentów,
 - 2 tyg.: u odpowiednio 6% i 0% pacjentów,
 - 3 tyg.: u odpowiednio 7% i 1% pacjentów,
 - 4 tyg.: u odpowiednio 13% i 4% pacjentów.

W badaniu HERCULES 3. etap leczenia można było zakończyć, gdy poziom aktywności ADAMTS13 wynosił >10% lub był stabilny (w protokole do badania brak informacji jaki wynik uznawany był za stabilny) i nie obserwowano już żadnych objawów choroby, jednakże 3. etap leczenia zgodnie z protokołem badania mógł trwać maksymalnie 4 tyg. (28 dni). Leczenie było stosowane w 7-dniowych interwałach, po każdym tygodniu następowała wizyta kontrolna oraz ocena aktywności ADAMTS13, na podstawie których podejmowana była decyzja o ewentualnym rozpoczęciu kolejnej 7-dniowej terapii.

Decyzja o wdrożeniu 3. etapu leczenia oraz o czasie jego trwania (1-4 tyg.) zależała m.in. od aktywności ADAMTS13, która była monitorowana zgodnie z następującym schematem:

- w trakcie 1. etapu leczenia: nie była monitorowana,
- w trakcie 2. etapu leczenia: była monitorowana 1 raz w tygodniu,
- w trakcie 3. (opcjonalnego) etapu leczenia: była monitorowana 1 raz w tygodniu,
- w trakcie 1 mies. okresu obserwacji po zakończeniu leczenia (FU): była monitorowana w 1. tygodniu. oraz na finalnej wizycie po zakończeniu FU,
- a także była monitorowana w trakcie wizyty wynikającej z powodu przedwczesnego zakończenia badania.

W badaniu HERCULES dopuszczalne było rozpoczęcie ponownego pełnego cyklu leczenia KPL + SoC (tj. ponowne rozpoczęcie terapii od etapu 1.) w ramach otwartej fazy badania (OL, ang. *open-label*, Rysunek 7) w przypadku wystąpienia:

- pierwszego wczesnego nawrotu/zaostżenia choroby w trakcie stosowania KPL/PLC w 2. etapie terapii (tj. nawrót choroby ≤ 30 dni po zakończeniu PEX, ale występujący w trakcie stosowania KPL/PLC) lub
- pierwszego późnego nawrotu w trakcie stosowania KPL/PLC w 3. (opcjonalnym) etapie terapii (tj. nawrót choroby >30 dniach po zakończeniu PEX, ale występujący w trakcie stosowania KPL/PLC).

W ramach fazy OL wszyscy pacjenci, którzy spełnili powyższe kryteria, mogli otrzymać leczenie KPL + SoC niezależnie od schematu leczenia przypisanego w momencie randomizacji (dopuszczano zatem *cross-over*). Ponowne wdrożenie terapii KPL + SoC w ramach OL nie było dopuszczalne u pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem występującym w trakcie trwania terapii KPL/PLC (leczenie takich pacjentów obejmowało wyłącznie schemat SoC).

W badaniu HERCULES:

- pierwszy nawrót (wczesny nawrót/zaostżenie lub późny nawrót) pojawiający się w trakcie otrzymywania KPL/PLC, czyli w trakcie etapu 2., wystąpił u:
 - 28 pacjentów z grupy PLC + SoC (38%), spośród których leczenie KPL + SoC w ramach OL rozpoczęło 26 pacjentów (36%) – *cross-over*,
 - 3 pacjentów z grupy badanej KPL + SoC (3%). spośród których leczenie KPL + SoC w ramach OL rozpoczęło 2 pacjentów (3%),
- pierwszy późny nawrót występujący w trakcie stosowania KPL/PLC w 3. (opcjonalnym) etapie terapii nie wystąpił u żadnego pacjenta, ani w grupie badanej, ani w kontrolnej (Rysunek 7).

Natomiast pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu aTTP w trakcie trwania 1-miesięcznego *follow-up* (tj. w okresie obserwacji, po zakończeniu stosowania KPL/PLC) nie mieli możliwości rozpoczęcia leczenia KPL, a leczenie tych pacjentów obejmowało wyłącznie schemat SoC. Tego rodzaju nawrót „odległy” wystąpił u 6 chorych leczonych KPL + SoC (8%) oraz u żadnego pacjenta z grupy PLC + SoC (Rysunek 7). Trzeba podkreślić, że u wszystkich 6 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu terapii KPL był niższy niż $<10\%$, co sugeruje, że dalej utrzymywała się u nich podstawowa choroba immunologiczną. Zgodnie z mechanizmem działania KPL nie wpływa na poziom aktywności ADAMTS13 oraz nie wpływa na podstawową chorobę immunologiczną. Mechanizm działania KPL uniemożliwia tworzenie się niebezpiecznych zakrzepów oraz przyczynia się do utrzymania prawidłowego poziomu liczby płytek krwi, które w trakcie epizodu aTTP zostałyby uwieszone w zakrzepach. W związku z powyższym, u pacjentów z utrzymującą się podstawową chorobą immunologiczną (aktywność ADAMTS13 $<10\%$), w trakcie stosowania KPL tworzenie zakrzepów jest zablokowane, jednak po zakończeniu terapii, w wyniku dalej obecnej choroby immunologicznej może dojść do ponownego formowania się zakrzepów i wystąpienia nawrotu choroby. Należy zwrócić uwagę,

że w ramieniu PLC + SoC odnotowano wyższą liczbę nawrotów niż w grupie KPL + SoC (38% vs 12%), a wszystkie nawroty zostały sklasyfikowane jako wczesne nawroty/zaostżenia.

Badanie TITAN

Zgodnie z protokołem w badaniu TITAN jeden cykl leczenia obejmował 2 etapy (Rysunek 8):

- 1. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez okres codziennych PEX,
 - średni okres leczenia codziennymi PEX wyniósł 5,9 dnia (zakres: 3-15) w grupie KPL + SoC oraz 7,9 dnia (zakres: 2–35) w ramieniu PLC + SoC,
- 2. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX.

Badanie TITAN jest próbą kliniczną II fazy i zostało przeprowadzone przed badaniem HERCULES. W badaniu TITAN nie przewidziano możliwości przebycia 3. (opcjonalnego) etapu leczenia, stanowiącego przedłużenie stosowania KPL. Jednak obserwowana w badaniu TITAN korelacja pomiędzy wynikami aktywności ADAMTS13 oraz ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP wskazały, że dla części chorych konieczne jest udostępnienie przedłużenia terapii KPL w postaci 3. etapu leczenia, tak, aby u pacjenta była możliwość i czas na ustąpienie podstawowej choroby immunologicznej. Wyniki i spostrzeżenia z TITAN zostały więc uwzględnione w trakcie planowania i projektowaniu badania HERCULES, w którym przedłużenie terapii KPL było już możliwe.

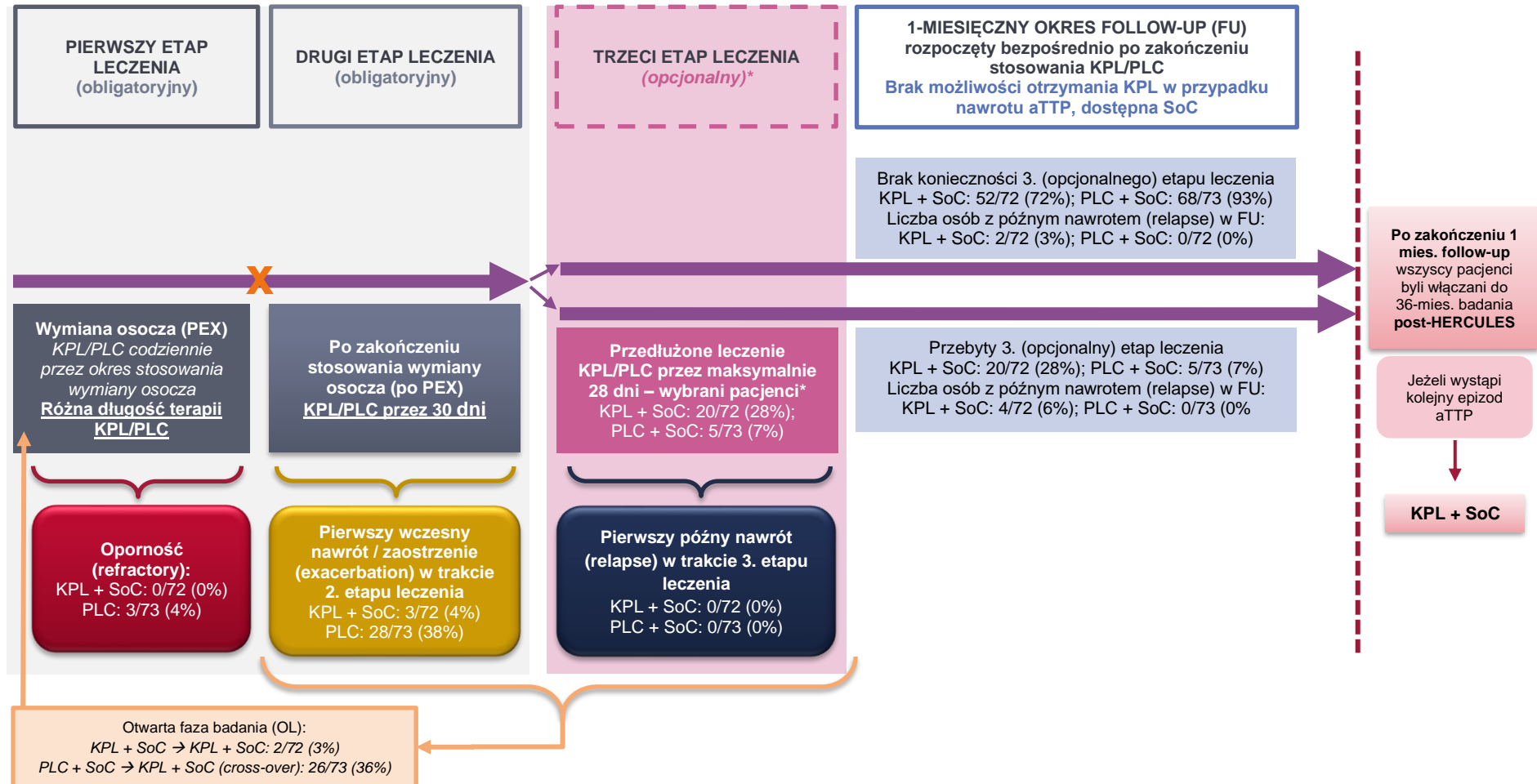
W badaniu TITAN analizowano zależność między poziomem aktywności ADAMTS13, a ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby, natomiast aktywność ADAMTS13 była monitorowana zgodnie z następującym schematem:

- w trakcie 1. etapu leczenia: nie była monitorowana,
- w trakcie 2. etapu leczenia: była monitorowana 1 raz w tygodniu,
- w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji (*follow-up*) po zakończeniu leczenia: była monitorowana w 1. miesiącu oraz na finalnej wizycie w 12. miesiącu,
- a także w trakcie nieplanowanych wizyt oraz w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z protokołem, w badaniu TITAN pacjenci z grupy PLC, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostżenie aTTP w trakcie terapii PLC nie mogli przejść na leczenie KPL (nie dopuszczano *cross-over*). Dopuszczano natomiast rozpoczęcie nowego cyklu leczenia, począwszy od 1. etapu terapii (zgodnie ze schematem leczenia przypisanym w trakcie randomizacji) w przypadku pacjentów z wczesnym nawrotem/zaostżeniem, tj. ponownym pojawieniem się objawów choroby w trakcie 30 dni od zakończenia PEX (w trakcie stosowania KPL lub PLC), z zastrzeżeniem że maksymalny okres leczenia KPL/PLC mógł wynosić 90 dni od podania pierwszej dawki KPL/PLC. Informacje o liczbie pacjentów, którzy rozpoczęli nowy cykl leczenia z powodu wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP nie były raportowane.

Natomiast pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu aTTP w trakcie trwania 12 miesięcznego *follow-up* (tj. w okresie obserwacji, po zakończeniu stosowania KPL/PLC) nie mieli możliwości rozpoczęcia leczenia KPL, a leczenie tych pacjentów obejmowało wyłącznie schemat SoC (Rysunek 8).

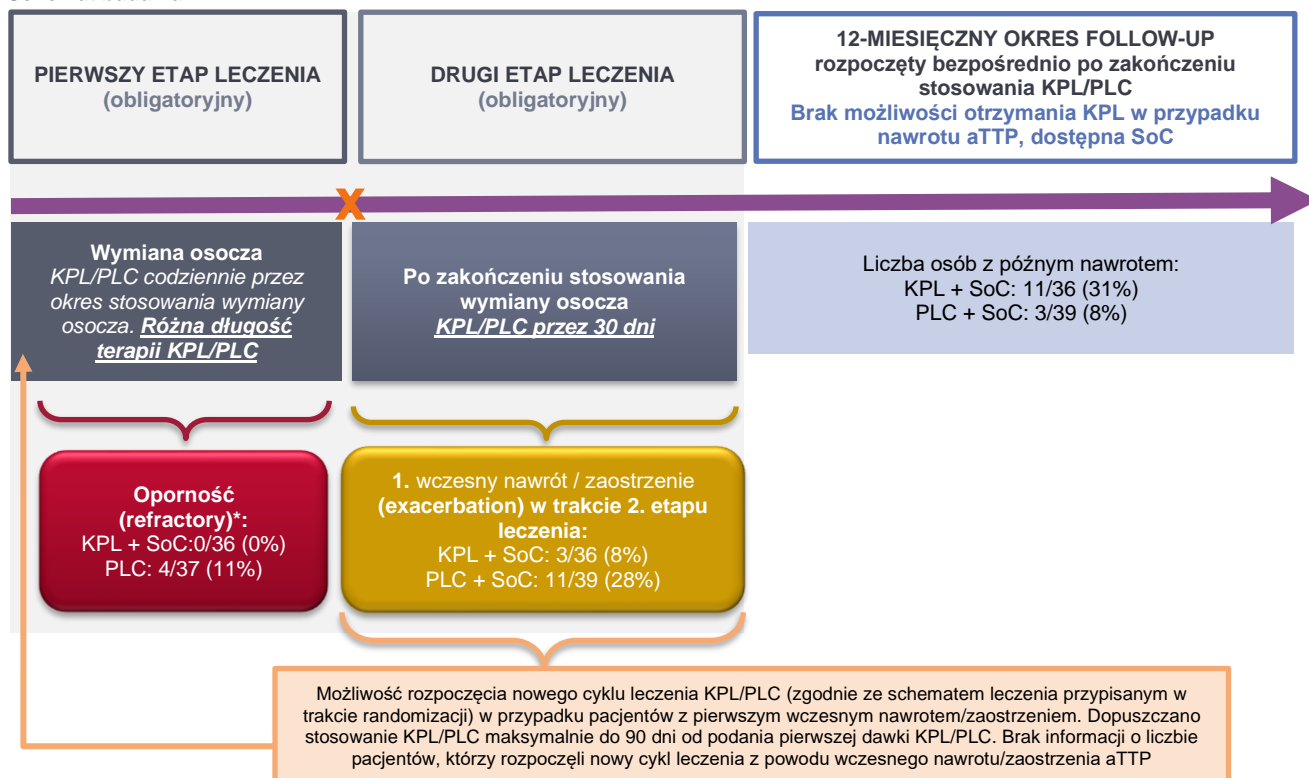
Rysunek 7.
Schemat badania HERCULES



Znakiem X zaznaczono moment wystąpienia odpowiedzi na leczenie PEX, KPL i SoC – jednocześnie jest to moment zakończenia stosowania procedury PEX.

* 3 etap leczenia (opcjonalny): KPL/PLC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl) tylko u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP, z czynnikami takimi jak trwałe obecny ciężki niedobór ADAMTS13 (aktywność <10%), a także innymi oznakami i objawami stałej obecności i aktywności choroby podstawowej (np. obecność inhibitora anty-ADAMTS13, jeżeli jest sprawdzana rutynowo zgodnie z lokalną praktyką).

Rysunek 8.
Schemat badania TITAN



Znakiem X zaznaczono moment wystąpienia odpowiedzi na leczenie PEX, KPL i SoC – jednocześnie jest to moment zakończenia stosowania procedury PEX.

* Zgodnie z definicją: brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach standardowej terapii oraz poziom LDH > górnej granicy normy.

3.2.4. Wyniki uzyskane w grupach kontrolnych

Pomiędzy grupami kontrolnymi z badań HERUCLES oraz TITAN odnotowano pewne różnice w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego (czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie). Różnice te prawdopodobnie wynikają z faktu, że pacjenci w badaniu TITAN rozpoczęli terapię KPL wcześniej/szybciej niż pacjenci w badaniu HERUCLES. Wszyscy pacjenci w badaniu HERUCLES przebyli 1 zabieg PEX przed randomizacją do badania, natomiast w badaniu TITAN odsetek pacjentów, którzy przebyli 1 zabieg PEX przed randomizacją do badania wynosił tylko 6% w ramieniu badanym oraz 10% w ramieniu kontrolnym (Tabela 9).

Tabela 9.
Najważniejsze wyniki uzyskane w grupach kontrolnych (PLC + SoC) badań HERUCLES i TITAN

Punkt końcowy	HERUCLES	TITAN
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	2,88 [2,68; 3,56] ^a	4,92 [3,21; 6,59] ^a
Nawrót aTTP ogółem (wczesny nawrót/zaostrzenie oraz późny nawrót)	28/73 (38%)	14/39 (36%)
Oporna aTTP	3/73 (4%)	4/37 (11%)
Zgony	3/73 (4%)	2/37 (5%)
Złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	36/73 (49%)	16/37 (43%)

a) Mediana (dni) [95% CI].

3.2.5. Ocena wiarygodności badań

W badaniu HERCULES odnotowano istotną statystycznie różnicę w wyjściowej charakterystyce pacjentów w odniesieniu do rodzaju epizodu aTTP. W grupie badanej odsetek pacjentów, u których epizod aTTP wystąpił po raz pierwszy był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej (67% vs 47%, wartość $p < 0,05$). Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu TITAN była porównywalna pomiędzy grupami. Natomiast w badaniu TITAN różnica pomiędzy ramionami badania dla odsetka pacjentów otrzymujących RTX w ramach SoC była istotna statystycznie (6% vs 23%, wartość $< 0,05$). Różnica ta prawdopodobnie była związana z lokalną praktyką ośrodków przeprowadzających badanie. Jeden ośrodek, w którym RTX był stosowany w ramach SoC zrekrutował 7 pacjentów, spośród których 5 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy PLC + SoC.

Badanie HERCULES charakteryzowało się dość wysokim odsetkiem naruszeń protokołu, które raportowano u 43% pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz u 45% pacjentów w ramieniu PLC + SoC. Naruszenia protokołu dotyczyły niestosowania się do zaleceń odnośnie do stosowania terapii (*non-compliance*), a także nie spełnienia kryteriów włączenia tj.:

- niespełnienie wymogu przebycia 1 zabiegu PEX przed randomizacją,
- pierwszy zabieg PEX od randomizacji przebyty > 24 godz. od randomizacji
- lub brak zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem badania.

Stosunkowo wysoka liczba naruszeń protokołu prawdopodobnie związana była z przeprowadzaniem badania klinicznego w leczeniu jednostki chorobowej charakteryzującej się stanem nagłym, gdzie priorytetem jest ratowanie życia pacjenta. Epizod aTTP, ze względu na możliwość wystąpienia poważnego uszkodzenia narządów, stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i zdrowia pacjenta. Pogorszenie stanu chorego następuje gwałtownie, a ponadto u niektórych pacjentów dochodzi do utraty przytomności, co w szczególności utrudnia spełnienie przez pacjenta wszystkich kryteriów wymaganych do włączenia do badania. W przypadku wystąpienia epizodu aTTP priorytetem jest ratowanie ludzkiego życia.

Ryzyko błędu systematycznego zgodnie z oceną w skali Cochrane (RoB2) w badaniu HERCULES oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia w ocenie domeny 1. (ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji) oraz w ogólnej ocenie (obniżenie ogólnej oceny zdeterminowane jest zastrzeżeniami w domenie 1.). Ocena została obniżona ze względu na istotne statystycznie różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania odnośnie do typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny epizod, $p < 0,05$). W pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie (Tabela 10).

W badaniu TITAN ryzyko błędu systematycznego oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia w ocenie domeny 2. (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji) oraz w ogólnej ocenie (obniżenie ogólnej oceny zdeterminowane jest zastrzeżeniami w domenie 2.). Przyczyną obniżenia oceny było zastosowanie pojedynczego zaślepienia w badaniu oraz istotne statystycznie odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji (RTX w ramach SoC stosowany był u 6% pacjentów

w ramieniu badanym oraz 23% pacjentów w ramieniu kontrolnym ($p < 0,05$). Działanie RTX obserwowane jest dopiero po kilku lub kilkunastu dniach, w związku z czym wpływ wspomnianych odchyłeń na wynik był potencjalnie niski. W pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie (Tabela 10).

Tabela 10.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane

Domena	HERCULES	TITAN
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	PW	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N	PW
Domena 3: Kompletność danych	N	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N	N
Podsumowanie	PW	PW

W – wysokie; **N** – niskie; **PW** – pewne zastrzeżenia

Ocena w domenach 3., 4. obejmuje ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach.

3.2.6. Analiza homogeniczności

W związku ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy badaniami HERCULES i TITAN obejmującymi ich metodykę (odpowiednio: III vs II faza, podwójne vs pojedyncze zaślepienie, dopuszczalny vs brak cross-over), populacji (wszyscy pacjenci po 1 PEX vs większość pacjentów przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem PEX) oraz interwencji (schemat leczenia KPL zgodny z zarejestrowanym, umożliwiając przedłużenie terapii pacjentom tego potrzebującym vs brak możliwości przedłużenia leczenia KPL) odstąpiono od kumulacji obu badań. W związku z zidentyfikowanymi różnicami, podstawę analizy klinicznej powinno stanowić duże ($N = 145$) badanie HERCULES, próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem, obejmująca interwencję w pełni zgodną z zarejestrowanym i obowiązującym aktualnie dawkowaniem KPL. Natomiast badanie TITAN powinno stanowić dodatkowe źródło danych. Jego wyniki przedstawiono zatem w Aneksie niniejszej analizy (Aneks F). Porównanie najważniejszych obszarów badań HERCULES oraz TITAN przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Różnice pomiędzy badaniami HERCULES oraz TITAN obejmują:

- Liczebność pacjentów w badaniach:
 - Do badania HERCULES włączono 145 pacjentów.
 - Do badania TITAN włączono o prawie połowę mniej chorych – 76 osób.
- Zaślepienie:
 - W badaniu HERCULES, będącym rejestracyjnym badaniem III fazy, zastosowano podwójne zaślepienie.
 - W badaniu II fazy TITAN zastosowano wyłącznie pojedyncze zaślepienie pacjenta.

- Kryteria włączenia – wcześniejsze przebycie PEX:
 - Do badania HERCULES włączano wyłącznie pacjentów, którzy przed randomizacją do badania przebyli już dokładnie jeden zabieg PEX.
 - W badaniu TITAN przebycie zabiegu PEX nie było wymagane i pomimo że dopuszczalne było przebycie jednego zabiegu PEX, dotyczyło to niewielkiego odsetka pacjentów (6% w grupie badanej oraz 10% w grupie kontrolnej). Pacjenci z badania TITAN w większości byli zatem na wcześniejszym etapie procesu terapeutycznego aTTP.
- Terapie stosowane w ramach SoC: w obu badaniach, w każdym z ich ramion w ramach schematu SoC stosowano różne terapie, zgodne z lokalną praktyką i decyzją lekarza.
 - Jednakże w badaniu TITAN różnica pomiędzy grupą badaną i kontrolną odnośnie do odsetka pacjentów otrzymujących RTX była istotna statystycznie (RTX stosowany był u 6% pacjentów w ramieniu badanym oraz 23% pacjentów w ramieniu kontrolnym, wartość $p < 0,05$) i była prawdopodobnie związana z lokalną praktyką ośrodków biorących udział w badaniu.
 - W badaniu HERCULES nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do stosowanego SoC.
- Cross-over:
 - Zgodnie z protokołem w badaniu HERCULES dopuszczano *cross-over* pacjentów z ramienia PLC + SoC do ramienia KPL + SoC w przypadku wystąpienia pierwszego wczesnego nawrotu/zaostżenia lub pierwszego późnego nawrotu, które miało miejsce w trakcie stosowania PLC.
 - W badaniu TITAN nie dopuszczano *cross-over* pomiędzy ramionami badania.
- Czas trwania terapii KPL: znaczną różnicę pomiędzy badaniami stanowił schemat cyklu leczenia KPL/PLC:
 - W badaniu HERCULES jeden cykl leczenia obejmował 2 lub 3 etapy leczenia i był w pełni zgodny z charakterystyką produktu leczniczego Cablivi® [11]:
 - 1. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX,
 - 2. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX,
 - 3. etap leczenia (opcjonalny): KPL/PLC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl) tylko u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP⁴.
 - Z kolei w badaniu TITAN przewidziano wyłącznie 2 etapy leczenia, pomijając możliwość przedłużenia terapii KPL/PLC (brak etapu 3.), nie będąc przez to zgodnym z zarejestrowanym dawkowaniem [11]:
 - 1. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX,
 - 2. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX,
 - brak 3. etapu (przedłużenia) leczenia.

⁴ Tj. z czynnikami takimi jak trwale obecny ciężki niedobór ADAMTS13 (aktywność <10%), a także innymi oznakami i objawami stałej obecności i aktywności choroby podstawowej (np. obecność inhibitora anty-ADAMTS13, jeżeli była sprawdzana rutynowo zgodnie z lokalną praktyką).

Tabela 11.
Porównanie randomizowanych badań klinicznych dla KPL + SoC vs SoC (HERCULES, TITAN)

Kryterium	HERCULES	TITAN	
Metodyka badania			
Faza badania	III	II	
Zaślepieni	podwójne	pojedyncze	
Liczebność grupy	72 vs 73	36 vs 39	
Cross-over	Dopuszczalny, do fazy otwartej badania	Niedopuszczalny	
Kryteria włączenia do badania (czy obecne w danym badaniu?)			
Diagnoza aTTP	W oparciu o obraz kliniczny ^a , wymagająca leczenia PEX	W oparciu o obraz kliniczny ^a , wymagająca leczenia PEX	
PEX przed randomizacją do badania	Wymagany 1 zabieg PEX przed randomizacją do badania	Nie wymagany, dopuszczalny 1 zabieg PEX przed randomizacją do badania (przeżyło go 8% pacjentów) ^b	
Wyniki aktywności ADAMTS13	Nie wymagane do rozpoczęcia terapii KPL, analizowane w badaniu	Nie wymagane do rozpoczęcia terapii KPL, analizowane w badaniu	
Wyniki miana i obecności inhibitora ADAMTS13	Nie wymagane do rozpoczęcia terapii KPL, nie analizowane w badaniu	Nie wymagane do rozpoczęcia terapii KPL, analizowane w badaniu	
Kryteria wykluczenia z badania (czy obecne w danym badaniu?)			
Liczba płytek krwi	TAK, $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$	TAK, $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$	
Stężenie kreatyniny	TAK, $>200\ \mu\text{mol/l}$ u pacjentów z liczbą płytek krwi $>30\ 000/\text{mm}^3$ ^c	NIE	
cTTP	TAK, znana w momencie włączenia do badania	TAK, znana w momencie włączenia do badania	
Ciąża lub karmienie piersią	TAK	TAK	
Aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia	TAK	TAK	
Kliniczne objawy infekcji jelitowej	TAK	TAK	
Charakterystyka pacjentów			
Wiek: średnia	45 vs 47	41 vs 42	
Płeć (% kobiet)	68% vs 70%	67% vs 51%	
Rasa biała (%)	65% vs 68%	89% vs 87%	
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	67% vs 47% ^d	67% vs 69%
	Kolejny	33% vs 53% ^d	33% vs 31%
Aktywność ADAMTS13 (%)	<10%	81% vs 89% ^e	78% vs 77%
	$\geq 10\%$	18% vs 10%	6% vs 15%
	Brak danych	<1% vs <1%	17% vs 8%
Miano inhibitora ADAMTS13 [BU/ml] (%) ^f	<0,5	bd	17% vs 15%
	$\geq 0,5$ oraz ≤ 2	bd	42% vs 23%
	>2	bd	14% vs 21%
	$\gg 2$	bd	11% vs 18%
	Brak danych	bd	17% vs 23%
			bd

Kryterium	HERCULES	TITAN
	Interwencja	
Cykl leczenia KPL	<p>Składający się z 3 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. etap leczenia: KPL/PLC + SoC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX, • 2. etap leczenia: KPL/PLC + SoC stosowane codziennie przez 30 dni od momentu zakończenia ostatniej PEX, • 3. etap leczenia (opcjonalny): KPL/PLC + SoC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7 dniowy cykl) tylko u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP 	<p>Składający się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. etap leczenia: KPL/PLC + SoC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX, • 2. etap leczenia: KPL/PLC + SoC stosowane codziennie przez 30 dni od momentu zakończenia ostatniej PEX <p>Brak możliwości leczenia w ramach 3. etapu.</p>
Stosowanie GKS w ramach SoC	96% vs 97%	89% vs 92%
Stosowanie RTX w ramach SoC	39% vs 48%	6% vs 23% ^d
Możliwość przedłużenia leczenia po 30 dniach KPL/PLC (możliwość rozpoczęcia etapu 3. terapii)	TAK	NIE
Wyniki uzyskane w grupach kontrolnych		
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (I-rzędowy punkt końcowy): mediana (dni) [95% CI].	2,88 [2,68; 3,56]	4,92 [3,21; 6,59]

a) W badaniu HERCULES opierano się o małopłytkowość oraz udowodnioną badaniem mikroskopowym fragmentacją czerwonych krwinek – np. obecność schistocytów, natomiast w badaniu TITAN nie podano tego rodzaju informacji.

b) Zabieg PEX przed randomizacją do badania przeżyło 6% pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 10% pacjentów w ramieniu PLC + SoC.

c) W celu wykluczenia możliwych przypadków aHUS.

d) Różnica pomiędzy ramionami badania istotna statystycznie ($p < 0,05$).

e) Ze względu na wymóg wykonania uprzednio PEX, poziom aktywności ADAMTS13 może być wyższy niż w momencie przyjęcia do szpitala. W przypadku, gdy było to możliwe, poziom aktywności ADAMTS13 był sprawdzany w momencie przyjęcia do szpitala, a w charakterystyce pacjentów uwzględniano niższy wynik.

f) Miano funkcjonalnego inhibitora wynosi: >2 BU/ml, kiedy resztkowa aktywność ADAMTS13 wynosiła 11–25%, $>>2$ BU/ml, kiedy resztkowa aktywność ADAMTS13 wynosiła $\leq 10\%$. Miano inhibitora $\geq 0,5$ BU/ml uznawane było za pozytywny wynik.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej

3.3.1. Metodyka badań

Do analizy włączono 3 badania obserwacyjne, w tym 2 retrospektywne Volker 2020 (opisane w 2 publikacjach [63, 64]) i Dutt 2020 [23] oraz 1 prospektywne Coppo 2020 [65], którymi objęto:

- **Volker 2020:** 60 dorosłych pacjentów z epizodem aTTP leczonych KPL + SoC pomiędzy czerwcem 2018 roku a grudniem 2019 roku w 29 ośrodkach w Niemczech,
- **Dutt 2020:** 81 dorosłych pacjentów oraz 4 pacjentów w wieku <18 lat z epizodem aTTP leczonych KPL + SoC pomiędzy majem 2018 roku a styczniem 2020 roku w 22 ośrodkach w Wielkiej Brytanii,
- **Coppo 2020:** 90 dorosłych pacjentów z epizodem aTTP leczonych KPL + SoC („potrójnym schematem”, tj. KPL + PEX + immunosupresja z GKS i RTX) od września 2018 roku w 32 ośrodkach we Francji.

W badaniach Dutt 2020 oraz Coppo 2020 skuteczność i bezpieczeństwo terapii KPL + SoC porównano z historycznymi kohortami pacjentów leczonych wyłącznie SoC.

W badaniach oceniano m.in. czas do normalizacji liczby płytek krwi, odpowiedź kliniczną, wystąpienie nawrotu choroby i oporność na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii (Tabela 13).

Tabela 13.
Definicje punktów końcowych w badaniach obserwacyjnych

Punkt końcowy	Volker 2020 ^a	Dutt 2020	Coppo 2020 ^a
Czas do normalizacji liczby płytek krwi	Pierwszy dzień w którym liczba płytek krwi wynosiła >150 000/mm ³	Czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi (≥150 000/mm ³) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni	Pierwszy dzień w którym liczba płytek krwi wynosiła >150 000/mm ³
Odpowiedź kliniczna	Utrzymująca się normalizacja liczby płytek krwi >150 000/mm ³ i LDH <1,5 górnej granicy normy po zakończeniu PEX	x	x
Wczesny nawrót/zaostrenie (ang. <i>exacerbation</i>)	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX
Późny nawrót (ang. <i>relapse</i>)	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce >30 dni od zakończenia codziennej PEX	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce >30 dni od zakończenia codziennej PEX	x

Punkt końcowy	Volker 2020 ^a	Dutt 2020	Coppo 2020 ^a
Choroba oporna	Liczba płytek krwi <50 000/mm ³ i podwyższony poziom LDH pomimo 5 zabiegów PEX i leczenia GKS. Dotyczy oporności na terapię początkową bez KPL	Progresja objawów klinicznych lub trwałe spadki liczby płytek krwi pomimo PEX	Liczba płytek krwi <50 000/mm ³ i podwyższony poziom LDH pomimo 5 zabiegów PEX i leczenia GKS. Dotyczy oporności na terapię początkową bez KPL

a) Definicje punktów końcowych zostały przyjęte z publikacji Scully 2017 [70].

3.3.2. Populacja

W badaniach Dutt 2020 oraz Coppo 2020 skuteczność i bezpieczeństwo terapii KPL + SoC porównano z historycznymi kohortami pacjentów leczonych wyłącznie SoC. W badaniu Dutt 2020 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi KPL + SoC a kohortą historyczną w odniesieniu do charakterystyki pacjentów oraz schematu stosowanego w ramach SoC. Z kolei w badaniu Coppo 2020 pomiędzy grupą leczonych KPL a kohortą historyczną występowały istotne statystycznie różnice ($p < 0,05$) odnośnie do:

- stężenia LDH (mediana: 5,1 U/l vs 3,7 U/l),
- odsetka pacjentów stosujących RTX (100% vs 68%),
- czasu pomiędzy 1. dawką RTX a 1. zabiegiem PEX (mediana: 2 dni vs 7 dni).

Średnia wieku pacjentów leczonych KPL + SoC była porównywalna pomiędzy badaniami i wynosiła 45-46 lat, a wśród chorych przeważały kobiety stanowiąc 66–70% populacji. W badaniach Volker 2020 i Coppo 2020 w zdecydowanej większości przypadków był to pierwszy epizod aTTP (77–87%), natomiast choroba nawrotowa dotyczyła 13–23% osób. Dane odnośnie do rodzaju epizodu były niedostępne w badaniu Dutt 2020.

W badaniu Volker 2020 u wszystkich pacjentów aktywność ADAMTS13 była na poziomie niższym niż 10%, a stężenie przeciwciał anti-ADAMTS13 >12 IU/ml, czyli przekraczające górną granicę normy tego parametru i wskazujące na diagnozę aTTP, obserwowane było u 92% chorych. W badaniu analizowano także wynik w skali PLASMIC będącej miarą prawdopodobieństwa obecności TTP. U wszystkich pacjentów wynik ten wynosił 4 pkt. lub więcej, co świadczy o umiarkowanym lub wysokim prawdopodobieństwie TTP, a maksymalny wynik, tj. 7 pkt. uzyskano aż u 60% chorych.

Prawie wszystkich pacjentów z badania Dutt 2020 charakteryzowała aktywność ADAMTS13 na poziomie <10% (99% pacjentów), a obecność przeciwciał anti-ADAMTS13 potwierdzono u 80% chorych. W badaniu nie stosowano oceny prawdopodobieństwa TTP.

W badaniu Coppo 2020 aktywność ADAMTS13 wynosiła <10% u wszystkich pacjentów oraz u wszystkich chorych potwierdzono obecność przeciwciał anti-ADAMTS13. Warto podkreślić, że w tym badaniu kryterium włączenia stanowiła kliniczna diagnoza w oparciu o objawy TMA oraz wynik w skali

FRENCH wynoszący 1-2 pkt.⁵. Ostateczna diagnoza potwierdzana była wynikami badań laboratoryjnych: aktywność ADAMTS13 <10% oraz stężenie przeciwciał anti-ADAMTS13 ≥ 15 U/ml. Pacjenci, u których diagnoza nie została potwierdzona wynikami badań laboratoryjnych nie byli dalej analizowani przez autorów publikacji.

3.3.3. Interwencja

Interwencję w badaniach stanowiło leczenie KPL dodane do SoC, które obejmowało zabiegi PEX oraz immunosupresję (m.in. GKS, RTX, mykofenolan mofetylu, azatioprynę). W badaniu Coppo 2020 w ramach immunosupresji wymagane było stosowanie RTX. Należy zaznaczyć, że u 2 pacjentów w badaniu Volker 2020 zastosowano leczenie KPL, pomimo braku przeprowadzania zabiegów PEX⁶.

Informacje dotyczące schematu dawkowania KPL nie były dostępne w badaniu Volker 2020 oraz Dutt 2020. W badaniu Volker 2020 podano jednak, że KPL powinno być stosowane zgodnie ze schematem leczenia określonym w badaniu HERCULES. Jednakże terapię KPL zgodnie ze protokołem do badania HERCULES, tj. rozpoczętą przed lub po pierwszym zabiegu PEX, a następnie kontynuowaną w trakcie PEX oraz przez 30 dni po zakończeniu codziennych PEX z możliwością przedłużenia o 28 dni, otrzymało 13% pacjentów. W przypadku pozostałych pacjentów terapia KPL została rozpoczęta później niż po pierwszym zabiegu PEX i/lub była stosowana przez okres krótszy niż 30 dni. Terapia KPL została wstrzymana przed upływem 30 dni u 58% pacjentów ze względu na poprawę wyników liczby płytek krwi i/lub aktywności ADAMTS13.

Z kolei do badania Dutt 2020 włączono pacjentów leczonych KPL w okresie od maja 2018 roku do stycznia 2020 roku, a KPL uzyskał rejestrację w EMA w sierpniu 2018 roku, w związku z czym można przypuszczać, że u większości pacjentów leczenie to było stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem. Dodatkowo podano informację, że w przypadku pacjentów w wieku <18 lat dawka KPL była dostosowywana do masy ciała.

W badaniu Coppo 2020 KPL stosowany był w dawce 10 mg, przy czym pierwsze podanie było dożylnie, a kolejne podskórne, przez okres trwania codziennych PEX, a następnie przez 30 dni od okresu zakończenia codziennych PEX z możliwością wydłużenia leczenia do czasu uzyskania poziomu aktywności ADAMTS13 $\geq 20\%$.

Leczenie KPL w badaniu Volker 2020 zostało zastosowane:

- w ramach I linii leczenia (co zgodnie z definicją przyjętą w publikacji oznaczało, że terapia ta została rozpoczęta w ciągu 72 godz. od diagnozy) u 58% pacjentów,

⁵ Skala FRENCH stosowana była u pacjentów z objawami TMA i brakiem chorób/stanów współtowarzyszących (nowotwór, chemioterapia, ciąża, przeszczep, ciężki zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego). Pacjenci z wynikiem 0 pkt. uznawani byli za posiadających alternatywne rozpoznanie, najczęściej HUS. Pacjenci z wynikiem 1 pkt. uznawani byli za prawdopodobnie posiadających aTTP i u tych pacjentów leczenie PEX + GKS + KPL rozpoczynane było natychmiast, natomiast RTX włączano dopiero po potwierdzeniu aTTP (np. na podstawie wyniku aktywności ADAMTS13). Wynik 2 pkt. w znacznym stopniu sugeruje diagnozę aTTP.

⁶ W przypadku 1 pacjenta przyczyną była decyzja chorego, który po zapoznaniu się z ryzykiem związanym z zabiegami PEX nie wyraził zgody na ich przeprowadzenie. U drugiego pacjenta z aTTP w wywiadzie wystąpił łagodny nawrót choroby, który został opanowany z zastosowaniem samej terapii GKS i KPL.

- w ramach kolejnych linii leczenia (tj. terapia została rozpoczęta powyżej 72 godz. od diagnozy) u 42% pacjentów.

Ponadto w badaniu Volker 2020 epizod aTTP odpornej na leczenie I linii (bez KPL), zdefiniowanej jako obecność liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm³ i podwyższony poziom LDH pomimo 5 zabiegów PEX i leczenia GKS, wystąpił u 32% pacjentów.

W badaniach Dutt 2020 i Coppo 2020 nie podano informacji o linii leczenia oraz odsetku pacjentów opornych na leczenie I linii.

Czas od wystąpienia objawów choroby lub od rozpoczęcia PEX do podania 1. dawki KPL, okres leczenia KPL oraz okres obserwacji w poszczególnych badaniach zaprezentowano poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.

Mediana czasu od wystąpienia objawów choroby/rozpoczęcia PEX do podania 1. Dawki KPL, mediana okresu leczenia KPL i mediana okresu obserwacji w badaniach efektywności rzeczywistej

Parametr	Volker 2020	Dutt 2020	Coppo 2020
Mediana czasu od wystąpienia objawów choroby do podania 1. dawki KPL	3 dni (zakres: 0–27)	x	x
Mediana czasu od rozpoczęcia PEX do podania 1. dawki KPL	x	2 dni (IQR: 1–3), w tym dla pacjentów leczonych KPL w okresie: • od maja 2018 do lutego 2019: 3 dni (IQR: 2–7), • od marca 2019 do grudnia 2019: 1 dzień (IQR: 0–3)	0 dni (zakres: 0–4)
Mediana okresu leczenia KPL	34 dni (zakres: 2–211 dni)	32 dni (IQR: 22–47)	33 dni (25. percentyl–75. percentyl: 29–38)
Mediana okresu obserwacji	108,5 dnia (zakres: 5–330)	80 dni (IQR: 59–166, dane estymowane z krzywej Kaplana-Meiera)	127 dni (25. percentyl–75. percentyl: 47–200)

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*).

3.3.4. Ocena wiarygodności badań

Wiarygodność badania Volker 2020 oceniono na 6 pkt., badania Dutt 2020 na 7 pkt., natomiast badaniu Coppo 2020 przyznano maksymalną ocenę, czyli 8 pkt. w skali NICE. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badania Volker 2020 oraz Dutt 2020 nie były prospektywne oraz dodatkowo w badaniu Volker 2020 z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny.

3.3.5. Populacja dzieci i młodzieży

Warto podkreślić, że do badania Dutt 2018 włączono 4 pacjentów w wieku od 3 do 17 lat. U wszystkich pacjentów aktywność ADAMRS13 była na poziomie <10% a obecność przeciwciał anti-ADAMTS13 została potwierdzona. Czas od rozpoczęcia PEX do podania pierwszej dawki KPL wahał się od 0 do 8 dni, a czas trwania leczenia KPL od 24 do 61 dni.

Szczegółową charakterystykę pacjentów oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

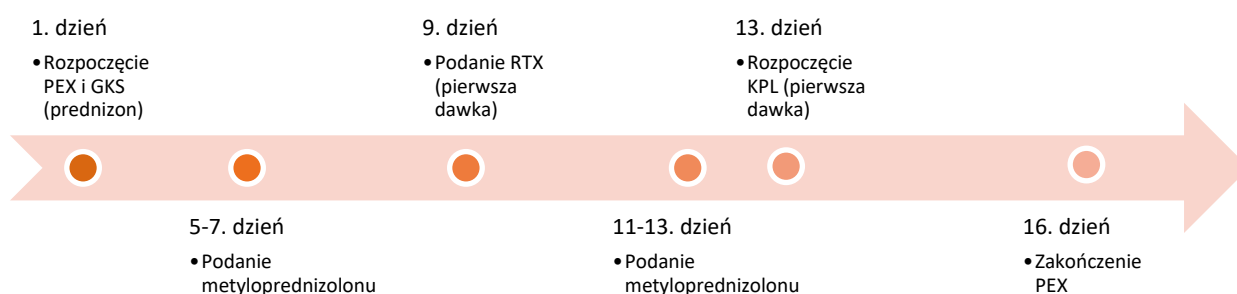
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności opisów przypadków stosowania KPL w populacji dzieci i młodzieży

3.4.1. Bhoopalan 2019

W publikacji Bhoopalan 2019 opisano przypadek 15-letniej pacjentki z oporną aTTP leczoną KPL. U pacjentki wystąpił poważny ból głowy, anemia, trombocytopenia oraz gorączka, a w wynikach badań laboratoryjnych odnotowano liczbę płytek krwi na poziomie 7 000/mm³. Niskie stężenie hemoglobiny oraz wysokie stężenie LDH wskazywało na hemolizę, a ponadto w rozmazie krwi obecne były schistocyty.

Po diagnozie TTP rozpoczęto przeprowadzanie zabiegów PEX wraz ze stosowaniem GKS, tj. prednizonu w dawce 1 mg/kg mc./dzień. W międzyczasie otrzymano wyniki aktywności ADAMTS13 na niewykrywalnym poziomie oraz potwierdzające podwyższone miano inhibitora ADAMTS13 (11,6 BU), co potwierdziło rozpoznanie aTTP. Ze względu na brak odpowiedzi na leczenie PEX, do terapii dodano RTX w dawce 375 mg/m²/tydzień oraz metyloprednizolon w dawce 1000 md/dzień przez 3 dni, a następnie kontynuowano podawanie prednizonu w dawce 1 mg/kg mc./dzień. Kilka dni później po raz drugi zastosowano metyloprednizolon w dawce 1000 md/dzień przez 3 dni. Pomimo zoptymalizowanego leczenia immunosupresyjnego u pacjentki nie obserwowano poprawy w poziomie liczby płytek krwi, w związku z czym stwierdzono u niej oporność na standardową terapię, którą stanowiły PEX i leki immunosupresyjne (Wykres 1). Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej i FDA, w 13. dniu zabiegów PEX, rozpoczęto leczenie KPL w dawce 10 mg/dzień dostarczonym przez Sanofi w ramach programu rozszerzonego dostępu. Po 16 dniach zabiegów PEX pacjentka została wypisana ze szpitala i kontynuowała leczenie GKS, RTX oraz KPL. Łącznie KPL stosowany był przez 34 dni, w tym od 13. do 16. dnia codziennych PEX oraz przez 30 dni po ich zakończeniu. Pacjentka ukończyła także 1 cykl leczenia RTX na który składały się 4 dawki (Wykres 1). W opisie przypadku przedstawiono dane dotyczące przebiegu leczenia, poziomu liczby płytek krwi i aktywności ADAMTS13 w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, a także bezpieczeństwa terapii.

Wykres 1.
Terapie stosowane u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019



Na wykresie przedstawiono terapie zgodnie z kolejnością stosowania od momentu przyjęcia do szpitala (dzień 1.).

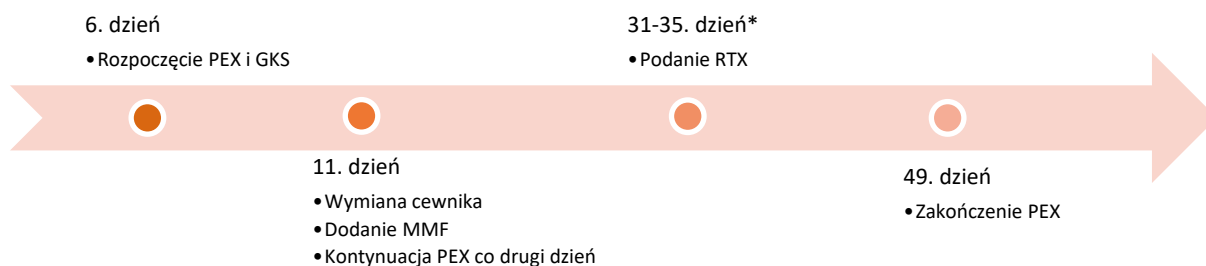
3.4.2. Kaczmarek 2019

Praca Kaczmarek 2019 dotyczyła opisu przypadku pacjentki, u której wystąpiły 2 epizody aTTP, pierwszy w wieku 10 lat, a kolejny w wieku 13 lat.

Pierwszy epizod aTTP

W trakcie pierwszego epizodu aTTP u pacjentki odnotowano gorączkę, nudności, ból głowy i wymioty. Stężenie kreatyniny wynoszące 0,93 mg/dl wskazywało na łagodną niewydolność nerek. Liczba płytek krwi była na poziomie 9 000/mm³, stężenie hemoglobiny było obniżone, natomiast stężenie LDH podwyższone. W rozmazie krwi obecne były schistocyty. Po wystąpieniu hemiparezy u chorej zdiagnozowano aTTP. Terapię standardową obejmującą zabiegi PEX i immunosupresję (GKS w dawce 500 mg/m² przez 3 dni, a następnie 60 mg/m²) rozpoczęto 6 dni po przyjęciu do szpitala. Wyniki badań wykazały poziom ADAMTS13 <1% oraz obecność przeciwciał anti-ADAMTS13 (>85 IU/ml). W 11. dniu wymieniono cewnik ze względu na wystąpienie posocznicy. Do terapii dodano MMF⁷, a zabiegi PEX kontynuowano co drugi dzień aż do 49. dnia. Podano także 1 dawkę RTX, 375 mg/m² (Wykres 2). Pacjenta została wypisana, natomiast terapię MMF zakończyła 5 mies. po przyjęciu. Odnotowano epizod przejściowej trombocytopenii (liczba płytek krwi 74 000/mm³) 1,5 roku później, jednak liczba płytek krwi wróciła do normy w ciągu 10 dni bez żadnej interwencji.

⁷ Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania.

Wykres 2.**Terapie stosowane u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie pierwszego epizodu aTTP**

Na wykresie przedstawiono terapie zgodnie z kolejnością stosowania od momentu przyjęcia do szpitala (dzień 0.).

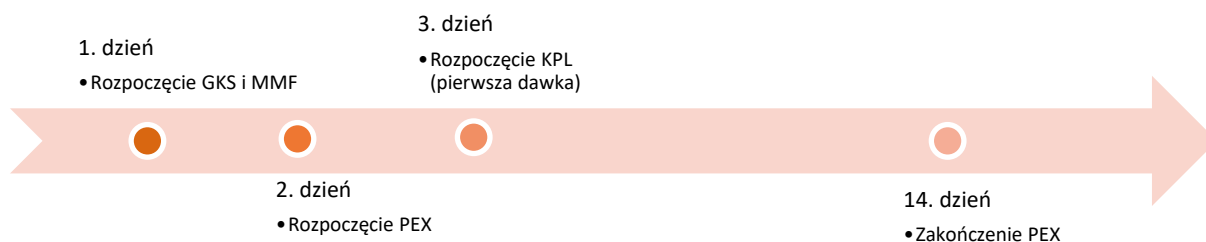
*Dane na podstawie wykresu. W publikacji nie raportowano dokładnego dnia podania RTX.

Drugi epizod aTTP

Trzy lata później pacjentka została ponownie przyjęta do szpitala ze względu na ból głowy, skrócony oddech i hematurię, które zaczęły się objawiać 3 dni wcześniej. Liczba płytek krwi była obniżona i wynosiła 12 000/mm³, a obniżone stężenie hemoglobiny i podwyższone stężenie LDH wskazywały na anemię hemolityczną. Aktywność ADAMTS13 w 2. dniu od przyjęcia wynosiła <1%, a poziom przeciwciał 57,4 IU/ml. Ze względu na historię choroby, stwierdzono nawrót aTTP i w 2. dniu od przyjęcia rozpoczęto PEX. Zabiegi przeprowadzano codziennie przez 4 dni, następnie częstotliwość zabiegów ograniczono do wykonywania co drugi dzień. Dzień przed pierwszym zabiegiem PEX rozpoczęto immunosupresję z zastosowaniem GKS w dawce 500 mg/m² przez 3 dni, a następnie 60 mg/m² podawane codziennie oraz MMF w dawce 500 mg stosowany 2 razy dziennie. Leczenie KPL wdrożono w 3. dniu od przyjęcia i kontynuowano przez 30 dni. Wszystkie dawki KPL (10 mg/dzień) podawano podskórnym, z pominięciem pierwszego podania, które zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cabliwi® powinno być dożylnie [11]. Po 14 dniach zaprzestano zabiegów PEX, a pacjentka opuściła szpital, kontynuując terapię KPL (Wykres 3).

W momencie wystąpienia drugiego epizodu aTTP, KPL był zarejestrowany w Niemczech w terapii dorosłych z epizodem aTTP. Szczegóły dotyczące trybu dopuszczenia KPL do terapii u ww. pacjentki nie zostały podane.

W opisie przypadku przedstawiono dane dotyczące przebiegu leczenia, poziomu liczby płytek krwi, aktywności ADAMTS13, obecności antygenu ADAMTS13 i miana inhibitora ADAMTS13 w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, a także bezpieczeństwa terapii.

Wykres 3.**Terapie stosowane u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP**

Na wykresie przedstawiono terapie zgodnie z kolejnością stosowania od momentu przyjęcia do szpitala (dzień 0.).

3.4.3. Nagel 2020

W publikacji Nagel 2019 przedstawiono przypadek 16-letniej pacjentki z oporną aTTP leczoną KPL. U pacjentki wystąpił ból brzucha, ból głowy, dyzuria, wybroczyny, zmęczenie i hematuria. Liczba płytek krwi wynosiła zaledwie 2 000/mm³. Dodatkowo odnotowano niskie stężenie hemoglobiny oraz podwyższone stężenie bilirubiny i LDH, a także obecność schistocytów w rozmazie krwi.

Obraz kliniczny oraz wyniki laboratoryjne wskazywały na diagnozę aTTP, w związku z czym następnego dnia rozpoczęto zabiegi PEX oraz stosowaniem GKS, tj. metyloprednizolonu⁸. Rozpoznanie aTTP potwierdziły otrzymane wyniki aktywności ADAMTS13 (<3%) oraz podwyższone miano inhibitora ADAMTS13 (6 BU). Po normalizacji liczby płytek krwi określonej jako osiągnięcie poziomu liczby płytek krwi >150 000/mm³ przez 2 dni zaprzestano zabiegów PEX. Następnego dnia nastąpił jednak ponowny spadek liczby płytek krwi i terapia PEX została wznowiona wraz z podaniem RTX w dawce 375 mg/m². Przez kolejne 3 dni liczba płytek krwi pozostawała na niskim poziomie, a u pacjentki stwierdzono oporność na standardową terapię, którą stanowiły PEX i leki immunosupresyjne (Wykres 4).

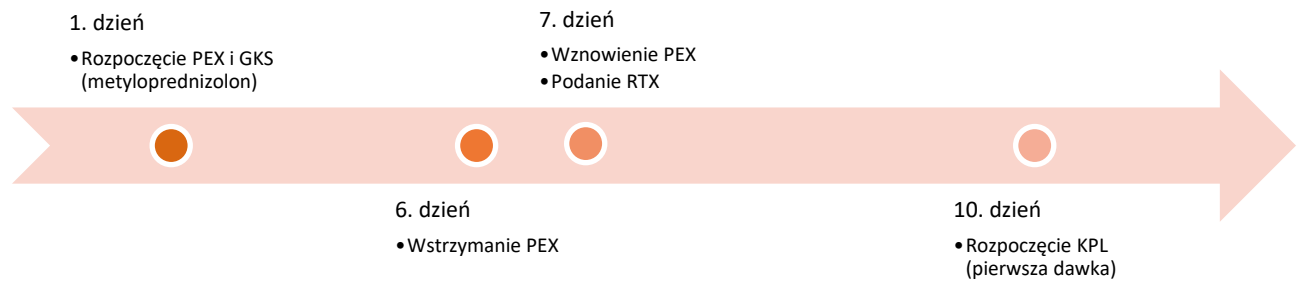
Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej i FDA, w 9. dniu zabiegów PEX, rozpoczęto leczenie KPL⁸. Nie podano informacji dotyczących łącznego okresu trwania leczenia PEX oraz stosowania KPL (Wykres 4).

Przed diagnozą aTTP u pacjentki rozpoznano zapalenie stawów i toczень rumieniowaty układowy, a do leczenia wdrożono metotreksat, hydroksychlorochinę, metyloprednizolon i azatioprynę.

W opisie przypadku przedstawiono dane dotyczące przebiegu leczenia, poziomu liczby płytek krwi, aktywności ADAMTS13 i miana inhibitora ADAMTS13 w trakcie terapii lub po jej zakończeniu.

⁸ Nie podano szczegółów dotyczących dawkowania.

Wykres 4.
Terapie stosowane u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020



Na wykresie przedstawiono terapie zgodnie z kolejnością stosowania od momentu przyjęcia do szpitala (dzień 0.).

4. Wyniki analizy klinicznej w populacji dorosłych

4.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie w badaniu HERCULES została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$), umożliwiającą zaprzestanie zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni. Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, stanowiącego I-rzędowy punkt końcowy w badaniu. Wśród pacjentów leczonych KPL + SoC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie było o 55% wyższe niż w przypadku pacjentów leczonych SoC. Tempo normalizacji liczby płytek krwi było zbliżone pomiędzy ramionami badania do 3. dnia, jednak później dodanie KPL do SoC wykazywało dodatkową korzyść odnośnie do normalizacji liczby płytek krwi od czasu opanowania choroby autoimmunologicznej (Tabela 15, Tabela 16, Wykres 5).

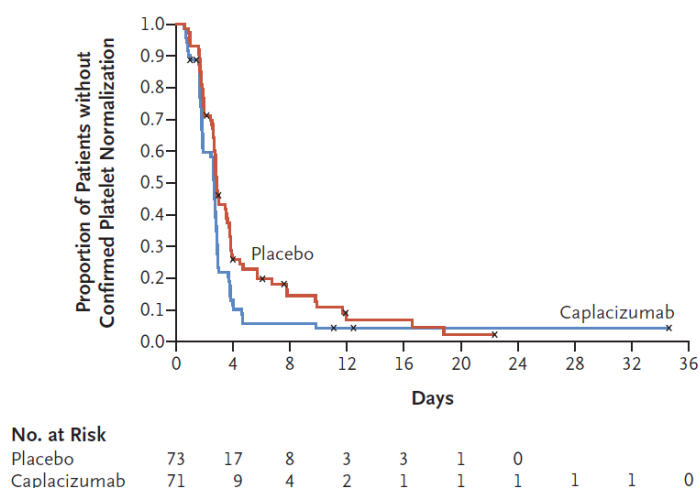
Tabela 15.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (I° punkt końcowy)

KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
72	2,69 [1,89; 2,83]	73	2,88 [2,68; 3,56]	1,55 [1,09; 2,19]	0,01

ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. *event rate ratio*), interpretacja zbliżona do HR (ang. *hazard ratio*), jednak ze względu na fakt, że oceniany jest pozytywny punkt końcowy (remisja), to autorzy badania zdecydowali o innej nazwie wskaźnika

Tabela 16.
Szczegółowe wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Czas do uzyskania odpowiedzi (dni [95% CI])	Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC
	25. percentyl	1,75 [1,65; 1,87]	1,94 [1,70; 2,64]
50. percentyl (mediana)	2,69 [1,89; 2,83]	2,88 [2,68; 3,56]	
75. percentyl	2,95 [2,85; 3,81]	4,50 [3,78; 7,79]	

Wykres 5.**Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP**

Źródło: Scully 2019

4.2. Przebieg epizodu aTTP

Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót aTTP był ponad 3-krotnie niższy w ramieniu KPL + SoC niż w grupie kontrolnej (12% vs 38%). Dodanie KPL do SoC przyczyniło się do istotnej statystycznie, 67-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu aTTP (Tabela 17). Odsetek chorych z wczesnym nawrotem/zaostreniem choroby (tj. objawy aTTP występujące w okresie do 30 dni od zakończenia PEX) w grupie badanej był blisko 10-krotnie niższy w porównaniu z grupą kontrolną (4% vs 38%), a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, a także klinicznie, o czym świadczą niskie wartości NNT wynoszące 3 [3; 5] (Tabela 17). U wszystkich pacjentów leczonych KPL, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostrenie choroby poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX wynosił <10%, co świadczy o utrzymującej się chorobie podstawowej, co może być bezpośrednią przyczyną ponownego wystąpienia objawów aTTP (Rysunek 9).

Późny nawrót aTTP odnotowano u 6 pacjentów w ramieniu KPL + SoC (8%), natomiast w grupie PLC + SoC późny nawrót choroby nie wystąpił u żadnego pacjenta. Wynik analizy statystycznej dla tego porównania jest niejednoznaczny, ponieważ dla parametru względnego (RR) analiza wykazała brak istotności statystycznej, natomiast wartość NNH wynosi 12 [6; 64].

(Tabela 17). Ponadto u każdego z tych 6 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13, po zakończeniu okresu leczenia KPL, był niższy niż 10%, co wskazuje na utrzymującą się podstawową chorobę immunologiczną. Występowanie nawrotów aTTP może być związane z ciężkością przebiegu aTTP, a także niedostateczną optymalizacją immunosupresji, która jest kluczowa w zapobieganiu kolejnym epizodom aTTP. Wcześniejsze stosowanie KPL nie powinno być powiązane z wystąpieniem kolejnego epizodu aTTP (Rysunek 10).

W ramieniu badanym nie odnotowano przypadków aTTP odpornej na terapię, natomiast w ramieniu PLC + SoC oporność na stosowane leczenie wystąpiła u 3 lub u 5 pacjentów, w zależności od przyjętej definicji oporności na leczenie (Tabela 17).

Tabela 17.
Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Nawrót aTTP ogółem (wczesny nawrót/zaostrenie oraz późny nawrót)	9/72 (12%) ^a	28/73 (38%) ^a	0,33 [0,17; 0,64]	NNT = 4 [3; 9]
Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL/PLC	3/72 (4%) ^{b,c}	28/73 (38%)	0,11 [0,03; 0,34]	NNT = 3 [3; 5]
Ogółem	6/72 (8%) ^c	0/73 (0%)	13,18 [0,76; 229,70]	NNH = 12 [6; 64]
Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX				
Oporna aTTP				
Zgodnie z definicją przyjętą w protokole^g	0/72 (0%) ^f	3/73 (4%) ^f	0,14 [0,01; 2,75]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Zgodnie z definicją przyjętą wg Scully 2017^h	0/72 (0%) ⁱ	5/73 (7%) ⁱ	0,09 [0,01; 1,64]	NNT = 15 [8; 173]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.; nd – nie dotyczy. * Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

a) Wartość p raportowana w publikacji: <0,001.

b) U 2 pacjentów wczesny nawrót/zaostrenie był prawdopodobnie spowodowany współistniejącą infekcją, natomiast u 1 pacjenta był związany z brakiem stosowania się do zaleceń lekarskich w odniesieniu do stosowania KPL (*nonadherence*).

c) U wszystkich pacjentów poziom aktywności ADAMTS13 wynosił <10% po zakończeniu terapii KPL + SoC.

f) Wartość p raportowana w publikacji: 0,06.

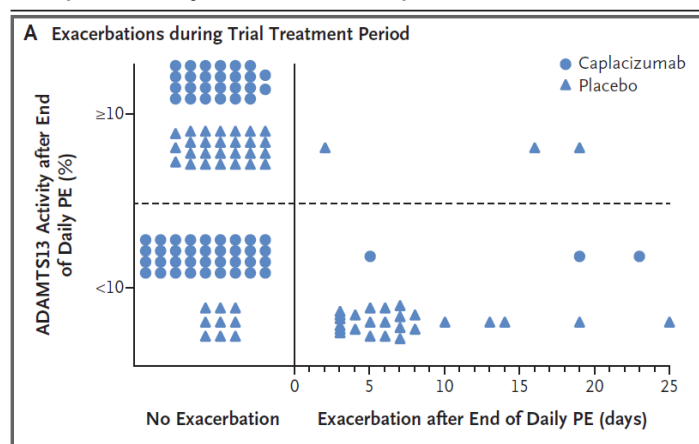
g) Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia oraz poziom LDH > górnej granicy normy.

h) Brak utrzymującego się wzrostu liczby płytek krwi lub liczba płytek krwi <50 x10⁹/l i trwale podniesiony poziom LDH (>1,5 x górna granica normy) pomimo 5 zabiegów PEX oraz leczenia GKS [70].

i) Wartość p raportowana w publikacji: 0,0178.

Rysunek 9.

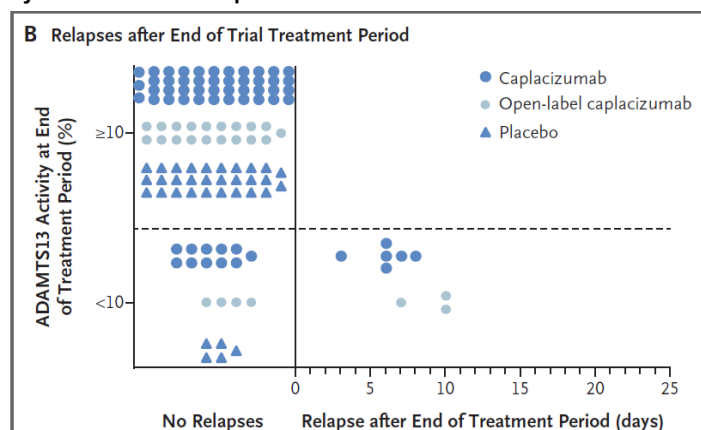
Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP (≤30 dni po zakończeniu PEX) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX



Źródło: Scully 2019. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Rysunek 10.

Późny nawrót aTTP (>30 dni po zakończeniu PEX) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu stosowania KPL/PLC



Źródło: Scully 2019. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

4.3. Zgony

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania odnośnie do ryzyka wystąpienia zgonu. W trakcie fazy podwójnie zaślepionej, w trakcie trwania terapii KPL w ramieniu KPL + SoC nie wystąpił żaden zgon. Natomiast w ramieniu PLC + SoC zmarło 3 pacjentów, wszyscy w trakcie fazy podwójnie zaślepionej, w trakcie leczenia PLC + SoC (Tabela 18). W ramieniu KPL + SoC odnotowano jeden zgon, który jednak wystąpił w trakcie okresu obserwacji, po zakończeniu leczenia KPL. Wszystkie zgony odnotowane w badaniu zostały uznane za związane z chorobą podstawową (aTTP).

Tabela 18.

Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Ogółem	1/71 (1%)	3/73 (4%)	0,34 [0,04; 3,22]	-0,03 [-0,08; 0,03]
Zgon W trakcie trwania terapii KPL/PLC	0/71 (%)	3/73 (4%)	0,15 [0,01; 2,79]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Po zakończeniu terapii KPL/PLC (w trakcie FU)	1/71 (1%)*	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Wszystkie zgony zostały uznane za związane z aTTP.

* Uznany za niezwiązany ze stosowanym leczeniem.

4.4. Zdarzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne oraz zakrzepowo-zatorowe

Pomiędzy KPL + SoC i PLC + SoC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń neurologicznych (Tabela 19) oraz odnośnie do ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (Tabela 20).

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P
Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX^a	3/72 (4%) ^c	28/73 (38%)	0,11 [0,03; 0,34]	NNT = 3 [3; 5]	bd
W tym: Poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe^{a,b}	6/72 (8%)	6/73 (8%)	1,01 [0,34; 3,00]	0,001 [-0,09; 0,09]	bd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

a) Każde w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia (DB).

b) Związek pomiędzy zgonem lub poważnym zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym a aTTP oceniany był przez zaślepioną niezależną komisję.

c) U 2 pacjentów wczesny nawrót/zaostrenie był prawdopodobnie spowodowany współistniejącą infekcją, natomiast u 1 pacjenta był związany z brakiem stosowania się do zaleceń lekarskich w odniesieniu do stosowania KPL (*nonadherence*).

4.6. Plazmaferezy

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do znamiennego statystycznie skrócenia liczby dni stosowania PEX oraz objętości przebytych PEX. Średnia liczba dni stosowania PEX była o 3,6 dnia niższa w ramieniu badanym w porównaniu z badaniem kontrolnym, a średnia objętość PEX była o 14,6 litra niższa w ramieniu KPL + SoC w porównaniu z ramieniem PLC + SoC. Prawdopodobnie spowodowane to było faktem, że u 28 pacjentów (38%) w ramieniu PLC + SoC wystąpił nawrót aTTP, spośród których 26 pacjentów rozpoczęło nowy cykl leczenia w ramach fazy OL, który wymagał także ponownego wdrożenia PEX (Tabela 22). Pomimo że terapia KPL nie zastępuje zabiegów PEX, może skracać czas ich trwania oraz objętość, co przekłada się na dodatkowo na rzadszą potrzebę wymieniania cewników u pacjentów. Warto podkreślić, zabiegi te są uciążliwe i stresujące dla pacjenta, a każda wymiana cewnika wiąże się z ryzykiem infekcji.

Tabela 22.
Objętość i liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy		KPL + SoC (N = 71)	PLC + SoC (N = 73)	KPL + SoC vs PLC + SoC MD [95% CI]**
Podwójnie zaślepiona faza badania (BD) + otwarta faza leczenia (OL)***				
Liczba dni stosowania PEX	Średnia [95% CI]	5,8 [4,8; 6,8] ^a	9,4 [7,8; 11,0]	-3,6 [-5,44; -1,76]
	Mediana (zakres)	5,0 (1,0–35,0) ^a	7,0 (3,0–46,0)	nd
Objętość PEX [l]	Średnia [95% CI]	21,3 [18,1; 24,6] ^a	35,9 [27,6; 44,2]	-14,60 [-23,30; -5,90]
	Mediana (zakres)	18,1 (5,3–102,2) ^a	26,9 (4,0–254,0)	nd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

** Obliczenia własne. *** Oceniane w trakcie trwania leczenia, dane analizowane były zgodnie ze schematem leczenia przypisanym w trakcie randomizacji.

a) Dane raportowane dla 72 pacjentów.

Tabela 24.

Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Marker uszkodzenia narządów	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
LDH, troponina sercowa I, kreatynina w surowicy	72	2,86 [1,93; 3,86]	73	3,36 [1,88; 7,71]	bd	0,0748*

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. *event rate ratio*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

4.9. Zdarzenia niepożądane

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z SoC wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem, związanych z krwawieniem,
- SAE ogółem (bez aTTP),
- SAE ogółem, związanych z krwawieniem (Tabela 25).

Mechanizm działania KPL polega na wiązaniu się cząsteczki KPL z czynnikiem von Willebranda, kluczowym białkiem w procesie hemostazy, co wiąże się z występowaniem krwawień z błon śluzowych podobnych do obserwowanych u pacjentów z chorobą von Willebranda (spowodowaną niedoborem lub zaburzeniem funkcjonowania czynnika von Willebranda). W grupie KPL + SoC istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC + SoC było ryzyko wystąpienia szczegółowych zdarzeń niepożądanych (AE) obejmujących:

- krwawienie z dziąseł,
- ból głowy,
- oraz krwawienie z nosa (Tabela 26).

Wszystkie z wymienionych powyżej szczegółowych zdarzeń niepożądanych ustąpiły, większość z nich bez konieczności interwencji (samoistnie). Stopień ciężkości tych zdarzeń oceniono jako łagodny lub umiarkowany u większości pacjentów.

Szczegółowe SAE występowały u pojedynczych pacjentów. Najczęściej występujące SAE w ramieniu KPL + SoC stanowiło krwawienie z nosa, raportowane u 4 pacjentów (6%), natomiast w ramieniu PLC + SoC najczęściej raportowane SAE stanowiła reakcja anafilaktyczna na transfuzję (3 pacjentów, 4%). Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną i kontrolną odnośnie do występowania poszczególnych SAE (Tabela 27). W badaniu nie odnotowano zależności pomiędzy czasem wystąpienia krwawienia, a czasem ekspozycji na KPL (Aneks E.8, Tabela 123).

Tabela 25.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Bez aTTP^a	68/71 (96%)	66/73 (90%)	1,06 [0,97; 1,16]	0,05 [-0,03; 0,14]
W tym aTTP	69/71 (97%)*	71/73 (97%)*	1,00 [0,95; 1,06]	-0,001 [-0,05; 0,05]
AE ogółem				
W trakcie trwania codziennych PEX	57/71 (80%)**	56/73 (77%)**	1,05 [0,88; 1,24]	0,04 [-0,10; 0,17]
Po zakończeniu codziennych PEX	52/65 (80%)**	57/64 (89%)**	0,90 [0,77; 1,04]	-0,09 [-0,21; 0,03]
W trakcie FU	36/66 (55%)**	18/39 (46%)**	1,18 [0,79; 1,77]	0,08 [-0,11; 0,28]
AE uznane za przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (considered at least possibly treatment-related)	41/71 (58%)*	32/73 (44%)*	1,32 [0,95; 1,83]	0,14 [-0,02; 0,30]
AE związane z krwawieniem	46/71 (65%) ^b	35/73 (48%) ^b	1,35 [1,01; 1,81]	NNH = 5 [3; 113]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	5/71 (7%)	9/73 (12%)	0,57 [0,20; 1,62]	-0,05 [-0,15; 0,04]
SAE ogółem				
Bez aTTP^a	23/71 (32%)	12/73 (16%)	1,97 [1,06; 3,65]	NNH = 6 [3; 46]
W tym aTTP	28/71 (39%)*	39/73 (53%)*	0,74 [0,52; 1,06]	-0,14 [-0,30; 0,02]
SAE uznane za przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (considered at least possibly treatment-related)	10/71 (14%)*	4/73 (6%)*	2,57 [0,84; 7,82]	0,09 [-0,01; 0,18]
SAE związane z krwawieniem	8/71 (11%)	1/73 (1%)	8,23 [1,06; 64,09]	NNH = 10 [5; 48]
Ogółem	1/71 (1%) ^c	3/73 (4%) ^c	0,34 [0,04; 3,22]	-0,03 [-0,08; 0,03]
Zgony				
W trakcie trwania podwójnie zaślepionej fazy badania (DB)	0/71 (%)	3/73 (4%) ^c	0,15 [0,01; 2,79]	-0,04 [-0,09; 0,01]
W trakcie FU	1/71 (1%) ^c	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies. * Dane pochodzą z raportu EMA 2018. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Coppo 2018.

a) Z wyjątkiem AE/SAE, które stanowiły punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności (epizod aTTP).

b) Najczęściej występujące: krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł. U większości pacjentów występowały AE o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości. AE stopnia ciężkiego wystąpiło u 3 pacjentów w ramieniu KPL + SoC (krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, krwawienie z górnego odcinka układu pokarmowego) oraz u 1 pacjenta w ramieniu PLC + SoC (udar ukrotoczniony).

c) Wszystkie zgony zostały uznane jako związane z aTTP. Przyczyną zgonu pacjenta w ramieniu KPL + SoC było niedokrwienie mózgu i w opinii badacza zostało ono uznane za niezwiązany z leczeniem. Przyczyną zgonu w ramieniu PLC + SoC było pogorszenie masywnego napadu niedokrwienego z ukrotocznieniem u 1 pacjenta i oporna aTTP u 2 pacjentów (pogorszenie aTTP ze śpiączką u zgonem oraz hipoksja z krwotokiem w płucach).

Tabela 26.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE)* raportowane dla ≥25% pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Krwawienie w miejscu cewnikowania	5/71 (7%)	5/73 (7%)	1,03 [0,31; 3,40]	0,002 [-0,08; 0,08]
Zmęczenie	10/71 (14%)	6/73 (8%)	1,71 [0,66; 4,47]	0,06 [-0,04; 0,16]
Gorączka	10/71 (14%)	6/73 (8%)	1,71 [0,66; 4,47]	0,06 [-0,04; 0,16]
Obrzęk obwodowy	4/71 (6%)	7/73 (10%)	0,59 [0,18; 1,92]	-0,04 [-0,13; 0,05]
Astenia	3/71 (4%)	4/73 (6%)	0,77 [0,18; 3,32]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Ból w klatce piersiowej	1/71 (1%)	5/73 (7%)	0,21 [0,02; 1,72]	-0,05 [-0,12; 0,01]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Ból w miejscu cewnikowania	1/71 (1%)	5/73 (7%)	0,21 [0,02; 1,72]	-0,05 [-0,12; 0,01]
Ból w miejscu wkłucia	1/71 (1%)	4/73 (6%)	0,26 [0,03; 2,24]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Ból	4/71 (6%)	1/73 (1%)	4,11 [0,47; 35,91]	0,04 [-0,02; 0,10]
Nudności	10/71 (14%)	7/73 (10%)	1,47 [0,59; 3,65]	0,04 [-0,06; 0,15]
Krwawienie z dziąseł	13/71 (18%)	1/73 (1%)	13,37 [1,80; 99,51]	NNH = 5 [3; 13]
Zaparcia	7/71 (10%)	5/73 (7%)	1,44 [0,48; 4,32]	0,03 [-0,06; 0,12]
Biegunka	7/71 (10%)	5/73 (7%)	1,44 [0,48; 4,32]	0,03 [-0,06; 0,12]
Ból brzucha	5/71 (7%)	4/73 (6%)	1,29 [0,36; 4,59]	0,02 [-0,06; 0,09]
Wymioty	3/71 (4%)	4/73 (6%)	0,77 [0,18; 3,32]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Ból głowy	16/71 (23%)	6/73 (8%)	2,74 [1,14; 6,61]	NNH = 6 [3; 36]
Zawroty głowy	7/71 (10%)	8/73 (11%)	0,90 [0,34; 2,35]	-0,01 [-0,11; 0,09]
Parestezje	8/71 (11%)	6/73 (8%)	1,37 [0,50; 3,75]	0,03 [-0,07; 0,13]
Pokrzywka	12/71 (17%)	5/73 (7%)	2,47 [0,92; 6,65]	0,10 [-0,004; 0,21]
Wysypka	5/71 (7%)	9/73 (12%)	0,57 [0,20; 1,62]	-0,05 [-0,15; 0,04]
Świąd	5/71 (7%)	6/73 (8%)	0,86 [0,27; 2,68]	-0,01 [-0,10; 0,07]
Wybroczyny	4/71 (6%)	5/73 (7%)	0,82 [0,23; 2,94]	-0,01 [-0,09; 0,07]
Wylewy podskórne	2/71 (3%)	4/73 (6%)	0,51 [0,10; 2,72]	-0,03 [-0,09; 0,04]
Krwawienie z nosa	23/71 (32%)	2/73 (3%)	11,82 [2,89; 48,31]	NNH = 3 [2; 5]
Duszność	7/71 (10%)	2/73 (3%)	3,60 [0,77; 16,74]	0,07 [-0,01; 0,15]
Anemia	4/71 (6%)	6/73 (8%)	0,69 [0,20; 2,33]	-0,03 [-0,11; 0,06]
Zakażenie dróg moczowych	4/71 (6%)	4/73 (6%)	1,03 [0,27; 3,95]	0,002 [-0,07; 0,08]
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	4/71 (6%)	0/73 (0%)	9,25 [0,51; 168,73]	0,06 [-0,003; 0,12]
Ból kończyn	4/71 (6%)	6/73 (8%)	0,69 [0,20; 2,33]	-0,03 [-0,11; 0,06]
Ból stawów	4/71 (6%)	3/73 (4%)	1,37 [0,32; 5,91]	0,02 [-0,06; 0,09]
Ból pleców	5/71 (7%)	3/73 (4%)	1,71 [0,43; 6,90]	0,03 [-0,05; 0,10]
Oslabienie mięśni	4/71 (6%)	2/73 (3%)	2,06 [0,39; 10,88]	0,03 [-0,04; 0,09]
Hipokalemia	6/71 (9%)	14/73 (19%)	0,44 [0,18; 1,08]	-0,11 [-0,22; 0,004]
Hiperglikemia	4/71 (6%)	4/73 (6%)	1,03 [0,27; 3,95]	0,002 [-0,07; 0,08]
Hipokalcemia	1/71 (1%)	5/73 (7%)	0,21 [0,02; 1,72]	-0,05 [-0,12; 0,01]
Bezsenna	6/71 (9%)	8/73 (11%)	0,77 [0,28; 2,11]	-0,03 [-0,12; 0,07]
Niepokój	4/71 (6%)	6/73 (8%)	0,69 [0,20; 2,33]	-0,03 [-0,11; 0,06]
Pobudzenie	5/71 (7%)	4/73 (6%)	1,29 [0,36; 4,59]	0,02 [-0,06; 0,09]
Stłuczenie	5/71 (7%)	10/73 (14%)	0,51 [0,18; 1,43]	-0,07 [-0,17; 0,03]
Nadciśnienie	4/71 (6%)	8/73 (11%)	0,51 [0,16; 1,63]	-0,05 [-0,14; 0,04]
Niedociśnienie	4/71 (6%)	2/73 (3%)	2,06 [0,39; 10,88]	0,03 [-0,04; 0,09]
Tachykardia zatokowa	4/71 (6%)	3/73 (4%)	1,37 [0,32; 5,91]	0,02 [-0,06; 0,09]
Tachykardia	2/71 (3%)	4/73 (6%)	0,51 [0,10; 2,72]	-0,03 [-0,09; 0,04]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	10/71 (14%)	12/73 (16%)	0,86 [0,40; 1,86]	-0,02 [-0,14; 0,09]
Krwiomocz	5/71 (7%)	2/73 (3%)	2,57 [0,52; 12,82]	0,04 [-0,03; 0,11]
Krwawienie z pochwy	4/71 (6%)	2/73 (3%)	2,06 [0,39; 10,88]	0,03 [-0,04; 0,09]
Nieostre widzenie	5/71 (7%)	5/73 (7%)	1,03 [0,31; 3,40]	0,002 [-0,08; 0,08]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

* Z wyjątkiem AE, które stanowiły punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności (epizod aTTP).

Tabela 27.
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Mikroangiopatia zakrzepowa	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwawienie z dziąseł	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Krwawienie z górnego odcinka układu pokarmowego	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zapalenie okrężnicy	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Krwawienie z wrzodu żołądka	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Martwica układu pokarmowego	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwawe wymioty	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Niedokrwienie jelit	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Perforacja jelit	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Niedrożność jelita cienkiego	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwawienie z nosa	4/71 (6%) ^a	0/73 (0%)	9,25 [0,51; 168,73]	0,06 [-0,003; 0,12]
Hipoksja	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Niewydolność oddechowa	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zator tętnicy płucnej	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zawał mięśnia sercowego	1/71 (1%)	1/73 (0%)	1,03 [0,07; 16,12]	0,0004 [-0,04; 0,04]
Skurcz tętnic wieńcowych	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Tamponada serca	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Wstrząs kardiogeny	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Migotanie komór	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Ból głowy	2/71 (3%)	0/73 (0%)	5,14 [0,25; 105,20]	0,03 [-0,02; 0,08]
Niedokrwienie mózgu	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Encefalopatia	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Udar ukrwotoczniowy	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Hemipareza	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Wstrząs septyczny	0/71 (0%)	2/73 (3%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Bakteremia	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Posocznica związana z urządzeniem	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zapalenie uchyłków jelit	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ból kończyn	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Artropatia	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Obfite krwawienia miesiączkowe	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Krwotoczna torbiel jajnika	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Reakcja anafilaktyczna na transfuzję	0/71 (0%)	3/73 (4%)	0,15 [0,01; 2,79]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Krwotok podpajęczynówkowy	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zwiększenie stężenia GGTP	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Astenia	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Kamica dróg żółciowych	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Martwica pęcherzyka żółciowego	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Choroba posurowicza	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zakrzepica żył głębokich	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zakrzepica żył szyjnych	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies. * Z wyjątkiem SAE, które stanowiły punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności (nawrót aTTP, tj. wystąpienie ponownego epizodu aTTP). Założenie przyjęte przez autorów publikacji.

a) 1 pacjent otrzymał koncentrat czynnika von Willebranda jako jedyne leczenie poważnego (severe) SAE jakim było krwawienie z nosa.

5. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

5.1. Badanie Volker 2020

5.1.1. Czas do normalizacji liczby płytek krwi

Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi, zdefiniowanego jako czas do pierwszego dnia, w którym liczba płytek krwi wynosiła $>150\ 000/\text{mm}^3$, wyniosła 3 dni od momentu rozpoczęcia terapii KPL. Stopniowy wzrost liczby płytek krwi obserwowany był od pierwszych dni trwania leczenia KPL i utrzymywał się w czasie (Wykres 6, Wykres 7, Tabela 28).

Normalizacja liczby płytek krwi została osiągnięta w momencie zakończenia okresu obserwacji u 95% pacjentów (Tabela 29).

Tabela 28.
Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

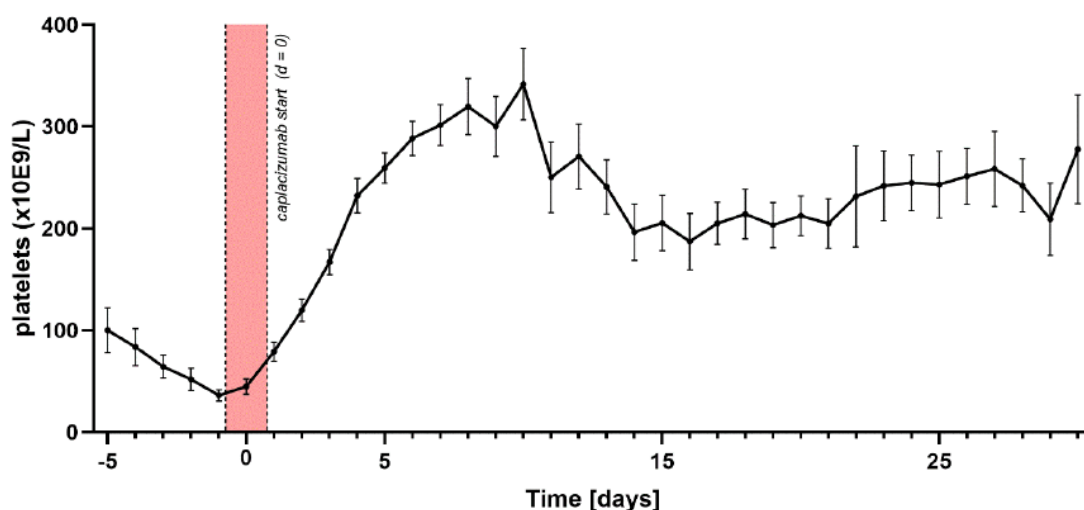
Punkt końcowy	N	Mediana (zakres)	Średnia [95% CI]
Od momentu rozpoczęcia terapii KPL			
Czas do normalizacji liczby płytek krwi	64 ^a	3,0 dni (1–13)	3,78 dni [3,19; 4,38]
Od momentu diagnozy aTTP			
Czas do normalizacji liczby płytek krwi	60	12 dni (3-152)	bd

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

a) Liczba pacjentów wyniosła 60, jednak w przypadku przerwania i wznowienia terapii KPL ocenę czasu do normalizacji liczby płytek krwi przeprowadzano po każdym rozpoczęciu leczenia KPL.

Wykres 6.

Poziom liczby płytek krwi w odniesieniu do czasu rozpoczęcia leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

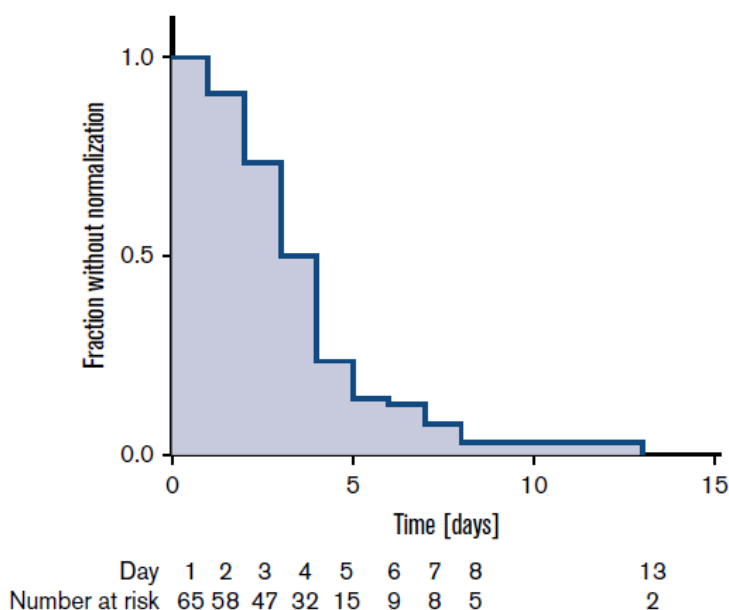


N 27 30 32 36 49 62 59 60 54 55 53 42 37 35 33 25 30 29 19 18 16 22 19 19 16 15 9 13 16 12 15 9 16 9 7

Źródło: Volker 2020b.

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

Wyniki przedstawiono w postaci średniej (SE).

Wykres 7.**Odsetek pacjentów bez normalizacji liczby płytek krwi po rozpoczęciu leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020**

Źródło: Volker 2020a.

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

Tabela 29.**Normalizacja liczby płytek krwi dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020**

Normalizacja liczby płytek krwi	n/N (%)
Osiągnięta w momencie zakończenia okresu obserwacji	57/60 (95%)
Nie osiągnięta w momencie zakończenia okresu obserwacji	3/60 (5%)

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

5.1.2. Przebieg epizodu aTTP

Nawrót aTTP wystąpił u 4 pacjentów (7%) leczonych KPL + SoC, w tym:

- wczesny nawrót/zaostrenie choroby (tj. występujący w czasie ≤ 30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL) odnotowano u 2 pacjentów (3%),
- późny nawrót choroby (tj. występujący po ponad 30 dniach od zakończenia PEX), który pojawił się u 2 pacjentów (3%).

U wszystkich pacjentów, u których wystąpił nawrót aTTP, a dla których wyniki aktywności ADAMTS13 były dostępne, wartość ta wynosiła $<10\%$, co świadczy o utrzymującej się chorobie podstawowej. Nie podano informacji o odsetku pacjentów, dla których wyniki aktywności ADAMTS13 mierzonej w trakcie lub po zakończeniu leczenia KPL były dostępne. Należy podkreślić, że dla 8 pacjentów (13%) okres obserwacji był zbyt krótki by ocenić wystąpienie późnego nawrotu (Tabela 30).

Tabela 30.
Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

Punkt końcowy	n/N (%)
Nawrót aTTP ogółem (wczesny nawrót/zaostrenie oraz późny nawrót)	4/60 (7%) ^a
Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL	2/60 (3%) ^a
Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX	2/60 (3%) ^{a,b}

Badanie Volker 2020. Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

a) U wszystkich pacjentów, dla których wyniki aktywności ADAMTS13 były dostępne, wartość ta wynosiła <10%.

b) Dla 8 pacjentów (13%) okres obserwacji był niewystarczający by ocenić ten punkt końcowy.

5.1.3. Zgony

W badaniu Volker 2020 odnotowano 1 zgon (2%), który wystąpił u pacjenta, u którego leczenie epizodu aTTP zostało rozpoczęte bardzo późno. Objawy epizodu aTTP występowały 2 tyg. przed przyjęciem do ośrodka. Natychmiast po przyjęciu pacjenta do szpitala rozpoczęto PEX, która nie przyniosła odpowiedzi na leczenie. Terapię KPL rozpoczęto w 3. dniu od przyjęcia do szpitala, natomiast następnego dnia pacjent zmarł. Przyczyną zgonu była posocznica i niewydolność wielonarządowa (Tabela 31).

Tabela 31.
Zgony dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

Punkt końcowy	n/N (%)
Zgon	1/60 (2%) ^a

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

a) U pacjenta leczenie zostało rozpoczęte bardzo późno. Objawy epizodu aTTP występowały 2 tyg. przed przyjęciem do ośrodka, natychmiast rozpoczęto PEX, terapię KPL rozpoczęto w 3. dniu, a następnego dnia nastąpił zgon pacjenta. Przyczyną zgonu była posocznica i niewydolność wielonarządowa.

5.1.4. Plazmaferezy

Mediana liczby dni, w trakcie których stosowane były zabiegi PEX wyniosła 9 dni od momentu rozpoczęcia PEX. Z kolei mediana liczby dni PEX od momentu rozpoczęcia KPL wyniosła 4 dni (Tabela 32).

Tabela 32.
Liczba dni stosowania PEX dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

Punkt końcowy	N	Od momentu rozpoczęcia PEX		Od momentu rozpoczęcia leczenia KPL	
		Mediana (zakres)	Średnia [95% CI]	Mediana (zakres)	Średnia [95% CI]
Liczba dni stosowania PEX	58 ^a	9 dni (2–41)	11,8 dni [9,5; 14,2]	4 dni (0–22)	5,3 dni [4,2; 6,4]

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

a) U 2 pacjentów zabiegi PEX nie były przeprowadzane.

5.1.5. Hospitalizacje

Mediana czasu trwania hospitalizacji wśród pacjentów leczonych KPL + SoC wyniosła 18 dni, a mediana liczby dni na oddziale intensywnej terapii wyniosła 4 dni (Tabela 33).

Tabela 33.
Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

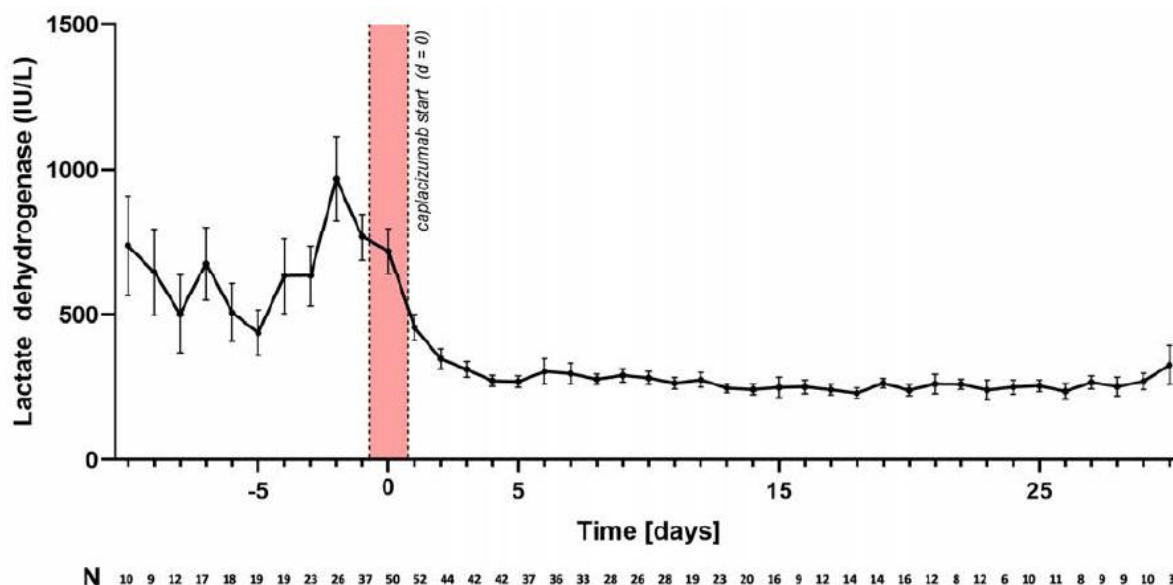
Punkt końcowy	Parametr	N	Mediana (zakres)	Średnia [95% CI]
Liczba dni hospitalizacji	Liczba dni hospitalizacji	59	18 dni (5–79)	21,6 dni [18,0; 25,2]
	Liczba dni na oddziale intensywnej terapii	54	4 dni (0–46)	5,8 dni [3,8; 7,7]

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

5.1.6. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów

W badaniu Volker 2020 nie podano mediany lub średniego czasu do normalizacji markerów uszkodzenia narządów. Dostępny natomiast był wykres poziomu stężenia LDH w odniesieniu do czasu rozpoczęcia leczenia KPL, który wskazuje, że od momentu rozpoczęcia terapii KPL wartość ta stopniowo ulegała obniżeniu i stabilizacji (Wykres 8).

Wykres 8.
Poziom stężenia LDH w odniesieniu do czasu rozpoczęcia leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020



Źródło: Volker 2020b.

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

Wyniki przedstawiono w postaci średniej (SE). Zieloną linią oznaczono górną granicę normy.

5.1.7. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych KPL + SoC w trakcie epizodu aTTP raportowane były sporadycznie. Odnotowano 1 poważne krwawienie w postaci nawracających krwawień z pochwy

występujących u pacjentki 2 tyg. po porodzie. U żadnego pacjenta nie wystąpił wyniszczający krwotok. Reakcja w miejscu podania związana z lekiem wystąpiła u 6 pacjentów (10%, Tabela 34).

Tabela 34.
Zdarzenia niepożądane dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)
Poważne (<i>major</i>) krwawienie	1/60 (2%) ^a
Niewielkie (<i>minor</i>) krwawienie	bd ^b
Wyniszczający krwotok	0/60 (0%)
Reakcja w miejscu podania związana z lekiem	6/60 (10%)

Badanie Volker 2020. Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

a) W postaci nawracających krwawień z pochwy 2 tyg. po porodzie.

b) Nie podano informacji o liczbie pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia niepożądane. Obejmuje krwawienie z nosa i dziąseł.

5.2. Badanie Dutt 2020

W obserwacyjnym badaniu Dutt 2020 ramię SoC stanowiła kohorta historyczna. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej, którą w znacznej większości stanowili dorośli (84 spośród 85 chorych), a dodatkowo zaprezentowano także wyniki w populacji <18 lat (4 pacjentów).

5.2.1. Czas do normalizacji liczby płytek krwi

Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi od momentu przeprowadzenia 1 zabiegu PEX była o 2 dni krótsza w grupie pacjentów leczonych KPL + SoC w porównaniu z grupą chorych otrzymujących wyłącznie SoC, a różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,011$). Z kolei mediana czasu od 1. podania KPL do normalizacji liczby płytek krwi wyniosła 3 dni (Tabela 35).

Wśród większości pacjentów w wieku <18 lat czas do normalizacji liczby płytek krwi od 1. podania KPL był zbliżony do populacji ogólnej i wynosił 3–4 dni, z wyjątkiem 1 pacjenta, dla którego okres ten wyniósł 25 dni (Tabela 36).

Tabela 35.
Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	Wartość p*
Czas od 1. podania KPL do normalizacji liczby płytek krwi	81 ^a	3 dni (2–4)	39	bd	bd
Czas od 1. PEX do normalizacji liczby płytek krwi	81 ^a	4 dni (3–8)	39	6 dni (4–10)	0,011

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166). * Raportowana w publikacji.

a) U 4 pacjentów liczba płytek krwi nie uległa normalizacji w trakcie 30 dni po zakończeniu okresu codziennych PEX. Przyczyny: współistniejąca małopłytkowość samoistna (ITP, ang. *immune thrombocytopenia*) u 1 pacjenta, normalizacja w 43. dniu u 1 pacjenta, niewydolność wielonarządowa prowadząca do zgonu u 2 pacjentów.

Tabela 36.

Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat

Punkt końcowy	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Czas od 1. podania KPL do normalizacji liczby płytek krwi	3 dni	4 dni	25 dni	3 dni

Mediana okresu obserwacji (IQR): 92 dni (61–130).

5.2.2. Przebieg epizodu aTTP

Zdecydowana większość pacjentów (95%) uzyskała normalizację liczby płytek krwi, a wynik ten był porównywalny z kohortą pacjentów leczonych SoC (100%). Nawrót aTTP ogółem wystąpił u 5 pacjentów, w tym:

- u 2 pacjentów (2%) był to wczesny nawrót/zaostrenie (≤ 30 dni po zakończeniu PEX),
- u 3 pacjentów (4%) był to późny nawrót (> 30 dni po zakończeniu PEX, Tabela 37).

U wszystkich pacjentów, u których wystąpił nawrót poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX był niższy niż 10%, co świadczyło o utrzymującej się chorobie podstawowej (Tabela 37, Wykres 9).

Nawrót aTTP nie wstąpił u żadnego pacjenta w wieku <18 lat leczonego KPL + SoC (Tabela 38).

Tabela 37.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Osiągnięcie normalizacji liczby płytek krwi	81/85 (95%)	39/39 (100%)	0,31
Nawrót aTTP ogółem (wczesny nawrót/zaostrenie oraz późny nawrót)	5/85 (6%) ^a	bd	bd
Wczesny nawrót/zaostrenie ≤ 30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL	2/85 (2%) ^b	bd	bd
Późny nawrót > 30 dni po zakończeniu PEX	3/85 (4%)	bd	bd

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166). * Raportowana w publikacji.

a) U wszystkich 5 pacjentów terapia KPL została rozpoczęta w ciągu 3 dni od rozpoczęcia PEX, a czas do normalizacji liczby płytek krwi wyniósł ≤ 7 dni.b) W obu przypadkach terapia KPL została przerwana, u jednego pacjenta ze względu na współistniejący zator tętnicy płucnej wymagający leczenia antykoagulacyjnego, a u jednego pacjenta z powodu nie przestrzegania zaleceń (*non-compliance*). U obu pacjentów aktywność ADAMTS13 wyniosła $< 5\%$ w momencie zakończenia codziennych PEX.

Tabela 38.

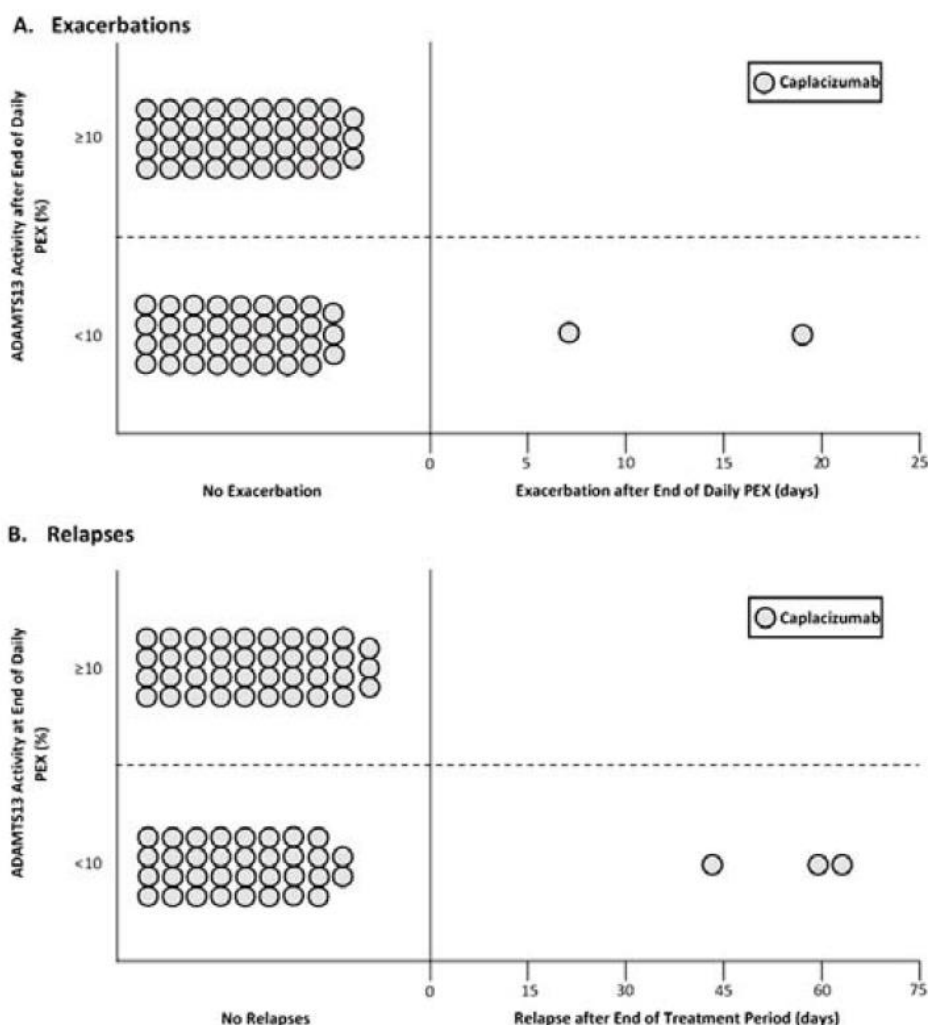
Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat

Punkt końcowy	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Nawrót aTTP ogółem (wczesny nawrót/zaostrenie oraz późny nawrót)	NIE	NIE	NIE	NIE

Mediana okresu obserwacji (IQR): 92 dni (61–130).

Wykres 9.

Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP (≤ 30 dni po zakończeniu PEX) dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX



Źródło: Dutt 2020.

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166).

Wyniki aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX dostępne były dla 76 pacjentów.

5.2.3. Zgony

Zgon związany z aTTP wystąpił u 5 pacjentów (6%) leczonych KPL + SoC, podczas gdy wśród pacjentów leczonych SoC nie odnotowano żadnego zgonu. Należy podkreślić, że w kohorcie historycznej 10% pacjentów wymagało intubacji w porównaniu do 26% chorych w grupie KPL + SoC, co może sugerować, że pacjenci leczeni KPL + SoC charakteryzowali się cięższym fenotypem choroby niż pacjenci z kohorty historycznej. Spośród 5 pacjentów, u których wystąpił zgon, intubacja była wymagana u 4 chorych. Ponadto czas do rozpoczęcia leczenia KPL był istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów, u których wystąpił zgon w porównaniu z pacjentami, którzy pozostali przy życiu ($p = 0,007$). U 3 pacjentów, u których wystąpił zgon leczenie KPL zostało rozpoczęte ponad tydzień od rozpoczęcia PEX. Zgodnie z opinią badacza wszystkie zgony zostały uznane za komplikacje ciężkiej lub odpornej aTTP (Tabela 39, Wykres 10).

Zgon nie wystąpił u żadnego pacjenta w wieku <18 lat leczonego KPL + SoC (Tabela 40).

Tabela 39.
Zgony dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Zgon związany z aTTP	5/85 (6%) ^a	0/39 (0%)	0,32
Zgon związany z terapią KPL	0/85 (0%)	nd	bd

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166). * Raportowana w publikacji.

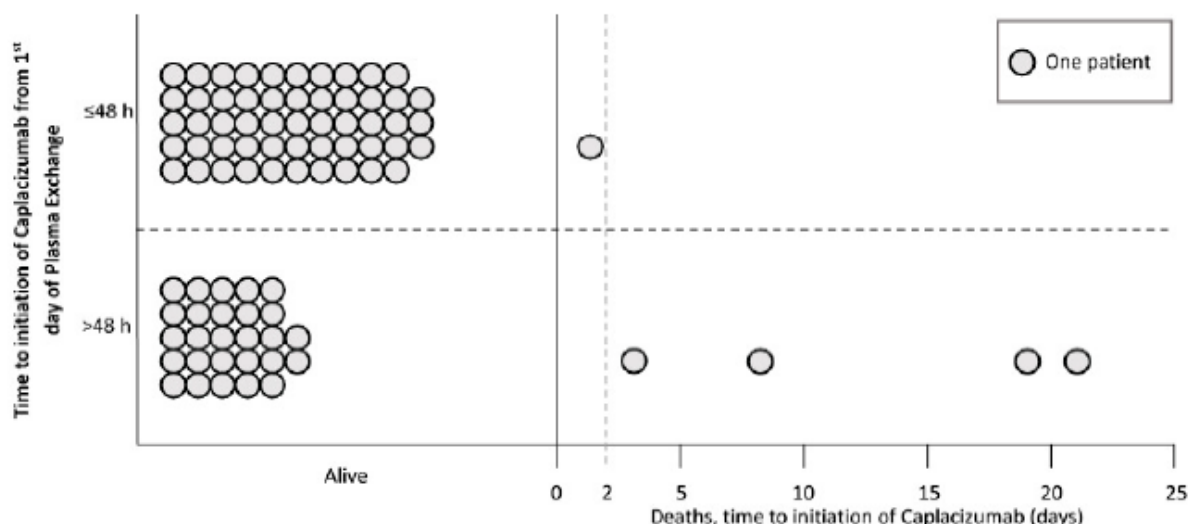
a) U 4 pacjentów wymagana była intubacja. U 3 pacjentów leczenie KPL zostało rozpoczęte ponad tydzień od rozpoczęcia PEX (zakres: 8–21 dni). U 2 pacjentów nie uzyskano normalizacji liczby płytek krwi, a u 3 pacjentów uzyskano ją ≥ 7 dni (zakres: 7–18). Wszystkie zgony w opinii badacza zostały uznane za komplikacje ciężkiej lub opornej aTTP.

Tabela 40.
Zgony dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat

Punkt końcowy	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Zgon związany z aTTP	NIE	NIE	NIE	NIE
Zgon związany z terapią KPL	NIE	NIE	NIE	NIE

Mediana okresu obserwacji (IQR): 92 dni (61–130).

Wykres 10.
Zgony w zależności od czasu do rozpoczęcia leczenia KPL



Źródło: Dutt 2020.

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166).

5.2.4. Plazmaferezy

Mediana liczby dni stosowania PEX była krótsza o 2 dni wśród pacjentów leczonych KPL + SoC w porównaniu z grupą SoC, a różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,007$). Należy przypomnieć, że 26% pacjentów w grupie KPL + SoC wymagało intubacji, w związku z czym prawdopodobnie grupa ta charakteryzowała się cięższym fenotypem choroby i mogła wymagać zabiegów PEX przez dłuższy okres. Wśród pacjentów w wieku <18 lat leczonych KPL + SoC liczba dni stosowania PEX była zbliżona do wyniku w populacji ogólnej i wynosiła 3–8 dni. Wyjątek stanowił 1 pacjent (pacjent 3.), u którego liczba dni PEX wynosiła 16. Pacjent ten w momencie przyjęcia do szpitala charakteryzował się złym stanem zdrowia, tj. bardzo niską liczbą płytek krwi ($9\ 000/\text{mm}^3$), podwyższonym stężeniem troponiny i

kreatyniny, występowaniem objawów neurologicznych oraz koniecznością intubacji. Był to najmłodszy pacjent w badaniu i w momencie rozpoczęcia terapii miał 3 lata (Tabela 41, Tabela 42).

Tabela 41.
Liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	Wartość p*
Liczba dni stosowania PEX	85	7 dni (5–14) ^a	39	9 dni (8–16)	0,007

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166). * Raportowana w publikacji.

a) U 22 pacjentów (26%) zabiegi PEX były kontynuowane pomimo normalizacji liczby płytek krwi przez ≥ 48 godzin.

Tabela 42.
Liczba dni stosowania PEX dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat

Punkt końcowy	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Liczba dni stosowania PEX	3 dni	4 dni	16 dni	8 dni

Mediana okresu obserwacji (IQR): 92 dni (61–130).

5.2.5. Hospitalizacje

Także mediana liczby hospitalizacji była o 2 dni krótsza wśród pacjentów otrzymujących KPL + SoC w porównaniu z grupą SoC, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. W populacji pacjentów w wieku <18 lat podobnie jak w przypadku liczby dni PEX również liczba dni hospitalizacji była porównywalna z wynikiem w populacji ogółem (10–14 dni), z wyjątkiem 1 pacjenta (pacjent 3.) hospitalizowanego przez 28 dni (Tabela 43, Tabela 44).

Tabela 43.
Liczba dni hospitalizacji dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	Wartość p*
Liczba dni hospitalizacji	81 ^a	12 dni (8–24)	39	14 dni (9–17)	0,62

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166). * Raportowana w publikacji.

a) Nie uwzględniono 4 pacjentów, u których zgon wystąpił przed wypisem ze szpitala.

Tabela 44.
Liczba dni hospitalizacji dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat

Punkt końcowy	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Liczba dni hospitalizacji	10	14	28	13

Mediana okresu obserwacji (IQR): 92 dni (61–130).

5.2.6. Normalizacja markerów uszkodzenia narządów oraz objawów neurologicznych

U ponad połowy pacjentów leczonych KPL + SoC, u których stwierdzono ostre uszkodzenie nerek stężenie kreatyniny wróciło do normy (56%). Również u ponad połowy pacjentów, u których w momencie

wystąpienia epizodu aTTP obecne były objawy neurologiczne uzyskano normalizację tych objawów (Tabela 45).

Wśród pacjentów w wieku <18 lat otrzymujących KPL + SoC stężenie kreatyniny w surowicy uległo normalizacji u 1 pacjenta z ostrym uszkodzeniem nerek, natomiast spośród 2 pacjentów z objawami neurologicznymi, normalizację objawów odnotowano u 1 z nich (Tabela 46).

Tabela 45.

Normalizacja markerów uszkodzenia narządów oraz objawów neurologicznych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy	18/32 (56%) ^a	bd	bd
Normalizacja objawów neurologicznych	33/54 (61%)	bd	bd

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166). *Raportowana w publikacji.

a) Dane dla 32 spośród 35 pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek.

b) Dane dla 54 spośród 55 pacjentów z objawami neurologicznymi.

Tabela 46.

Normalizacja markerów uszkodzenia narządów oraz objawów neurologicznych dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat

Punkt końcowy	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy	nd	nd	TAK	nd
Normalizacja objawów neurologicznych	nd	NIE	TAK	nd

Mediana okresu obserwacji (IQR): 92 dni (61–130).

5.2.7. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 1/3 pacjentów leczonych KPL + SoC. Krwawienia wystąpiły u 18% pacjentów leczonych KPL + SoC, podczas gdy u żadnego pacjenta z grupy SoC nie odnotowano krwawienia. Różnica ta była istotna statystycznie na co wskazuje wartość p wynosząca 0,0027. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe odnotowano u 5% pacjentów zarówno w grupie KPL + SoC, jak i w grupie SoC. Epizody krwawienia w grupie KPL + SoC najczęściej dotyczyły krwawienia z dziąseł (Tabela 47, Tabela 48, Tabela 49).

Wśród pacjentów leczonych KPL + SoC w wieku <18 lat nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 50).

Tabela 47.

Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
AE ogółem	26/85 (31%)	bd	bd

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166). *Raportowana w publikacji.

Tabela 48.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Krwawienia	15/85 (18%)	0/39 (0%)	0,0027
Zdarzenia niepożądane inne niż krwawienia	11/85 (13%)	bd	bd
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	4/85 (5%)	2/39 (5%)	>0,99

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166). * Raportowana w publikacji.

Tabela 49.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla KPL + SoC (N = 85) w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Epizod	Liczba epizodów ^a	Liczba epizodów prowadzących do przerwania terapii KPL	Poważne (major) krwawienie
Krwawienia			
Ogółem	17	6	5
Krwawienie z dziąseł	6	1	1
Krwawienie z nosa	1	0	0
Siniaki	1	0	0
Krwawienie do stawów	1	1	1
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	3	0	0
Krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	2	1	1
Krwawienie wewnętrzczaskowe	2	2	2
Krwawienie związane z urazem	1	1	0
Inne niż krwawienia			
Ogółem	14	10	nd
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	5 ^b	4	nd
Reakcje w miejscu podania/alergia	4	1	nd
Wysypka	3	3	nd
Nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby	1	1	nd
Gorączka neutropeniczna	1	1	nd

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166). Dane dla kohorty historycznej nie były dostępne.

a) U niektórych pacjentów mógł wystąpić więcej niż jeden epizod.

b) W tym 1 epizod zakrzepicy lewej żyły ramiennej i wewnętrznej żyły szyjnej oraz 4 epizody zatoru tętnicy płucnej. Spośród tych epizodów 2 wystąpiły w okresie po zakończeniu stosowania KPL.

Tabela 50.
Zdarzenia niepożądane dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat

Punkt końcowy	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Krwawienia	NIE	NIE	NIE	NIE

Mediana okresu obserwacji (IQR): 92 dni (61–130).

5.3. Badanie Coppo 2020

W obserwacyjnym badaniu Coppo 2020 ramię SoC stanowiła kohorta historyczna.

5.3.1. Czas do normalizacji liczby płytek krwi

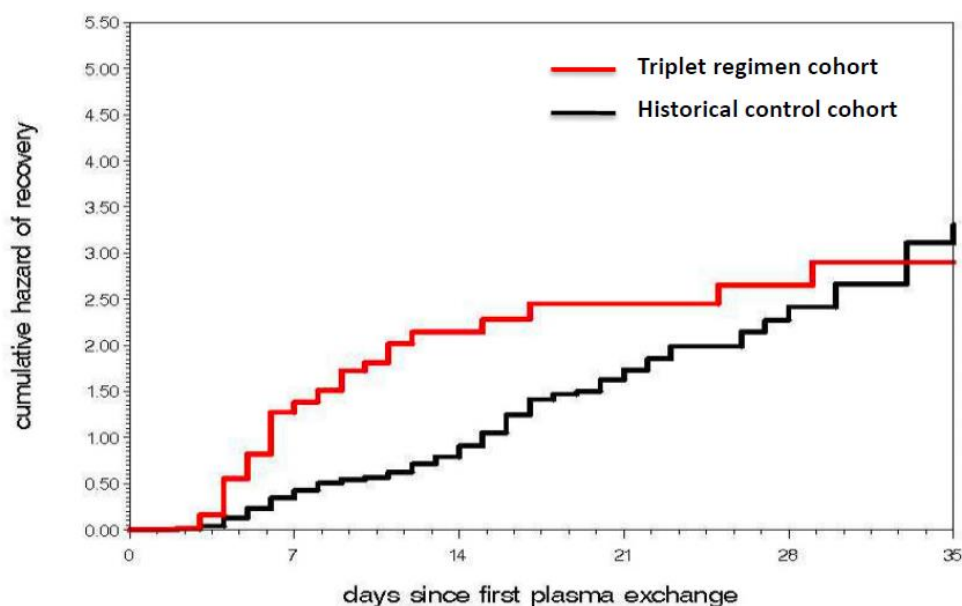
Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi była ponad 2-krotnie niższa wśród pacjentów leczonych KPL + SoC w porównaniu z grupą chorych, która otrzymywała wyłącznie SoC (5 dni vs 12 dni). Różnica ta była istotna statystycznie o czym świadczy wartość p wynosząca $<0,01$ (Tabela 52, Wykres 11).

Tabela 51.
Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
	N	Mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	N	Mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	Wartość p*
Czas do normalizacji liczby płytek krwi	90	5 dni (4–6)	180	12 dni (6–17)	$<0,01$

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). * Raportowana w publikacji.

Wykres 11.
Skumulowany dzienny wskaźnik regeneracji liczby płytek krwi po 1. zabiegu PEX w ciągu 35 dni



Źródło: Coppo 2020b.
Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200).

5.3.2. Przebieg epizodu aTTP

Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP (≤ 30 dni po zakończeniu PEX) odnotowano u 3 pacjentów (3%) leczonych KPL + SoC, podczas gdy wśród pacjentów otrzymujących wyłącznie SoC wczesny nawrót/zaostrenie wystąpiło u 44% chorych, co przełożyło się na istotną statystycznie różnicę

między grupami ($p < 0,01$). Przyczyna wczesnego nawrotu/zaostżenia u wszystkich 3 pacjentów, którzy otrzymali KPL + SoC była niejasna. Późny nawrót (>30 dni po zakończeniu PEX) zaobserwowano wyłącznie u 1 pacjenta leczonego KPL + SoC, u którego poziom aktywności ADAMTS13 na koniec okresu codziennych PEX wyniósł $<10\%$, a nawrót wystąpił 6 dni po zaprzestaniu terapii KPL. Oporność na stosowane leczenie wystąpiła u 1 pacjenta (1%) w grupie KPL + SoC i u 18% pacjentów leczonych SoC, a różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,01$, Tabela 52).

Tabela 52.
Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Nawrót aTTP ogółem (wczesny nawrót/zaostżenie oraz późny nawrót)	4/90 (4%)	bd	bd
Wczesny nawrót/zaostżenie ≤ 30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL	3/90 (3%) ^a	70/180 (44%)	$<0,01$
Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX	1/90 (1%) ^b	bd	bd
Oporna aTTP	1/90 (1%)	16/180 (18%) ^c	0,01

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). * Raportowana w publikacji.

a) Przyczyna wczesnego nawrotu/zaostżenia była niejasna u wszystkich pacjentów.

b) U pacjenta po zakończeniu okresu codziennych PEX aktywność ADAMTS13 wynosiła $<10\%$. Nawrót wystąpił 6 dni po zaprzestaniu terapii KPL.

c) W tym 6 zgonów.

5.3.3. Zgony

Terapia KPL + SoC wiązała się także z niższym ryzykiem zgonu związanego z aTTP w porównaniu z terapią SoC, chociaż różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,06$). W grupie pacjentów otrzymujących KPL + SoC odnotowano 1 zgon u 83-letniej pacjentki, którego przyczyną był zator tętnicy płucnej. Z kolei w grupie SoC zgon związany z aTTP wystąpił u 12 pacjentów (7%, Tabela 53).

Tabela 53.
Zgony dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Zgon związany z aTTP	1/90 (1%) ^a	12/180 (7%)	0,06

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). * Raportowana w publikacji.

a) Przyczyną zgonu u 83-letniej pacjentki był zator tętnicy płucnej. Leczenie KPL zastosowano od 1. dnia.

5.3.4. Złożony punkt końcowy

Złożony punkt końcowy, na który składało się wystąpienie zgonu związanego z aTTP lub odpornej aTTP, odnotowano u 2% pacjentów w grupie KPL + SoC i u 12% pacjentów w grupie SoC. Świadczy to o tym, że ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego było o 82% niższe wśród osób leczonych KPL + SoC w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie SoC, a różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,01$, Tabela 54).

Analizę ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego przeprowadzono także w podgrupach ze względu na ryzyko wczesnego zgonu z powodu aTTP zgodnie ze skalą *French severity score*. Wśród pacjentów z niskim ryzykiem wczesnego zgonu z powodu aTTP różnica pomiędzy grupami był istotna statystycznie ($p < 0,01$), natomiast w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem wczesnego zgonu wartość p nie została podana (Tabela 55).

Tabela 54.

Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub oporna aTTP, I° punkt końcowy) dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Ogółem	2/90 (2%)	22/180 (12%) ^a	0,01
W tym: Zgon związany z aTTP	1/90 (1%) ^c	12/180 (7%)	0,06
Oporna aTTP	1/90 (1%)	16/180 (18%) ^b	0,01

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). * Raportowana w publikacji.

a) W tym 10 pacjentów z oporną aTTP, którzy pozostali przy życiu.

b) W tym 6 zgonów.

c) Przyczyną zgonu był zator tętnicy płucnej.

Tabela 55.

Złożony punkt końcowy (zgon lub oporna aTTP) dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020 – analiza w podgrupach

Podgrupa		KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Ryzyko wczesnego zgonu z powodu aTTP zgodnie z wynikiem w skali <i>French severity score</i> ^a	Niskie (0-2 pkt.)	2/90 (2%)	15/180 (8%)	<0,01
	Wysokie (3-4 pkt.)	0/90 (0%)	7/180 (4%)	bd

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). * Raportowana w publikacji.

a) Wynik ≥ 3 zgodnie z *French severity score* uznawany jest za wysokie ryzyko wczesnego zgonu z powodu aTTP. Ocena: zajęcie układu nerwowego: TAK = 1, NIE = 0; stężenie LDH: $> 10 \times \text{GGN} = 1$, $\leq 10 \times \text{GGN} = 0$; wiek = > 60 lat = 2, > 40 i ≤ 60 lat = 1, ≤ 40 lat = 0).

5.3.5. Plazmaferezy

Mediana liczby dni stosowania PEX do czasu remisji choroby była o połowę krótsza wśród osób otrzymujących KPL + SoC w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie SoC (5 dni vs 10 dni). Podobnie mediana objętości PEX do czasu remisji choroby była prawie 2-krotnie niższa w grupie KPL + SoC niż w grupie SoC (24,2 l vs 44,4 l). Różnice te były istotne statystycznie ($p < 0,01$, Tabela 56).

Tabela 56.
Liczba dni stosowania PEX oraz objętość PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
	N	Mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	N	Mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	Wartość p*
Liczba dni stosowania PEX do czasu remisji	90	5 dni (4–7)	180	10 dni (6–16)	<0,01
Objętość PEX do czasu remisji [l]	90	24,2 (18,3–30,2)	180	44,4 (26,3–74,3)	<0,01

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). * Raportowana w publikacji.

5.3.6. Hospitalizacje

Stosowanie KPL + SoC przyczyniło się także do istotnej statystycznie i prawie 2-krotnej redukcji czasu trwania hospitalizacji w porównaniu z terapią SoC (mediana: 13 dni vs 22 dni, p = 0,01, Tabela 57).

Tabela 57.
Liczba dni hospitalizacji dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
	N	Mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	N	Mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	Wartość p*
Liczba dni hospitalizacji	90	13 dni (9–19)	180	22 dni (15–30)	0,01

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). * Raportowana w publikacji.

5.3.7. Zdarzenia niepożądane

Przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem odnotowano u ponad połowy pacjentów otrzymujących schemat leczenia KPL + SoC (51%). Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów w grupie KPL + SoC oraz w grupie SoC (12% vs 11%, Tabela 58, Tabela 59).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych KPL + SoC należały krwawienia, które raportowano u 1/3 chorych. Poważne krwawienia wystąpiły jedynie u 2 pacjentów (2%), a u pozostałych były to istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (12%) lub nie istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (19%). Ponadto reakcje w miejscu podania odnotowano u 7% chorych, a trombocytopenię u 21% (Tabela 60).

Tabela 58.
Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Zdarzenie niepożądane	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
AE związane z leczeniem (drug-related AE)	46/90 (51%)	bd	bd

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). * Raportowana w publikacji.

Tabela 59.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	11/90 (12%) ^a	20/180 (11%)	0,79

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). * Raportowana w publikacji.

a) W tym u 5 pacjentów był to zator tętnicy płucnej bez objawów zakrzepicy żył głębokich lub zakrzepicy związanej z cewnikiem, u 3 pacjentów była to zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, a u 4 pacjentów zakrzepica związana z cewnikiem.

Tabela 60.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Zdarzenie niepożądane	KPL + SoC
	n/N (%)
Krwawienia	30/90 (33%)
Ogółem	2/90 (2%)
Poważne (major) krwawienia	
Szok krwotoczny z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	1/90 (1%)
Obfita miesiączka	1/90 (1%)
Ogółem	11/90 (12%)
Istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (non-major)	
Makroskopowy krwotok z przewodu pokarmowego	3/90 (3%)
Krwawienie z nosa	7/90 (8%)
Krwiak podskórny	1/90 (1%)
Ogółem	17/90 (19%)
Nie istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (non-major)	
Wylewy podskórne lub niewielkie krwiaki	9/90 (10%)
Krwawienia z dziąseł	6/90 (7%)
Krwawienie w miejscu cewnikowania	2/90 (2%)
Reakcje w miejscu podania	6/90 (7%)
Trombocytopenia	19/90 (21%)

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200). Dane dla kohorty historycznej nie były dostępne.

6. Wyniki analizy dla populacji dzieci i młodzieży

6.1. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

6.1.1. Bhoopalan 2019

W momencie przyjęcia pacjentki do szpitala jej liczba płytek krwi wynosiła 7 000/mm³, aktywność ADAMTS13 była na niewykrywalnym poziomie⁹, a miano inhibitora ADAMTS13 wynosiło 11,6 BU⁹ (Tabela 61). Pierwszą linię leczenia stanowiła terapia standardowa, na którą składały się zabiegi PEX i GKS (prednizon). Po 1 tyg. stosowania PEX oraz GKS liczba płytek krwi wzrosła do 17 000/mm³. Ze względu na słabą odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie, do terapii wdrożono:

- RTX (9. dzień)
- oraz metyloprednizolon w dawce 1000 mg przez 3 dni (*pulse steroid*, 5–7. Dzień, Wykres 12).

Pomimo optymalizacji immunosupresji i codziennych zabiegów PEX przeprowadzonych przez niemal 2 tyg. liczba płytek krwi nie przekroczyła poziomu 50 000/mm³ (Tabela 61). Po raz drugi pacjentce podano metyloprednizolon w dawce 1000 mg przez 3 dni (*pulse steroid*, 11–13. dzień). Ze względu na brak normalizacji liczby płytek krwi, u pacjentki stwierdzono aTTP oporną na leczenie, które stanowiły zabiegi PEX oraz immunosupresja (Wykres 12).

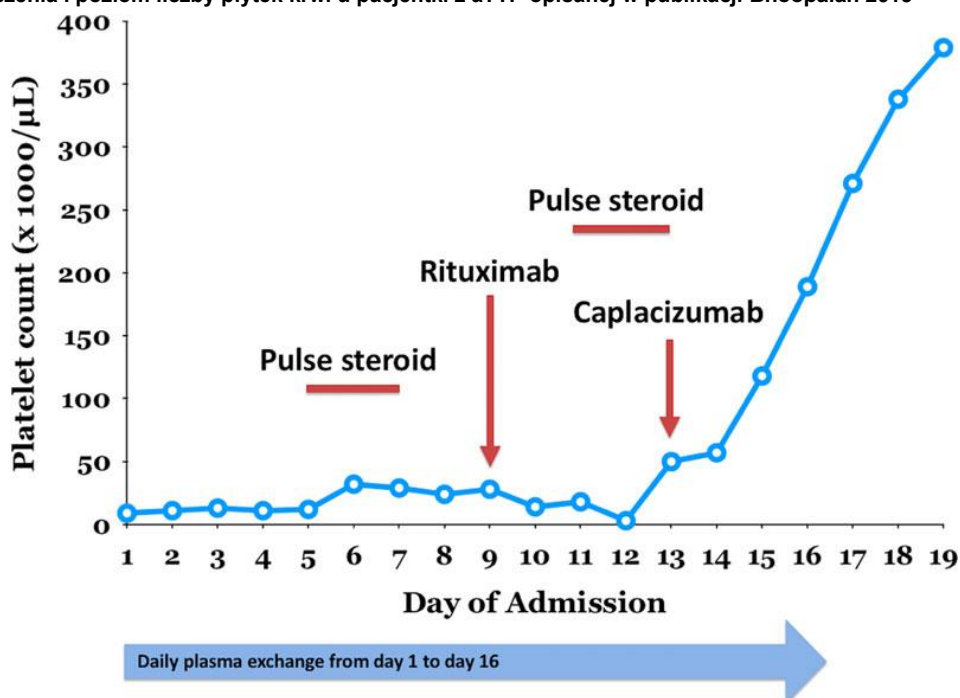
W 13. dniu od przyjęcia do szpitala podano pierwszą dawkę KPL. Po 3 dniach stosowania KPL liczba płytek krwi wyniosła 189 000 i stale wzrastała w kolejnych dniach. Po 16. dniach od przyjęcia do szpitala zaprzestano zabiegów PEX i wypisano pacjentkę z zaleceniem kontynuacji terapii GKS. Leczenie KPL stosowano jeszcze przez 30 dni po zakończeniu PEX. Pacjentka ukończyła także 1 cykl leczenia RTX na który składały się 4 dawki (1 dawka na tydzień). Po otrzymaniu ostatniej dawki RTX poziom aktywności ADAMTS13 wynosił 59% (Tabela 61, Wykres 12).

U pacjentki nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania terapii KPL (Tabela 62).

Po 6 mies. od opuszczenia szpitala u pacjentki wciąż utrzymuje się prawidłowy poziom liczby płytek krwi.

⁹ Wyniki otrzymano po rozpoczęciu leczenia.

Wykres 12.
Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019



Źródło: Bhoopalan 2019.

Tabela 61.
Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019

Moment pomiaru	Liczba płytek krwi/mm ³	Aktywność ADAMTS13	Miano inhibitora ADAMTS13
W momencie przyjęcia do szpitala (dzień 1.)	7 000	Na niewykrywalnym poziomie	11,6 BU
Po 1 tyg. stosowania PEX + GKS	17 000	bd	bd
Po 3 dniach stosowania KPL	189 000	bd	bd
Po otrzymaniu 4. dawki RTX ^a	bd	59%	bd

a) Pacjentka otrzymała 1 cykl leczenia RTX na który składały się 4 dawki (1 dawka na tydzień).

Tabela 62.
Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019

Punkt końcowy	Liczba AE
AE ogółem w trakcie terapii KPL	0

6.1.2. Kaczmarek 2019

Pierwszy epizod aTTP

U pacjentki, opisanej w pracy Kaczmarek 2019, liczba płytek krwi w momencie przyjęcia do szpitala wynosiła 9 000/mm³. W 4. dniu od przyjęcia aktywność ADAMTS13 była niższa niż 1%¹⁰, a poziom przeciwciał anti-ADAMTS13 wynosił 85 IU/ml¹⁰. Terapię PEX i GKS rozpoczęto w 6. dniu od przyjęcia.

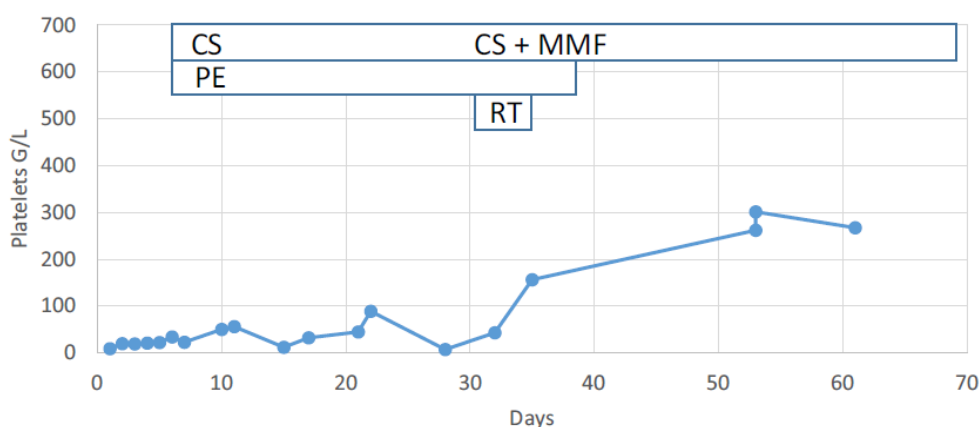
¹⁰ Wyniki otrzymano po rozpoczęciu leczenia.

W kolejnych dniach pomimo stosowanego leczenia liczba płytek krwi nie przekroczyła 100 000/mm³. Ze względu na wystąpienie posocznicy spowodowanej zakażeniem, w 11. dniu wymieniono cewnik niezbędny do zabiegów PEX. Do terapii dodano MMF, a procedury PEX kontynuowano co drugi dzień aż do 49. dnia od przyjęcia, gdy aktywność ADAMTS13 wynosiła 59%, przeciwciała były na niewykrywalnym poziomie, a liczba płytek krwi uległa normalizacji i wynosiła >200 000/mm³. W trakcie terapii zastosowano jednorazowe podanie RTX pomiędzy 31. a 35. dniem¹¹. Pacjentka opuściła szpital, ale kontynuowała terapię MMF, którą zakończyła 5 mies. od przyjęcia do szpitala (Wykres 13, Tabela 61).

Epizod przejściowej trombocytopenii (liczba płytek krwi 74 000/mm³) wystąpił u pacjentki 1,5 roku później, jednak liczba płytek krwi wróciła do normy w ciągu 10 dni bez żadnej interwencji.

Wykres 13.

Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie pierwszego epizodu aTTP



Źródło: Kaczmarek 2019.
G/L oznacza tys./mm³.

Tabela 63.

Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie pierwszego epizodu aTTP

Moment pomiaru	Liczba płytek krwi/mm ³	Aktywność ADAMTS13 ^a	Przeciwciała anti-ADAMTS13 ^a	Antygen ADAMTS13 ^a
W momencie przyjęcia do szpitala (dzień 0.)	9 000	bd	bd	bd
W 4. dniu	20 000 ^c	<1%	>85 IU/ml	0,07 µg/ml ^b
W 17. dniu	35 000 ^c	32%	2,3 IU/ml	0,31 µg/ml
W 49. dniu	240 000 ^c	59% ^d	Na niewykrywalnym poziomie	0,71 µg/ml ^d

a) Normy badań laboratoryjnych raportowane w publikacji: aktywność ADAMTS13: 40–120%; przeciwciała anti-ADAMTS13: <12 IU/ml; antygen ADAMTS13: 0,6–1,6 µg/ml.

b) W publikacji źródłowej wartość antygenu ADAMTS13 w 4. dniu podana w tabeli pod Fig.1 wynosiła 0,07 µg/ml. W opisie dla tego samego parametru podano wartość 0,02 µg/ml.

c) Dane odczytane z wykresu.

d) W publikacji źródłowej wartości aktywności ADAMTS13 oraz antygenu ADAMTS13 w 49. dniu podane w tabeli pod Fig.1 wynosiły odpowiednio 59% i 0,71 µg/ml. W opisie dla tych samych parametrów podano wartości odpowiednio 58% i 1,23 µg/ml.

¹¹ W publikacji nie raportowano dokładnego dnia podania RTX. Dane odczytane z wykresu.

Drugi epizod aTTP

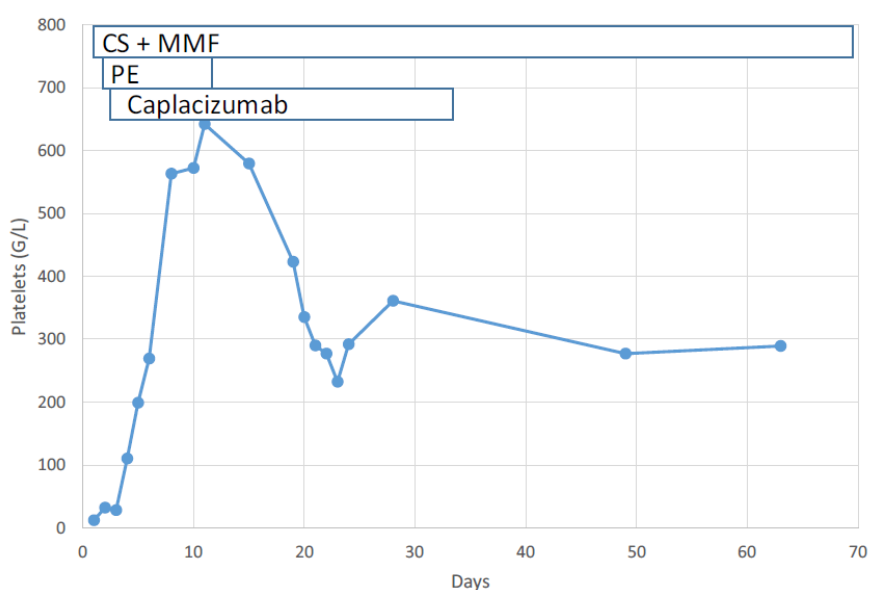
Trzy lata później, u pacjentki wystąpił nawrót aTTP. W momencie przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi wynosiła 12 000, należy jednak wspomnieć, że objawy takie jak ból głowy, skrócony oddech i hematuria pojawiły się już 3 dni przed zgłoszeniem do szpitala. Ponownie poziom aktywności ADAMTS13 był na poziomie niższym niż 1%, a w krwi stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał anti-ADAMTS13. Ze względu na historię choroby, od 2. dnia po przyjęciu rozpoczęto zabiegi PEX w połączeniu z terapią GKS oraz MMF. Przez pierwsze 4 dni zabiegi PEX przeprowadzono codziennie, a następnie co drugi dzień (Wykres 14, Tabela 64).

Terapię KPL rozpoczęto w 3. dniu po przyjęciu do szpitala i stosowano przez łączny okres 30 dni. Wszystkie dawki podano podskórnie, z pominięciem pierwszej dawki, która zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego powinna być podana dożylnie. W krótkim okresie od rozpoczęcia terapii KPL liczba płytek krwi wzrosła i po 4 dniach stosowania KPL wynosiła 570 000/mm³. W kolejnych dniach wartość ta uległa obniżeniu, jednak nie spadła poniżej 200 000/mm³ i od 20. dnia utrzymywała się na stałym poziomie (Wykres 14, Tabela 64).

Po 14 dniach od przyjęcia do szpitala zaprzestano zabiegów PEX, a pacjentka opuściła szpital, kontynuując terapię KPL poza ośrodkiem (całkowity okres terapii KPL wynosił 30 dni). W trakcie i po zakończeniu terapii wyniki badań laboratoryjnych tj. liczba płytek krwi, stężenie hemoglobiny, LDH i kreatyniny pozostawały w normie. Stan zdrowia pacjentki poprawił się od dnia, w którym rozpoczęto terapię KPL i pozostał stabilny nawet po przyjęciu ostatniej dawki KPL.

U pacjentki nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania terapii KPL (Tabela 65).

Wykres 14.
Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP



Źródło: Kaczmarek 2019.
G/L oznacza tys./mm³.

Tabela 64.
Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP

Moment pomiaru	Liczba płytek krwi/mm ³	Aktywność ADAMTS13 ^a	Przeciwciała anti-ADAMTS13 ^a	Antygen ADAMTS13 ^a
W momencie przyjęcia do szpitala (dzień 0.)	12 000	bd	bd	bd
W 2. dniu	30 000 ^b	<1%	57,4 IU/ml	0,07 µg/ml
W 7. dniu (po 4 dniach stosowania KPL)	570 000 ^b	49%	0,9 IU/ml	0,42 µg/ml
W 14. dniu (po 11 dniach stosowania KPL)	600 000 ^b	42%	1,3 IU/ml	0,39 µg/ml
W 40. dniu (po zakończeniu terapii KPL)	310 000 ^b	62%	0,3 IU/ml	0,61 µg/ml

a) Normy badań laboratoryjnych raportowane w publikacji: aktywność ADAMTS13: 40–120%; przeciwciała anti-ADAMTS13: <12 IU/ml; antygen ADAMTS13: 0,6–1,6 µg/ml.

b) Dane odczytano z wykresu.

Tabela 65.
Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP

Punkt końcowy	Liczba AE
AE ogółem w trakcie terapii KPL	0

Porównanie pierwszego i drugiego epizodu aTTP

Przedstawione wyniki wskazują, że czas do normalizacji liczby płytek krwi, u tej samej pacjentki, był znacznie krótszy w przypadku epizodu aTTP leczonego terapią standardową oraz KPL (drugi epizod) w porównaniu z samą terapią standardową, którą stanowiły zabiegi PEX oraz immunosupresja (pierwszy epizod). Każdy epizod aTTP może charakteryzować się innym przebiegiem, a na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wpływ ma wiele czynników. W przypadku pierwszego epizodu aTTP zabiegi PEX oraz leczenie immunosupresyjne rozpoczęto późno, dopiero w 6. dniu od przyjęcia do szpitala. W momencie wystąpienia drugiego epizodu, możliwe było szybkie postawienie diagnozy aTTP i rozpoczęcie leczenia. Pomimo tych różnic pomiędzy epizodami, terapia KPL przyczyniła się do szybkiej normalizacji liczby płytek krwi, skrócenia okresu przeprowadzania PEX oraz skrócenia czasu trwania hospitalizacji w porównaniu z pierwszym epizodem. Ponadto w trakcie pierwszego epizodu aTTP wystąpiła posocznica spowodowana zakażeniem, natomiast w przypadku drugiego epizodu aTTP taka sytuacja nie miała miejsca, prawdopodobnie ze względu na skrócony okres przeprowadzania PEX.

6.1.3. Nagel 2020

Opis przypadku dotyczy pacjentki, u której w momencie przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi wynosiła 2 000/mm³, aktywność ADAMTS13 była na poziomie <3%¹² oraz wykryto obecność inhibitora ADAMTS13 (6 BU)¹². Następnego dnia rozpoczęto zabiegi PEX i stosowanie GKS (metyloprednizolon).

¹² Wyniki otrzymano po rozpoczęciu leczenia.

Zabiegi PEX wstrzymano w 6. dniu, w momencie, gdy liczba płytek krwi przez 2 kolejne dni utrzymywała się na poziomie przekraczającym wartość 150 000/mm³. W kolejnym dniu nastąpił znaczny spadek liczby płytek krwi, wartość ta wynosiła 26 000/mm³, w związku z czym ponownie rozpoczęto przeprowadzanie PEX, a do terapii dodano RTX. Pomimo zastosowanego leczenia w kolejnych 3 dniach liczba płytek krwi wahała się pomiędzy 4 000 a 8 000/mm³ i u pacjentki stwierdzono oporność na terapię PEX i immunosupresję.

W 10. dniu od przyjęcia do szpitala pacjentka otrzymała pierwszą dawkę KPL. Następnego dnia liczba płytek krwi wzrosła do 50 000/mm³. Po 6 dniach od rozpoczęcia terapii KPL liczba płytek krwi przekroczyła poziom 300 000/mm³, aktywność ADAMTS13 wciąż wynosiła <3%, jednak miano inhibitora znacznie się zmniejszyło (3,7 BU). W kolejnych dniach obserwowano stopniowy wzrost aktywności ADAMTS13 oraz spadek miana inhibitora ADAMTS13:

- po 12 dniach stosowania KPL:
 - aktywność ADAMTS13: 5%,
 - miano inhibitora ADAMTS13: 0,9 BU,
- po 13 dniach stosowania KPL:
 - aktywność ADAMTS13: 10%,
 - miano inhibitora ADAMTS13: 0,8 BU.

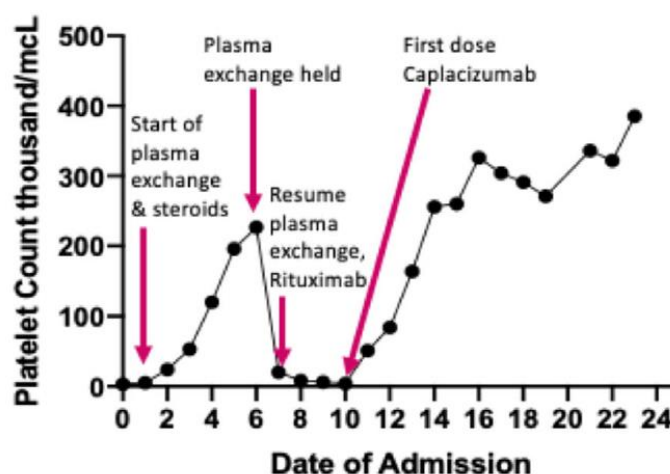
Całkowity czas leczenia KPL nie został podany. Przed diagnozą aTTP u pacjentki rozpoznano zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy, a do leczenia wdrożono metotreksat, hydroksychlorochinę, metyloprednizolon i azatioprynę.

U pacjentki nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania terapii KPL (Tabela 67).

Po 1 roku od zakończenia terapii KPL poziom liczby płytek krwi utrzymuje się w normie, a pacjentka kontynuując leczenie tocznia rumieniowatego układowego.

Wykres 15.

Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020



Źródło: Nagel 2020.

Tabela 66.
Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020

Moment pomiaru	Liczba płytek krwi/mm ³	Aktywność ADAMTS13	Miano inhibitora ADAMTS13
W momencie przyjęcia do szpitala (dzień 0.)	2 000	<3% ^b	6 BU ^b
W 5–6. dniu	>150 000	bd	bd
W 7. dniu (1 dzień po wstrzymaniu PEX)	26 000	bd	bd
W 8. dniu	8 000 ^a	<3%	22,3 BU
W 8–10 dniu	4 000–8 000	bd	bd
W 11. dniu (po 1 dniu stosowania KPL)	50 000 ^a	<3%	>32 BU
W 16. dniu (po 6 dniach stosowania KPL)	>300 000 ^a	<3%	3,7 BU
W 22. dniu (po 12 dniach stosowania KPL)	>300 000 ^a	5%	0,9 BU
W 23. dniu (po 13 dniach stosowania KPL)	>300 000 ^a	10%	0,8 BU

a) Dane odczytane z wykresu.

b) Wyniki otrzymano po rozpoczęciu leczenia.

Tabela 67.
Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020

Punkt końcowy	Liczba AE
AE ogółem w trakcie terapii KPL	0

6.2. Model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny dla populacji dzieci i młodzieży

Ze względu na fakt, że do badań klinicznych dla KPL ostatecznie nie włączono żadnego pacjenta w wieku poniżej 18 lat, rekomendacje odnośnie do dawkowania KPL w populacji dzieci i młodzieży powstały w oparciu o model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny. W ramach prac nad analizą odnaleziono 2 publikacje dotyczące modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego KPL:

- raport EMA opublikowany w 2020 roku [71],
- doniesienie konferencyjne Sargentini 2019 [72].

Celem symulacji w oparciu o model było określenie odpowiedniej dawki leku do stosowania w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. Model ten został przygotowany wcześniej dla populacji dorosłych i opisuje zależności pomiędzy KPL a antygenem czynnika von Willebranda (vWF:Ag) po dożylnym i podskórnym podaniu KPL w różnych populacjach dorosłych i różnych dawkach KPL przy użyciu nieliniowego modelu mieszanego. W oparciu o przygotowany model przeprowadzono symulację dawkowania KPL u osób w wieku od 2 do 17 lat. Zdefiniowano 8 kategorii wiekowych, z których każda obejmowała 1000 osób. Uzyskane w wyniku stymulacji poziomy ekspozycji na KPL w różnych kategoriach wiekowych porównano z przewidywanymi u osób dorosłych.

Główne założenia symulacji:

- ekspresja czynnika von Willebranda jest porównywalna u chorych dzieci i dorosłych,
- powinowactwo KPL z czynnikiem von Willebranda jest porównywalne u dzieci i dorosłych,

- skład ciała, zależność masy ciała od wieku i płci w wybranej do symulacji populacji dzieci i młodzieży jest zbliżony do danych pochodzących z bazy danych NHANES z Narodowego Centrum Statystyk Zdrowia z USA,
- masa ciała w populacji dorosłych jest porównywalna z populacją pacjentów z badań TITAN i HERCULES (mediana: 80 kg, zakres: 46,5–150 kg),
- stosunek kobiet do mężczyzn jest porównywany u dzieci i dorosłych z aTTP (1/3 mężczyźni, 2/3 kobiety),
- wartości klirensu kreatyniny w populacji dzieci i młodzieży były skalowane allometrycznie¹³ do populacji dorosłych przy założeniu, że u osoby o masie ciała 70 kg z prawidłową czynnością nerek klirens kreatyniny wynosi 120 ml/min,
- wartości klirensu (CL, ang. *clearance*), klirensu międzykompartimentowego (Q, ang. *inter-compartmental clearance*), centralnej objętości dystrybucji (V_c, ang. *central volume of distribution*) i obwodowej objętości dystrybucji (V_p, ang. *peripheral volume of distribution*) w populacji dzieci i młodzieży były skalowane allometrycznie¹³ do populacji dorosłych.

Wyniki symulacji wykazały, że stosowanie KPL w stałej dawce 10 mg dziennie mogłoby spowodować wyższy poziom ekspozycji na lek u dzieci z niską masą ciała, głównie u dzieci poniżej 10 lat. Wartości pola pod krzywą (AUC, ang. *area under the curve*) były wyższe u młodszych dzieci (z niską masą ciała) w porównaniu z wartościami uzyskanymi w populacji dorosłych (Wykres 16).

W kolejnych analizach dawkę KPL dostosowano do masy ciała, tj. przyjęto dawkę 5 mg dziennie u dzieci o masie ciała <40 kg i 10 mg u pacjentów o masie ciała ≥40 kg. Średni poziom ekspozycji na KPL określony wartościami AUC i stężeniem KPL był porównywalny w różnych grupach wiekowych i wagowych (Wykres 17, Wykres 18, Wykres 19, Tabela 68).

Także parametry farmakodynamiczne, tj. mediana stężenia vWF:Ag były porównywalne pomiędzy grupami wiekowymi przy założeniu stosowania dawki dostosowanej do masy ciała (Wykres 20).

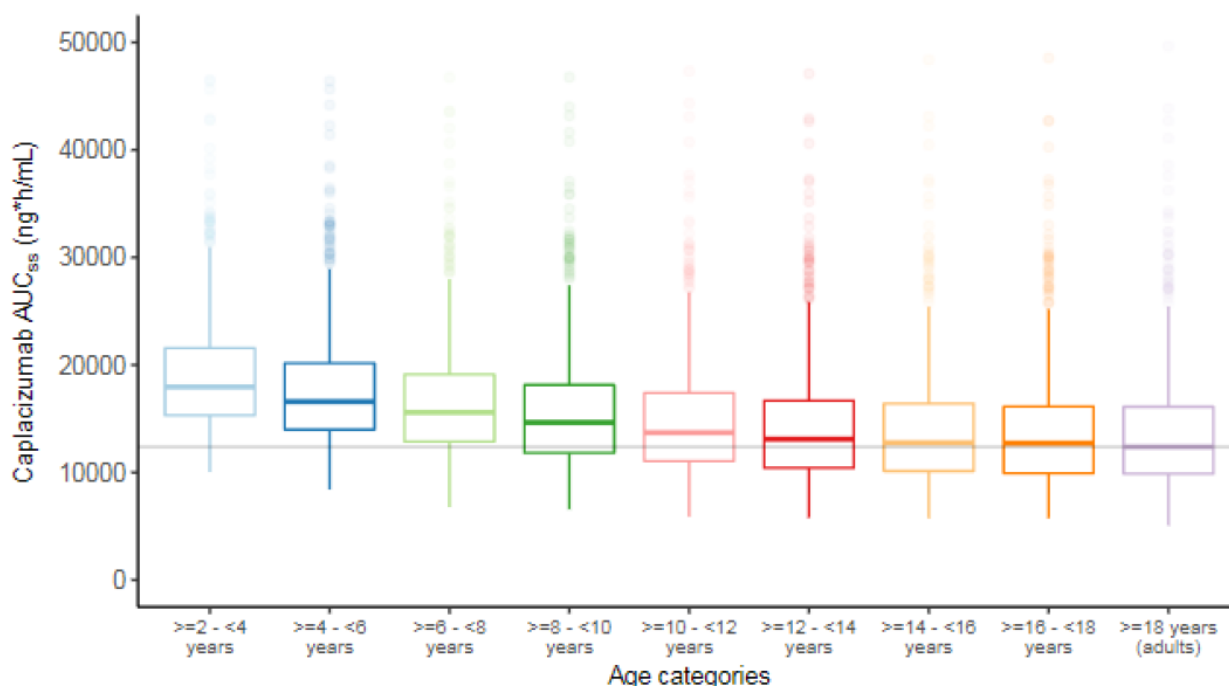
W oparciu o przedstawione wyniki symulacji zalecaną dawką:

- u pacjentów w wieku 2–18 lat i masą ciała wynoszącą minimum 40 kg jest 10 mg dziennie,
- u pacjentów w wieku 2–18 lat i masą ciała wynoszącą mniej niż 40 kg jest 5 mg dziennie.

Ze względu na fakt, że przebieg aTTP nie różni się znacząco pomiędzy populacją dorosłych a populacją dzieci i młodzieży oraz w obliczu braku badań klinicznych w populacji pediatrycznej, wyniki modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego okazały się wystarczające do poszerzenia przez EMA rejestracji produktu leczniczego Cablivi® o populację dzieci i młodzieży w wieku ≥12 lat o masie ciała minimum 40 kg [11].

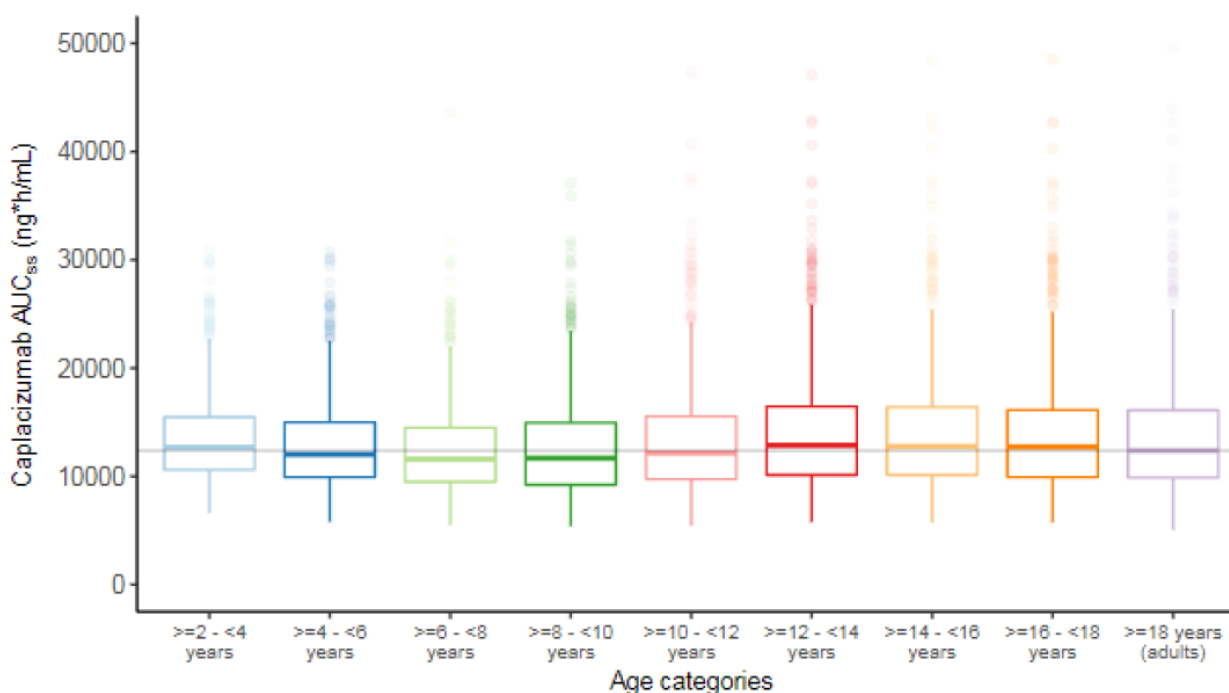
¹³ Skalowanie allometryczne pozwala na przeniesienie wyników badań z jednej grupy na inną z wykorzystaniem proporcjonalności w odniesieniu do masy ciała i/lub budowy ciała [73].

Wykres 16.
Zależność AUC dla KPL od wieku pacjentów przy zastosowaniu stałej dawki KPL



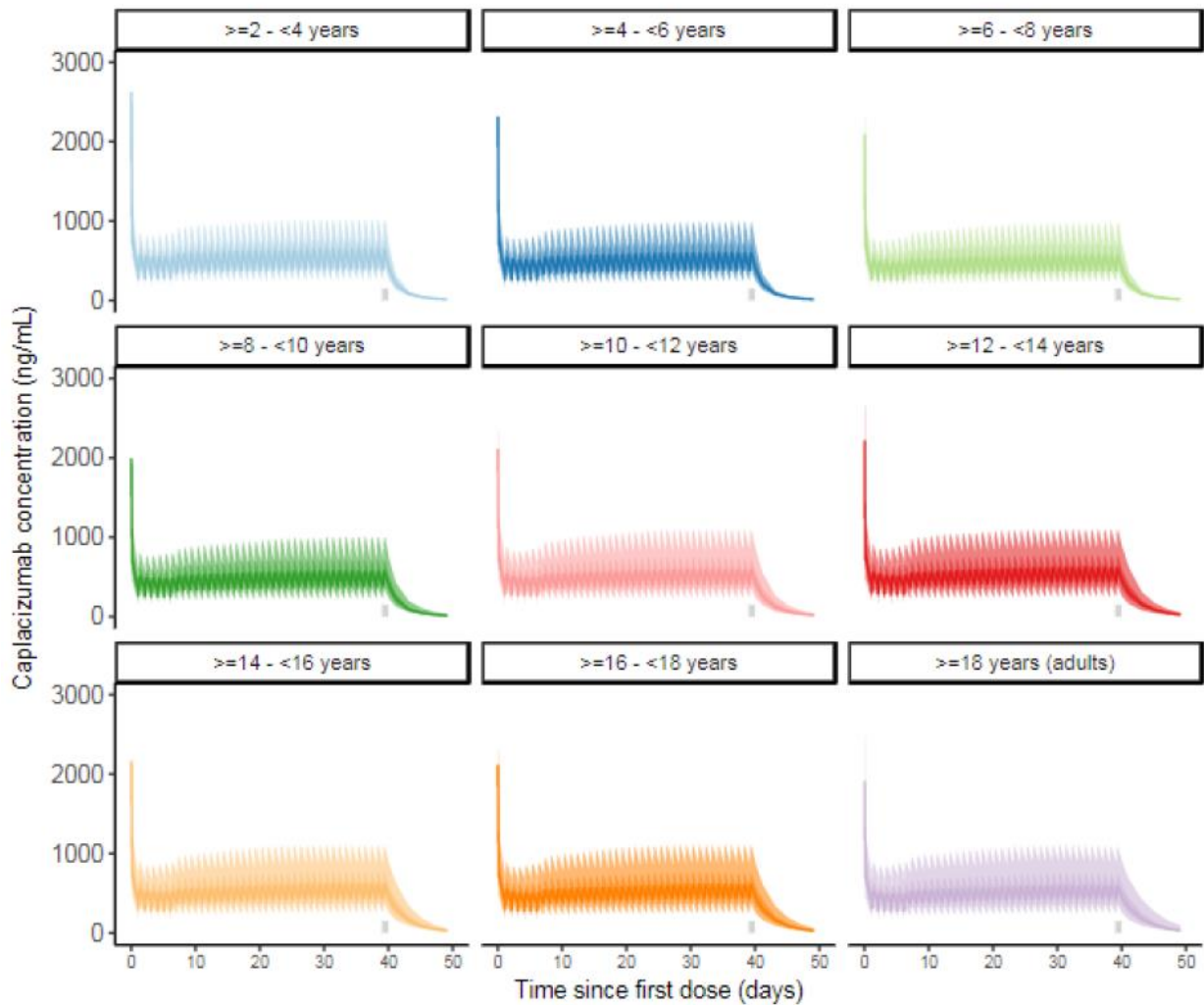
Źródło: raport EMA 2020. AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*); IQR – rozstęp kwartylny (ang. *inter-quartile range*).
Założenia: KPL stosowany codziennie w dawce 10 mg przez 40 dni, w tym pierwsze podanie KPL dożylnie, a kolejne podskórne; PEX przeprowadzane przez pierwsze 7 dni (1 godz. dziennie).
Pozioma kolorowa linia oznacza medianę AUC w danej grupie wiekowej, kwadraty oznaczają 25. i 75. percentyl, a wąsy najwyższą i najniższą wartość (nie większą niż 1,5 x IQR). Pozioma szara linia oznacza medianę AUC w populacji dorosłych.

Wykres 17.
Zależność AUC dla KPL od wieku pacjentów przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała



Źródło: raport EMA 2020. AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*); IQR – rozstęp kwartylny (ang. *inter-quartile range*).
Założenia: KPL stosowany codziennie w dawce 5 mg u pacjentów o masie ciała <40 kg i 10 mg u pacjentów o masie ciała \geq 40 kg przez 40 dni, w tym pierwsze podanie KPL dożylnie, a kolejne podskórne; PEX przeprowadzane przez pierwsze 7 dni (1 godz. dziennie).
Pozioma kolorowa linia oznacza medianę AUC w danej grupie wiekowej, kwadraty oznaczają 25. i 75. percentyl, a wąsy najwyższą i najniższą wartość (nie większą niż 1,5 x IQR). Pozioma szara linia oznacza medianę AUC w populacji dorosłych.

Wykres 18.
Stężenie KPL w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała

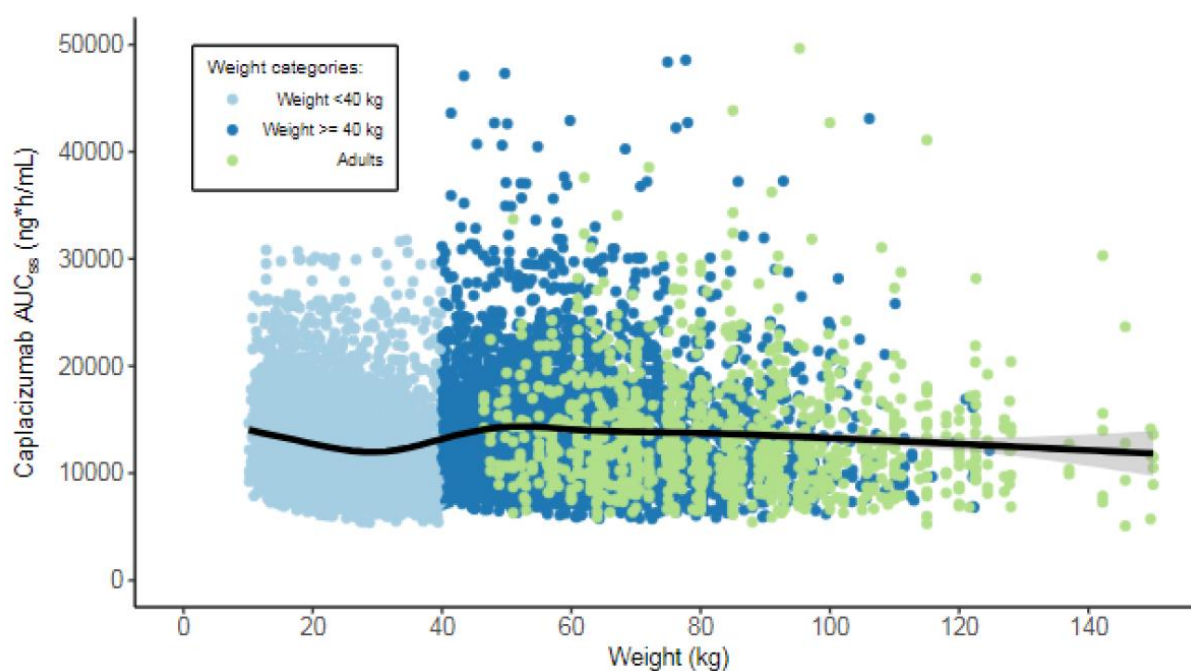


Źródło: raport EMA 2020. AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*).

Założenia: KPL stosowany codziennie w dawce 5 mg u pacjentów o masie ciała <40 kg i 10 mg u pacjentów o masie ciała ≥40 kg przez 40 dni, w tym pierwsze podanie KPL dożylnie, a kolejne podskórne; PEX przeprowadzane przez pierwsze 7 dni (1 godz. dziennie).

Kolorowa linia wskazuje na medianę, a jej cień na 50% i 90% przedział predykcji. Zaciemniony na szaro obszar wskazuje moment czasu, w którym otrzymano wartości AUC, stężenie minimalne i stężenie maksymalne.

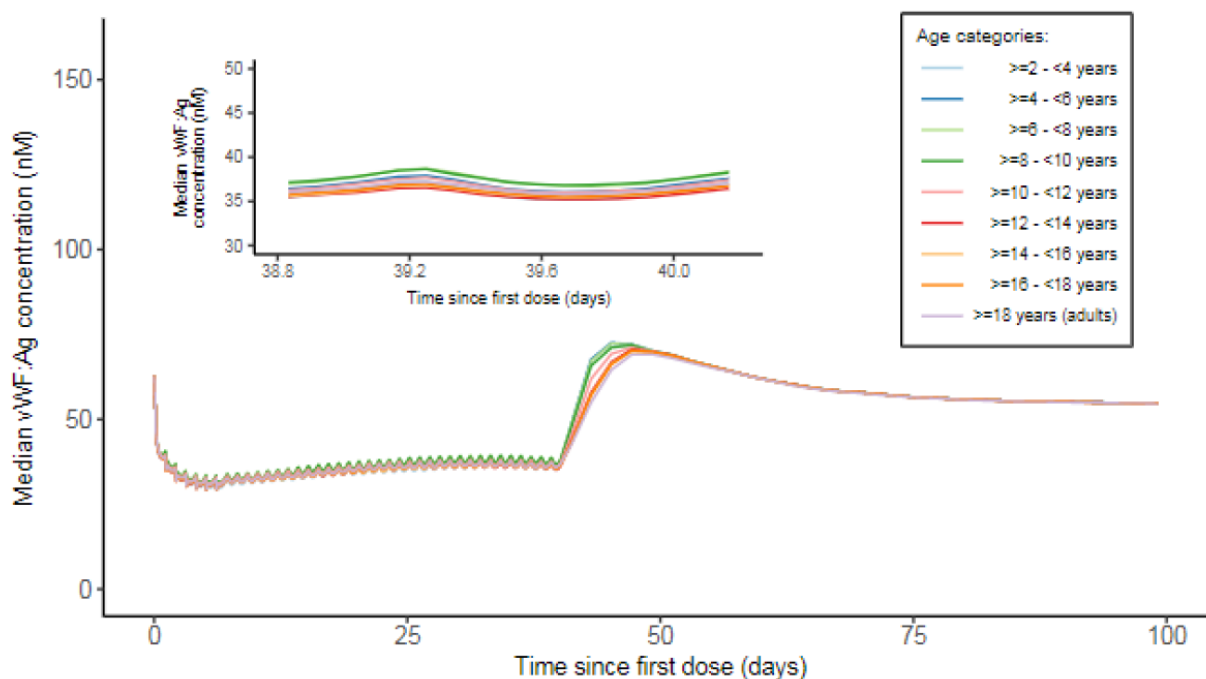
Wykres 19.
Zależność AUC dla KPL od masy ciała pacjenta przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała



Źródło: raport EMA 2020. AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*).

Założenia: KPL stosowany codziennie w dawce 5 mg u pacjentów o masie ciała <40 kg i 10 mg u pacjentów o masie ciała \geq 40 kg przez 40 dni, w tym pierwsze podanie KPL dożylnie, a kolejne podskórne; PEX przeprowadzane przez pierwsze 7 dni (1 godz. dziennie). Czarnym kolorem oznaczono linię trendu.

Wykres 20.
Mediana stężenia vWF:Ag w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała



Źródło: raport EMA 2020. vWF:Ag – antygen czynnika von Willebranda.

Założenia: KPL stosowany codziennie w dawce 5 mg u pacjentów o masie ciała <40 kg i 10 mg u pacjentów o masie ciała \geq 40 kg przez 40 dni, w tym pierwsze podanie KPL dożylnie, a kolejne podskórne; PEX przeprowadzane przez pierwsze 7 dni (1 godz. dziennie).

Tabela 68.

Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała

Grupa wiekowa (lata)	AUC [ng*h/ml]			Stężenie maksymalne KPL [ng/ml]			Stężenie minimalne KPL [ng/ml]		
	Mediana	5. prc.	95. prc.	Mediana	5. prc.	95. prc.	Mediana	5. prc.	95. prc.
≥2 – <4	12 685	8 462	20 935	656,5	443,6	1 035,4	390,4	256,9	665,3
≥4 – <6	12 029	7 832	20 521	613,0	408,0	1 004,0	381,2	239,1	663,8
≥6 – <8	11 584	7 435	20 382	587,2	379,0	990,0	372,4	231,3	670,8
≥8 – <10	11 680	7 068	21 189	587,9	368,3	1 028,0	384,3	222,3	716,5
≥10 – <12	12 158	7 303	23 479	608,8	374,5	1 105,0	410,5	232,5	833,0
≥12 – <14	12 869	7 706	23 726	628,3	396,6	1 152,2	436,4	244,8	862,9
≥14 – <16	12 762	7 753	24 028	629,2	398,6	1 139,0	437,2	250,3	860,3
≥16 – <18	12 723	7 555	24 113	622,5	388,3	1 121,4	434,1	242,9	861,1
≥18 (dorośli)	12 381	7 295	23 794	608,8	371,8	1 123,7	435,3	242,1	873,4

Źródło: raport EMA 2020. AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*); prc – percentyl.

Założenia: KPL stosowany codziennie w dawce 5 mg u pacjentów o masie ciała <40 kg i 10 mg u pacjentów o masie ciała ≥40 kg przez 40 dni, w tym pierwsze podanie KPL dożylnie, a kolejne podskórne; PEX przeprowadzane przez pierwsze 7 dni (1 godz. dziennie).

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kaplacyzumabu oraz stosowanych najczęściej w ramach terapii standardowej¹⁴ glikokortykosteroidów (metyloprednizolonu oraz prednizonu):

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji np. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

Kaplacyzumab

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kaplacyzumabu na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

Metyloprednizolon

Na stronach internetowych URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty dotyczące nowego przeciwwskazania do stosowania produktów do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierających laktozę u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z alergią. Jak podano w komunikatach, produkty do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierające laktozę pochodzenia bydłęcego mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne u osób uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z reakcjami alergicznymi. Produkt leczniczy Solu-Medrol® 40 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną alergią na krowie mleko [74, 75]. Ponadto na stronie MHRA odnaleziono także komunikat dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania kobicystatu wraz z glikokortykosteroidami stosowanymi wziewnie, donosowo lub dostawowo. Odnotowano przypadki wystąpienia niewydolności nadnerczy u pacjentów, którzy stosowali kobicystat oraz metyloprednizolon [76]. Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano komunikat odnoszący się do zmian w oznakowaniu opakowań i pojemników produktów leczniczych Depo-Medrol® (metyloprednizolon) oraz Depo-Provera® (medroksyprogesteron), w związku z błędnym stosowaniem leków [77]. Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania metyloprednizolonu na stronie internetowej EMA.

Prednizon

Na stronach internetowych URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty dotyczące przeciwwskazania do stosowania dichlorku radu-223 (produkt leczniczy Xofigo®) w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz

¹⁴ KPL stanowi terapię dodaną do leczenia standardowego.

prednizonem/prednizolonem, ze względu na wykazane w badaniach klinicznych zwiększone ryzyko zgonu oraz złamań u pacjentów stosujących dichlorek radu-223 w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem [78, 79].

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania prednizonu na stronach internetowych EMA i FDA.

Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)

W Aneksie (H.1) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- kaplacyzumabu (rok 2013) zgłoszono 182 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- metyloprednizolonu (rok 1969) zgłoszono 22 261 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- prednizonu (rok 1968) zgłoszono 39 487 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [80].

Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO

Ponadto w Aneksie (H.2) zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia na rynek:

- kaplacyzumabu (rok 2013) zgłoszono 298 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- metyloprednizolonu (rok 1969) zgłoszono 42 680 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- prednizonu (rok 1968) zgłoszono 66 214 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [81].

Plan zarządzania ryzykiem

Plan zarządzania ryzykiem opracowany przez podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Cabliwi® i opublikowany przez EMA w 2018 roku zawiera istotne ryzyka związane ze stosowaniem KPL, które wymagają podjęcia specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem. Istotne ryzyko może być uznane za zidentyfikowane lub potencjalne. Ponadto wskazano na brakujące informacje odnoszące się do bezpieczeństwa KPL, które aktualnie są niedostępne i muszą być zbierane (np. związane z długoterminowym stosowaniem leku, Tabela 69) [82].

Tabela 69.
Istotne ryzyka i brakujące informacje przedstawione w planie zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Cabliwi®[82]

Kryterium	Ryzyko	Komentarz	Minimalizacja ryzyka
Zidentyfikowane istotne ryzyko	Krwawienia	W badaniach klinicznych krwawienia występowały częściej w grupie KPL + SoC w porównaniu z grupą PLC + SoC. U pacjentów z aTTP ryzyko krwawienia jest wysokie i wzrasta w trakcie stosowania KPL ze względu na jego mechanizm działania	Informacje zawarte w ChPL, produkt wydawany na receptę, karta ostrzegawcza pacjenta
Potencjalne istotne ryzyko	Ciężka alergia lub reakcje immunologiczne*	Podobnie jak inne leki biologiczne KPL potencjalnie może powodować reakcję immunologiczną, w tym ciężką nadwrażliwość. W badaniach klinicznych nie odnotowano poważnych reakcji immunologicznych	Informacje zawarte w ChPL, produkt wydawany na receptę
Brakujące informacje	Stosowanie w trakcie ciąży i okresu karmienia piersią	x	Informacje zawarte w ChPL, produkt wydawany na receptę
	Stosowanie u pacjentów z poważnymi chorobami wątroby	x	Informacje zawarte w ChPL, produkt wydawany na receptę
	Długoterminowa ekspozycja, w tym indukowanie odpowiedzi immunologicznej*	x	Informacje zawarte w ChPL, produkt wydawany na receptę

* W badaniu post-HERCULES zbierane będą informacje na temat występowania nadwrażliwości oraz długoterminowej ekspozycji na leczenie KPL.

8. Opublikowane przeglądy systematyczne

W publikacji Chung 2020 [66] przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo nowych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu TMA:

- KPL w terapii epizodu aTTP,
- rawulizumabu w terapii aHUS.

Przedmiotem niniejszej analizy jest KPL, w związku z czym skupiono się wyłącznie na wynikach przeglądu systematycznego odnoszących się do tej interwencji. Do pracy włączono 4 badania dla KPL, w tym 2 badania kliniczne (HERCULES, TITAN) oraz 2 badania oceniające jego farmakokinetykę i farmakodynamikę.

W ocenie skuteczności KPL w badaniach klinicznych odnotowano przewagę ocenianej interwencji nad terapią standardową w odniesieniu do:

- czasu do normalizacji liczby płytek krwi,
- częstości występowania zaostrzeń/wczesnego nawrotu w trakcie 30 dni od zakończenia codziennych PEX,
- liczby dni PEX.

Wśród pacjentów leczonych KPL częściej niż wśród pacjentów leczonych terapią standardową występowały krwawienia, takie jak krwawienie z nosa lub dziąseł.

Wiarygodność przeglądu oceniono jako krytycznie niską zgodnie z AMSTAR II (Tabela 71).

Tabela 70.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Chung 2020 [66]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu TMA (KPL, rawulizumabu)
Populacja docelowa	Pacjenci z TMA (aTTP lub aHUS)
Źródła informacji	PubMed (styczeń 2017 do maj 2020), clinicaltrials.gov
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania kliniczne, opisy przypadków, analizy farmakoeconomiczne opublikowane w języku angielskim
Oceniana interwencja	KPL i rawulizumab
Liczba badań^a	4 badania dla KPL ^b
Punkty końcowe^a	I-rzędowy punkt końcowy: czas do normalizacji liczby płytek krwi
AMSTAR II (uzasadnienie)	Krytycznie niska (negatywna ocena w przynajmniej 2 domenach krytycznych: brak protokołu do przeglądu systematycznego, brak informacji o ocenie błędów systematycznego, brak listy badań wykluczonych z przeglądu)

a) Przedstawiono wyłącznie dane dla interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy, czyli KPL.

b) W tym 2 badania dla KPL oceniające farmakokinetykę i farmakodynamikę.

Tabela 71.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Domena	Chung 2020
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	4 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	5 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	KRYTYCZNIE NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

9. Wnioski

Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (aTTP) stanowi rzadkie, nagle pojawiające się schorzenie związane z poważnymi konsekwencjami zagrażającymi zdrowiu i życiu pacjenta. Leczenie bardzo szybko postępującego epizodu aTTP schematem obejmującym kaplacyzumab i terapię standardową (KPL + SoC) cechuje się wysoką skutecznością, pozwalając na uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego, jakim jest jak szybka odpowiedź na terapię.

Kluczowa w toku terapii epizodu aTTP jest konieczność szybkiego uzyskania remisji (tj. prawidłowej liczby płytek krwi), poprzez zatrzymanie procesu powstawania zakrzepów, umożliwiającą zatrzymanie postępu choroby i związanych z nią uszkodzeń narządowych. Stosowanie KPL wraz z SoC w porównaniu z SoC wiązało się z istotnie statystycznym skróceniem czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wśród pacjentów leczonych KPL + SoC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie było o 55% wyższe niż w przypadku pacjentów leczonych SoC (ERR = 1,55 [1,09; 2,19], wartość $p = 0,01$).

Wysoka skuteczność KPL względem PLC dodanych do SoC widoczna była także poprzez wpływ na przebieg epizodu aTTP. W badaniu HERCULES istotnie statystycznie niższe w grupie KPL + SoC względem PLC + SoC było ryzyko wystąpienia nawrotu aTTP, w tym także zaostrzenia, czyli wczesnego pojawienia się ponownie objawów aTTP w ciągu ≤ 30 dni po zakończeniu PEX. Ponadto u żadnego pacjenta leczonego KPL + SoC nie wystąpiła oporność na leczenie, natomiast w grupie kontrolnej oporność na zastosowaną terapię standardową odnotowano u 3 pacjentów.

W badaniu HERCULES oceniano także wpływ terapii na występowanie powikłań aTTP, wyrażonych jako złożony punkt końcowy (wystąpienie zgonu związanego z aTTP, nawrotu aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego). Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC wiązało się z 75-procentową redukcją ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego. Blisko u połowy leczonych wyłącznie SoC wystąpiło jedno z ww. zdarzeń, podczas gdy w grupie z KPL dodanym do SoC odsetek ten był 4 razy niższy (49% vs 12%).

Leczenie KPL pozwoliło także na zmniejszenie liczby i objętości przeprowadzonych plazmaferez, a także na znaczne skrócenie czasu pobytu w szpitalu. Wśród pacjentów, u których zastosowano KPL + SoC w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie SoC czas trwania pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej był krótszy o 65% (różnica pomiędzy grupami wyniosła około 6,3 dnia), a cały okres trwania hospitalizacji był krótszy o 31% (różnica pomiędzy grupami wyniosła około 4,5 dnia). Także czas trwania wymian osocza (plazmaferez) oraz ich łączna objętość były niższe o około 40% wśród pacjentów, którzy otrzymali KPL + SoC w porównaniu z leczonymi SoC (różnica o odpowiednio 3,6 dnia oraz o 14,6 litra).

Profil bezpieczeństwa KPL uznano za akceptowalny, a ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi mniejsze niż korzyści z jego stosowania. Mechanizm działania kaplacyzumabu polega na wiązaniu się

z czynnikiem von Willebranda, odpowiedzialnym za proces krzepnięcia krwi i hemostazy. Łączy się to z kolei z potencjalnym wpływem na występowanie krwawień w przebiegu leczenia epizodu aTTP. W badaniu HERCULES wśród leczonych KPL + SoC w porównaniu z PLC + SoC obserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniami ogółem, przy czym głównie obejmowały one krwawienie z nosa oraz z dziąseł. Trzeba jednak dodać, że większość z tych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego, i w znacznej większości ustępowała samoistnie bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Natomiast poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane w przebiegu terapii KPL występowały sporadycznie, u pojedynczych pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa KPL w terapii dzieci i młodzieży dostępne są w formie opisów pojedynczych przypadków. Trzeba jednak przypomnieć, że aTTP w populacji osób poniżej 18 r.ż. występuje bardzo rzadko. Niemniej jednak, we wszystkich 3 odnalezionych przypadkach dodanie KPL do terapii standardowej, którą stanowiły zabiegi PEX i immunosupresja, przyczyniło się do uzyskania szybkiej normalizacji liczby płytek krwi i poprawy stanu zdrowia pacjentek. Dodatkowo w jednym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Dutt 2020 wśród 85 pacjentów z aTTP leczonych KPL + SoC 4 chorych stanowiły osoby w wieku <18 lat (zakres 3-17 lat). Wyniki skuteczności KPL + SoC wśród osób <18 lat były porównywalne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, a u żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Skuteczność KPL w terapii epizodu aTTP w odniesieniu do czasu do normalizacji liczby płytek krwi została potwierdzona w 3 badaniach efektywności rzeczywistej do których włączono łącznie 235 pacjentów leczonych KPL + SoC. Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi wynosiła 3–5 dni od momentu rozpoczęcia terapii KPL. Ponadto w 2 badaniach mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi była istotnie statystycznie krótsza wśród pacjentów leczonych KPL + SoC w porównaniu z pacjentami leczonymi SoC (porównanie z kohortą historyczną). Nawrót choroby odnotowano u pojedynczych pacjentów. Spośród zdarzeń niepożądanych u leczonych KPL w trakcie epizodu aTTP najczęściej raportowane były krwawienia, przy czym profil bezpieczeństwa leku był spójny z obserwowanym w ramach badań klinicznych.

10. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Ze względu na znaczne różnice odnośnie do metodyki, charakterystyki populacji oraz stosowania interwencji pomiędzy dwoma odnalezionymi RCT oceniającymi KPL + SoC w terapii aTTP kumulacja ich wyników nie była możliwa. Analizę kliniczną oparto o badanie III fazy HERCULES stanowiące podstawę do rejestracji KPL w Unii Europejskiej, które przeprowadzono na dużej liczbie pacjentów, a jego schemat dawkowania w ramach interwencji był w pełni zgodny z ChPL Cablivi. Wyniki badania II fazy TITAN przedstawiono natomiast w Aneksie.
2. W badaniu HERCULES nie przeprowadzono oceny obecności inhibitora ADAMTS13, przeprowadzono natomiast badania oceniające poziom aktywności ADAMTS13.
 - a. Wynik aktywności ADAMTS13 <10% lub epizod aTTP w wywiadzie potwierdzający kliniczną diagnozę aTTP stwierdzono u 94% pacjentów z badania. Tylko u 5% pacjentów nie było natomiast możliwe potwierdzenie klinicznej diagnozy aTTP¹⁵.
 - b. Badanie w kierunku obecności inhibitora ADAMTS13 ma na celu różnicowanie postaci nabytej (aTTP) od postaci wrodzonej TTP (cTTP, *congenital TTP*). Istotne znacznie ma jednak fakt, że zgodnie z danymi literaturowymi aż 97% wszystkich przypadków TTP stanowi aTTP, a tylko 3% cTTP. Co więcej, postać wrodzona objawia się najczęściej w młodszym wieku oraz u kobiet w ciąży, które nie stanowią populacji docelowej wniosku o refundację, ani populacji w badaniu HERCULES [8, 83, 84].
 - c. Zatem biorąc pod uwagę powyższe, a także fakt, że z badania klinicznego wykluczano chorych ze zdiagnozowaną już wcześniej cTTP, populacja z badania HERCULES w wysokim stopniu odpowiada populacji, której dotyczy wniosek o refundację, czyli chorym z postacią nabytą TTP (aTTP). Nie można przy tym zapominać, że ze względu na nagły i ciężki przebieg choroby, leczenie KPL + SoC powinno być wdrażane w oparciu o kliniczną diagnozę aTTP, w trakcie oczekiwania na wynik badań ADAMTS13.
3. W badaniu HERCULES odsetek pacjentów z grupy badanej, u których epizod aTTP wystąpił po raz pierwszy był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej (67% vs 47%, wartość $p < 0,05$). Różnica ta ma jednak charakter konserwatywny, ponieważ zdiagnozowanie 1. Epizodu aTTP wiąże się z trudnościami i koniecznością różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi, zatem istnieje prawdopodobieństwo, że pacjenci zdiagnozowani po raz pierwszy potrzebowali więcej czasu na postawienie rozpoznania oraz możliwość rozpoczęcia leczenia, zatem mogli być w gorszym stanie fizycznym niż pacjenci z grupy kontrolnej.
4. Okres obserwacji (po zakończeniu terapii KPL/PLC) w badaniu HERCULES trwał 1 miesiąc. Celem badania była ocena efektu KPL w terapii nagłego, ostrego epizodu aTTP, dla którego zastosowany czas obserwacji pacjentów był wystarczający. Trzeba też dodać, że pacjenci, którzy zakończyli

¹⁵ Dla 1% (2 pacjentów) dane odnośnie do aktywności ADAMTS13 były natomiast niedostępne.

przypisaną w ramach badania HERCULES terapię oraz 1-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia byli włączani do długoterminowej obserwacji w ramach trwającego badania post-HERCULES [20–22].

5. W badaniu HERCULES odsetek naruszeń protokołu wyniósł 43% pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 45% pacjentów w ramieniu PLC + SoC. Naruszenia protokołu dotyczyły niestosowania się do zaleceń odnośnie do stosowania terapii oraz niespełnienia kryteriów włączenia, np.:
 - a. niespełnienie wymogu przebycia 1 zabiegu PEX przed randomizacją,
 - b. przebycie pierwszego zabiegu PEX po ponad 24 godz. Od randomizacji
 - c. lub brak zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem badania.

Stosunkowo wysoka liczba naruszeń protokołu prawdopodobnie związana była z przeprowadzaniem badania klinicznego w leczeniu jednostki chorobowej charakteryzującej się stanem nagłym, gdzie priorytetem jest ratowanie życia pacjenta. Co więcej, często stan chorego pogarsza się bardzo gwałtownie, część pacjentów jest też nieprzytomna, co znacznie utrudnia możliwość spełnienia poszczególnych kryteriów protokołu badania. Dodać także trzeba, że przyczyny naruszeń protokołu były porównywalne pomiędzy grupami, a zgodnie z opinią EMA naruszenia protokołu nie miały znamionnego wpływu na uzyskane wyniki badania [22].

6. U 3% pacjentów z grupy badanej i u 36% pacjentów z grupy kontrolnej badania HERCULES po wystąpieniu pierwszego nawrotu choroby (tj. ponowne objawy aTTP występujące w trakcie otrzymywania KPL/PLC) rozpoczęto leczenie KPL w ramach niezaślepionej fazy badania. Wyniki fazy otwartej przedstawiono oddzielnie w Aneksie (Aneks E.5). Dla danych dotyczących zużycia zasobów (czas trwania i objętość PEX, czas trwania hospitalizacji i czas trwania na oddziale intensywnej opieki) wnioskowanie w AKL oparto o obie (zaślepioną i otwartą) fazy badania, aczkolwiek wyniki raportowano także oddzielnie dla każdej z faz.
7. Brak analizy jakości życia pacjentów w badaniu HERCULES. Badanie obejmowało ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanej w fazie ostrej rzadkiego i nagłego, zagrażającego życiu pacjenta wskazania. Potencjalne trudności z gromadzeniem danych odnośnie do jakości życia pacjentów związane są z faktem, że przed wystąpieniem epizodu pacjent nie jest świadomy obecności choroby, natomiast w trakcie samego epizodu pacjent wymaga szybkiej pomocy i terapii, często ponadto będąc nieprzytomnym. Trzeba dodać, że pacjenci z badania HERCULES kwalifikowani byli następnie do badania post-HERCULES, którego jednym z celów jest charakterystyka długoterminowego wpływu choroby na pacjenta [20, 21].
8. Dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii KPL wśród dzieci i młodzieży są ograniczone i obejmują głównie opisy przypadków. Odnaleziono 3 opisy przypadku, spośród których 2 dotyczyły pacjentek z oporną aTTP, w których leczenie KPL rozpoczęto późno, tj. w 13. i 10. dniu od przyjęcia do szpitala. Dodatkowo w jednym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Dutt 2020 spośród 85 pacjentów z aTTP leczonych KPL + SoC 4 chorych było w wieku <18 lat, w tym u 2 pacjentów czas od rozpoczęcia PEX do 1. dawki KPL wynosił 7 oraz 8 dni [23, 67–69].

11. Dyskusja

Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (aTTP) to bardzo rzadkie, mające nagły i gwałtowny przebieg schorzenie hematologiczne prowadzące do powstawania zakrzepów w naczyniach krwionośnych, a w konsekwencji do niedokrwiennego uszkodzenia wewnętrznych organów. Epizod aTTP może stanowić zagrożenie życia, w szczególności jeśli dojdzie do zaburzenia pracy mózgu, serca lub nerek. Uszkodzenia narządów powstałe w przebiegu epizodu aTTP wpływają także na stan pacjenta po zakończeniu epizodu i leczenia, często obniżając jego jakość życia, powodując niepełnosprawność i utrudniając powrót do standardowego funkcjonowania sprzed pojawienia się choroby. Nieleczona aTTP w prawie każdym przypadku prowadzi do zgonu. Aktualnie stosowana terapia standardowa obejmująca zabiegi wymiany osocza (plazmaferezy) i leczenie immunosupresyjne nie daje natychmiastowego efektu terapeutycznego, przez co mimo jej wdrożenia pacjent jeszcze przez pewien czas doświadcza postępujących uszkodzeń narządowych. Co więcej, pacjenci mogą w ogóle nie odpowiadać na zastosowane leczenie (oporność na terapię) lub szybko doświadczają nawrotu choroby, przez co wymagają intensyfikacji leczenia, ponownego rozpoczęcia obciążających plazmaferez, a także wdrażania kolejnych leków. Śmiertelność leczonego standardową terapią epizodu aTTP wynosi aktualnie od 10% do nawet 20%. Skuteczną odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych doświadczających epizodu aTTP stanowi przeciwciało monoklonalne – kaplacyzumab. Jest to pierwsza i aktualnie jedyna opcja terapeutyczna zarejestrowana do leczenia epizodu aTTP, rekomendowana do stosowania przez podręczniki medyczne oraz opublikowane w 2020 roku najnowsze wytyczne Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*). Co istotne, mechanizm działania KPL polegający na blokowaniu połączenia czynnika von Willebranda z płytkami krwi uniemożliwia tworzenie się nowych zakrzepów, ale nie likwiduje zakrzepów, które zdążyły już powstać w trakcie epizodu aTTP. Stąd niezwykle istotne jest, by leczenie KPL wdrażać możliwie jak najszybciej po klinicznym rozpoznaniu choroby, w oparciu o ocenę objawów oraz wyników badań laboratoryjnych, bez czekania na potwierdzenie aTTP wynikami badań ukierunkowanych na aktywność ADAMTS13 i obecność inhibitora anty-ADAMTS13.

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2]. W jego ramach przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej (Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL), oraz strony internetowe najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką mikroangiopatii zakrzepowych. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne: pierwsze stanowiące próbę kliniczną II fazy z pojedynczym zaślepieniem (TITAN) oraz drugie stanowiące próbę kliniczną III fazy z podwójnym zaślepieniem (HERCULES). Celem obu badań było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kaplacyzumabu dodanego do terapii standardowej (KPL + SoC) z samą terapią standardową (SoC) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP).

Badanie TITAN zostało rozpoczęte w 2010 roku (rekrutacja została przedwcześnie zakończona w 2014 roku z powodu trudności z rekrutacją pacjentów) i obejmowało stosowanie interwencji KPL w trakcie

okresu przeprowadzania plazmaferez, a także przez okres 30 dni po ich zakończeniu. Jednak obserwowana w badaniu TITAN korelacja pomiędzy wynikami aktywności ADAMTS13 oraz ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP wskazały, że dla części chorych konieczne jest umożliwienie przedłużenia terapii KPL, aby w tym dodatkowym czasie pacjent uzyskał szansę na ustąpienie podstawowej choroby immunologicznej, a co za tym idzie nie był narażony na ryzyko wystąpienia zaostrzenia aTTP (czyli szybko nawracających, ponownych objawów choroby). Wnioski płynące z badania TITAN zostały uwzględnione w badaniu III fazy HERCULES, rozpoczętym w 2015 roku.

W toku przeprowadzonej analizy homogeniczności zidentyfikowano różnice pomiędzy badaniami HERCULES i TITAN. Najważniejsze z obszarów różniących oba badania obejmowały ich metodykę (próba kliniczna III vs II fazy, obecność podwójnego vs pojedynczego zaślepienia, możliwość vs brak możliwości *cross-over*), populację (wszyscy pacjenci po 1 PEX vs większość pacjentów przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem PEX) oraz interwencję, której kształt (tj. możliwość przedłużenia leczenia pacjentom z obecnością podstawowej choroby immunologicznej) w badaniu HERCULES był wynikiem obserwacji z badania TITAN, omówionych powyżej. W badaniu TITAN odnotowano także wysoką liczbę zmian w jego protokole, a także znaczną liczbę przeprowadzonych analiz post-hoc dla drugorzędowych punktów końcowych. W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej odstąpiono od kumulacji wyników obu badań, a jako podstawę do wnioskowania o KPL przyjęto badanie III fazy HERCULES, natomiast badanie TITAN uwzględniono w analizie dodatkowej (Aneks F). Dodac trzeba, że przyjęte podejście jest spójne z decyzją Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*), która także uznała badanie HERCULES za główne źródło wnioskowania o ocenianej interwencji [22].

Mimo, że oceniana jednostka chorobowa występuje bardzo rzadko, terapię KPL oceniono w dużym (145 pacjentów), podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją (HERCULES). Warto podkreślić, że populacja włączona do badania jest w znacznym stopniu spójna z populacją stanowiącą przedmiot wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Cablivi (Rozdz. 3.2.7). Oceniana interwencja, KPL, stanowi leczenie będące uzupełnieniem aktualnie stosowanej terapii standardowej (SoC). W ramach badania pacjenci w grupach badanej i kontrolnej stosowali SoC obejmującą np.: PEX oraz różnego inne leczenie immunosupresyjne, o którym decydował lekarz prowadzący (Rozdz. 3.2.3.1). Co istotne, większość z tych opcji jest refundowana w Polsce (np. PEX, sterydy, cyklosporyna, cyklofosfamid, winkrystyna, mykofenolan mofetylu w ramach wykazu leków refundowanych, zabieg usunięcia śledziony – splenektomia w ramach leczenia szpitalnego czy rytuksymab w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych). Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu klinicznym w znacznej mierze odpowiadają i są zgodne z aktualną praktyką w Polsce. Zatem badanie HERCULES dostarcza wiarygodnych danych odnośnie do zarówno wnioskowanej interwencji, komparatora jak i populacji.

Dodanie KPL do terapii standardowej, w porównaniu z samą terapią standardową pozwoliło na uzyskanie znacznie szybszej remisji epizodu aTTP (HR = 1,55 [1,09; 2,19], wartość p 0,01). Szybka odpowiedź na leczenie ma szczególne znaczenie w tej jednostce chorobowej, w której każda godzina

rozwijania się i trwania epizodu wiąże się z nowymi uszkodzeniami narządów spowodowanymi ich niedokrwieniem. Mimo, że odpowiedź na leczenie (zwiększenie poziomu płytek krwi) stanowi punkt końcowy o charakterze surogatu, to EMA uznała wyniki uzyskane w badaniu HERCULES za klinicznie istotne [22]. Uzasadniono to faktem, że KPL umożliwia skrócenie czasu, podczas którego pacjent jest narażony na największe ryzyko zgonu¹⁶, a także pozwala na zmniejszenie czasu ekspozycji na obciążające dla chorego zabiegi wymiany osocza. Szybsza normalizacja liczby płytek krwi jest pośrednią miarą korzyści klinicznej, ponieważ odzwierciedla szybszy powrót do zdrowia w trakcie ostrego epizodu aTTP i wiąże się z krótszym narażeniem na tworzenie się niebezpiecznych mikrozakrzepów.

Jednym z wyzwań w przebiegu leczenia epizodu aTTP są często występujące zaostrzenia choroby, czyli wczesny nawrót objawów epizodu aTTP, powodujących nowe, jak i pogłębiające obecne już uszkodzenia narządowe i wymagające ponownego wdrożenia uciążliwej i obciążającej dla chorego procedury wymiany osocza. Także w tym obszarze widoczna była wysoka skuteczność KPL + SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót aTTP był ponad 3-krotnie niższy w ramieniu KPL + SoC niż w grupie kontrolnej (12% vs 38%), a odsetek osób doświadczających wczesnego nawrotu/zaostrzenia aTTP był blisko 10-krotnie niższy wśród leczonych KPL + SoC względem samej SoC (4% vs 38%). Podkreślić trzeba, że uzyskane różnice osiągnęły nie tylko znamienność statystyczną, ale i kliniczną, o czym świadczą bardzo niskie wartości NNT wynoszące odpowiednio 4 [3; 9] i 3 [3; 5]. Także w tym obszarze EMA również wskazała na istotność kliniczną obserwowanych wyników [22].

Oddzielnego omówienia wymaga fakt, że po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej, a więc po zakończeniu terapii KPL lub PLC, w trakcie 1-miesięcznego okresu obserwacji u 6 pacjentów (8%) z grupy KPL wystąpił kolejny epizod aTTP (późny nawrót choroby), natomiast w grupie PLC + SoC późny nawrót choroby nie wystąpił u żadnego pacjenta. Trzeba podkreślić, że u wszystkich 6 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu terapii KPL był niższy niż <10%, co sugeruje, że dalej utrzymywała się u nich podstawowa choroba immunologiczna. Mechanizm działania KPL nie wpływa na poziom aktywności ADAMTS13 oraz nie wpływa na podstawową chorobę immunologiczną. Co więcej, występowanie nawrotów aTTP może być związane z niedostateczną optymalizacją immunosupresji, a to właśnie ten rodzaj leczenia ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu kolejnym epizodom aTTP. KPL natomiast uniemożliwia tworzenie się zakrzepów oraz przyczynia się do utrzymania prawidłowego poziomu liczby płytek krwi, które w trakcie epizodu aTTP zostałyby uwięzione w zakrzepach. W związku z powyższym, u pacjentów z utrzymującą się podstawową chorobą immunologiczną (aktywność ADAMTS13 <10%), w trakcie stosowania KPL tworzenie zakrzepów jest cały czas zablokowane, jednak po zakończeniu terapii KPL, jeżeli podstawowa choroba immunologiczna dalej będzie obecna, to w jej wyniku może dojść do ponownego formowania się zakrzepów i wystąpienia nawrotu choroby. Dlaczego zatem w grupie kontrolnej nie zaobserwowano ani jednego przypadku późnego nawrotu po zakończeniu stosowania PLC? Prawdopodobnie na skutek

¹⁶ Warto w tym miejscu dodać, że zarówno w badaniu HERCULES jak i TITAN nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie stosowania terapii kaplacyzumabem.

braku mechanizmów, które daje KPL (a PLC z oczywistych względów nie), u tych chorych nawroty nastąpiły znacznie szybciej (38% pacjentów z tej grupy doświadczyło wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP), natomiast w grupie KPL część z nich została „odsunięta w czasie”, co także ma pewne znaczenie dla chorych – mimo obecności choroby immunologicznej, dzięki KPL mieli oni więcej czasu na ustabilizowanie stanu zdrowia.

Nie każdy pacjent odpowiada na stosowaną terapię standardową. Oporność na leczenie wystąpiła także wśród pacjentów z grupy kontrolnej badania HERCULES (7%), podczas gdy w ramieniu KPL nie odnotowano żadnego przypadku aTTP opornej na terapię. Ma to znaczny wpływ na zdrowie pacjentów i na przebieg ich choroby, gdyż niepojawienie się oporności nie wymaga rozpoczynania leczenia II linii, ani intensyfikacji wymiany osocza i zwiększania dawek glikokortykosteroidów. Trzeba też dodać, że spośród 6 zgonów, które wystąpiły w obu badaniach dla KPL (HERCULES – 4 zgony, w tym jeden w grupie badanej i 3 w grupie kontrolnej; TITAN – 2 zgony, wyłącznie w grupie kontrolnej) aż połowa z nich (3 przypadki) dotyczyła pacjentów z aTTP oporną na leczenie.

Epizod aTTP to zdarzenie nagłe i szybko postępujące, wymagające hospitalizacji pacjenta, nierzadko na oddziale intensywnej terapii. Z kolei stosowany w terapii aTTP zabieg wymiany osocza (PEX) jest pracochłonną procedurą leczniczą i wymaga specjalistycznej aparatury, stałej obecności wyszkolonej kadry pielęgniarskiej oraz nadzoru lekarza [85]. Procedura wymiany osocza jako metoda inwazyjna stanowi dla organizmu pacjenta znaczne obciążenie i niesie ze sobą ryzyko powikłań, takich jak np. reakcje alergiczne, nudności, wymioty, pokrzywka, posocznica i wstrząs anafilaktyczny [85–87]. Stosowanie KPL + SoC w porównaniu z PLC + SoC pozwoliło na istotnie statystycznie skrócenie czasu trwania hospitalizacji pacjentów oraz czasu przebywania chorych na oddziale intensywnej terapii. Dodanie KPL do SoC przyczyniło się także do skrócenia liczby dni stosowania PEX oraz objętości przebytych PEX w porównaniu z pacjentami stosującymi tylko SoC. Warto zwrócić uwagę, że wpływ na znacznie dłuższy czas hospitalizacji i pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej, oraz na znacznie większą liczbę i objętość PEX miał fakt, że aż u 38% pacjentów z tej grupy wystąpiło zaostrenie, którego leczenie wiązało się właśnie z dalszym pobytem w szpitalu i koniecznością ponownego wdrożenia procedury wymiany osocza (PEX).

Warto dodać, że w wyniku przeprowadzonych w badaniu HERCULES analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji ($p > 0,05$) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi w zależności od wyjściowego poziomu ADAMTS13 (<10% vs przynajmniej 10%), stopnia ciężkości epizodu (wysoki¹⁷ vs niski stopień), rodzaju epizodu (pierwszy vs kolejny epizod) oraz w zależności od stosowanego leczenia standardowego (leczenie GKS vs GKS i rytuksymab). Oznacza to, że przewaga KPL dodanego do SoC względem samej SoC dotyczy całej analizowanej populacji badania i jest niezależna od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Aneks E.4).

¹⁷ Wysoki stopień ciężkości choroby był definiowany jako $\text{wynik} \geq 3$ zgodnie z French severity score lub poważne zaburzenia neurologiczne (np. śpiączka, udar, deficyty ogniskowe) lub zaburzenia kardiologiczne (troponiny sercowe $> 2,5 \times$ górnej granicy normy).

Profil bezpieczeństwa KPL jest akceptowalny i dobrze poznany. Mechanizm działania kaplacyzumabu wiąże się z potencjalnym wpływem na występowanie krwawień w przebiegu leczenia epizodu aTTP, co obserwowano także w badaniach HERCULES i TITAN. W grupie KPL + SoC istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC + SoC było ryzyko wystąpienia szczegółowych zdarzeń niepożądanych (AE) obejmujących krwawienie z dziąseł, krwawienie z nosa i ból głowy (HERCULES) oraz krwawienie z nosa, ból mięśni i zakażenie dróg moczowych (TITAN). Jednak w żadnym z badań nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ciężkich zdarzeń niepożądanych. Tego typu zdarzenia były rzadkie, występowały u maksymalnie kilku pacjentów. Najwięcej – czterech – pacjentów w badaniu HERCULES zgłaszało SAE w postaci krwawienia z nosa, jednak tylko u jednego z nich konieczne było zastosowanie terapii czynnikiem von Willebranda.

W badaniu HERCULES dopuszczano ponowne leczenie KPL/cross-over pacjentów z PLC na KPL w przypadku wystąpienia pierwszego nawrotu choroby w trakcie stosowania KPL/PLC, jednak trzeba dodać, że w przypadku choroby zagrażającej życiu pacjenta jest to podejście wysoce etyczne. Pacjenci rozpoczynający leczenie KPL w ramach cross-over (26 chorych) analizowani byli w oddzielnej, otwartej fazie badania, której wyniki zaprezentowano w Aneksie niniejszej AKL (Aneks E.5). Warto zwrócić uwagę, że mimo populacji pacjentów będących już po niepowodzeniu terapii standardowej (PLC + SoC) i fakcie, że KPL powinien być podawany na jak najwcześniejszym etapie trwania epizodu aTTP, uzyskane wyniki terapii KPL + SoC w ramach „drugiej” linii leczenia także świadczą o jej skuteczności (Aneks E.5).

Kaplacyzumab pierwotnie zarejestrowano do stosowania w populacji osób dorosłych z aTTP [11]. W czerwcu 2020 roku jego wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone o populację młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg. Populacja młodzieży została dodana przez EMA w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy opartej o model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny [71]. Uzyskane wyniki przeprowadzonych symulacji wykazały, że zalecaną dawką u pacjentów w wieku od 2 do 18 lat i masą ciała wynoszącą minimum 40 kg jest taka sama dawka jak stosowana u osób dorosłych tj. 10 mg dziennie.

W ramach prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono badań klinicznych dla terapii KPL przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży. Podkreślić trzeba, że kryteria włączenia do badań RCT HERCULES i TITAN obejmowały także osoby poniżej 18 roku życia, ale finalnie w obu badaniach udział wzięli wyłącznie pacjenci dorośli. W ramach systematycznego przeglądu uzupełniającego zidentyfikowano 3 opisy przypadków stosowania KPL w populacji osób poniżej 18 r.ż. Warto w tym miejscu omówić przebieg choroby u pacjentki opisanej w publikacji Kaczmarek 2019, u której wystąpiły 2 epizody aTTP, z których pierwszy epizod leczony był wyłącznie terapią standardową, natomiast w trakcie drugiego epizodu do leczenia włączono KPL. Pomimo różnic pomiędzy epizodami, takimi jak czas do diagnozy i rozpoczęcia leczenia, terapia KPL przyczyniła się do szybkiej normalizacji liczby płytek krwi, skrócenia okresu przeprowadzania PEX oraz skrócenia czasu trwania hospitalizacji w porównaniu z pierwszym epizodem. Terapia KPL była dobrze tolerowana i w trakcie jej trwania u żadnej pacjentki nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. Należy zaznaczyć, że 2 opisy przypadku dotyczyły

opornej aTTP, a leczenie KPL u tych osób zostało rozpoczęte późno, w 13. i 10. dniu po przyjęciu do szpitala.

Skuteczność KPL w terapii epizodu aTTP u dorosłych została potwierdzona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w 3 badaniach obserwacyjnych Volker 2020, Dutt 2020 i Coppo 2020, w tym w tych dwóch ostatnich została także porównana z grupą pacjentów otrzymujących SoC, którą stanowiła historyczna kohorta.

Spośród 60 pacjentów włączonych do badania Volker 2020, ponad połowa (58%) rozpoczęła terapię KPL w ramach I linii leczenia, co zgodnie z definicją przyjętą w publikacji oznaczało, że terapia ta została u nich rozpoczęta w ciągu 72 godz. od diagnozy. Mediana czasu od wystąpienia objawów choroby do podania pierwszej dawki KPL wynosiła 3 dni. Z kolei w badaniu Dutt 2020, do którego włączono 85 pacjentów, mediana czasu od rozpoczęcia PEX do 1. dawki KPL wynosiła 2 dni, przy czym dla pacjentów leczonych KPL + SoC w okresie od maja 2018 roku do lutego 2019 roku wynosiła ona 3 dni, natomiast dla pacjentów leczonych od marca 2019 roku do grudnia 2019 roku była znacznie krótsza i wynosiła 1 dzień. W badaniu Coppo 2020 obejmującym 90 pacjentów ponad połowa (52%) rozpoczęła terapię KPL w dniu rozpoczęcia PEX. Należy jednak podkreślić, że prawie wszyscy pacjenci w badaniu Dutt 2020 (99%) oraz wszyscy pacjenci w badaniu Coppo 2020 otrzymywali RTX w ramach SoC.

Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi była zbliżona do wartości raportowanej w badaniu HERCULES i wynosiła 3 dni od momentu rozpoczęcia terapii KPL, z wyjątkiem badania Coppo 2020 w którym wynosiła 5 dni. Wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię KPL w badaniu Volker 2020 czas trwania zabiegów PEX był prawie 2-krotnie dłuższy niż w badaniu HERCULES, podobnie jak czas hospitalizacji, co prawdopodobnie spowodowane było faktem, że terapia KPL u tych chorych została rozpoczęta później niż w badaniu klinicznym. Z kolei w badaniach Dutt 2020 i Coppo 2020 czas trwania PEX i czas trwania hospitalizacji był bardziej zbliżony do tych w badaniu HERCULES, czego przyczyną mógł być fakt, że pacjenci ci otrzymali KPL szybciej niż pacjenci w badaniu Volker 2020.

W badaniach efektywności rzeczywistej odnotowano łącznie 7 zgonów, jednak większość z nich wystąpiło u pacjentów, u których leczenie KPL zostało rozpoczęte z opóźnieniem lub początkowy stan pacjentów był bardzo ciężki. Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych KPL w trakcie epizodu aTTP podobnie jak w badaniu HERCULES dotyczyły głównie krwawień, w tym krwawień z nosa i dziąseł.

Warto wspomnieć, że jedno z retrospektywnych badań obserwacyjnych (Dutt 2020) obejmowało także 4 chorych w wieku <18 lat (zakres 3-17 lat). Wyniki skuteczności KPL + SoC wśród tych pacjentów były porównywalne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego zaobserwowano znacznie dłuższy czas do normalizacji liczby płytek krwi, czas trwania PEX oraz hospitalizacji, w porównaniu do pozostałych chorych w wieku <18 lat. Pacjent ten w momencie przyjęcia do szpitala charakteryzował się złym stanem zdrowia, na który wskazywała bardzo niską liczbą płytek krwi ($9\,000/\text{mm}^3$), podwyższone stężenie troponiny i kreatyniny, występowanie objawów

neurologicznych, konieczna była także intubacja. Ponadto był to najmłodszy pacjent w badaniu i w momencie rozpoczęcia terapii miał 3 lata.

Podsumowując, kaplacyzumab dodany do leczenia standardowego, jedyna aktualnie zarejestrowana opcja terapeutyczna dla epizodu aTTP, stanowi wysoce skuteczną – o istotności zarówno statystycznej jak i klinicznej – odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów doświadczających nagłego, zagrażającego ich życiu epizodu aTTP, pozwalając na szybkie zatrzymanie postępującego epizodu choroby i zapobiegając jego poważnym powikłaniom.

12. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 72.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2, Aneks A APD Rozdz. 7
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD, Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD, Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2, Aneks A
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2, Tabela 1
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, A.2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, A.2, APD Rozdz. 7.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, Tabela 3
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1.1
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, Rysunek 2
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2, 3.3., 3.4, Aneks B, Aneks C, Aneks D
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4, 5, Aneks E, Aneks F, Aneks G
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz.7, Aneks H
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3].

13. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Minister Zdrowia. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
3. [REDACTED]
4. Górska-Kosicka M. (2016) Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa - stan naglący w hematologii. Dostęp: http://www.chorobykrwi.pl/wp-content/uploads/2016/04/MagdalenaGorskaKosicka_NabytaZakrzepowaPlamicaMaloplytkowaStanNaglacyWHematologii.pdf.
5. Orphanet. Orphanet: Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Dostęp: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=93585 (2.8.2019).
6. Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zakrzepowa plamica małopłytkowa W: *Interna Szczeklika 2019* s.1910-1912 *Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
7. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ, British Committee for Standards in Haematology. (2012) Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol.* 158(3):323–335.
8. Górska-Kosicka M, Windyga J. (2017) Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Hematologia* 8(1):12–19.
9. AOTMiT. (2018) MabThera (rituximab) we wskazaniu: Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Dostęp: http://bipold.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.
10. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK, HERCULES Investigators. (2019) Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (HERCULES). *N. Engl. J. Med.* 380(4):335–346.
11. EMA. (2020) ChPL Cablivi (kapłacyzumab) 10 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_pl.pdf.
12. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood J-P, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D. (2016) Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* 374(6):511–522.
13. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (29.4.2020).
14. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*.
15. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (29.4.2020).
16. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
17. NICE. (2003) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
18. The Joanna Briggs Institute. (2017) The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. Checklist for Case Reports. Dostęp: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Reports2017_0.pdf.
19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:.
20. ClinicalTrials.gov. (2020) Follow-up Study for Patients Who Completed Study ALX0681-C301 (Post-HERCULES). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02878603> (30.7.2019).

21. NHS. Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (Post-HERCULES). Dostęp: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/follow-up-study-for-patients-who-completed-study-alx0681-c301/> (1.8.2019).
22. EMA. (2018) Assessment report. Cablivi. International non-proprietary name: caplacizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004426/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
23. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs MJ, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, Crowley MP, Desborough MJR, Eyre TA, Gooding R, Grainger J, Hanley JP, Haughton J, Hermans J, Hill QA, i in. (2020) Real-World Evidence of Caplacizumab Use in the Management of Acute TTP. Online ahead of print. *Blood*.
24. Besik S, Rubia JDL, Peyvandi F, Scully M, Cataland S, Coppo P, Hovinga JAK, Knoebl P, Metjian A, Pavenski K, De Winter H, Sousa RDP, Callewaert F. (2020) Safety of caplacizumab in patients without documented severe adamts13 deficiency during the hercules study. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42(1):62.
25. Cataland S. (2018) Risk factors and manageability of the mainly mild mucocutaneous bleeding profile observed in ATTP patients treated with caplacizumab during the phase iii hercules study. 132 (Supplement 1): 1142. *Blood* Dostęp: <https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/1142/262612/Risk-Factors-and-Manageability-of-the-Mainly-Mild>.
26. Cataland S, Scully M, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Kremer JAH, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Minkue J, Sousa R, Callewaert F, Winter H de, Investigators the H. Risk Factors and Manageability of the Mucocutaneous Bleeding Profile Observed in aTTP Patients Treated with Caplacizumab during the Phase III HERCULES Study. *63rd Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research; 2019; Hämostaseologie*,39:P06-5-5.
27. Cataland S, Scully M, Peyvandi F, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, Coppo P, Metjian A, De La Rubia J, Pavenski K, De Winter H, Callewaert F. (2019) Narratives of Patients with Fatal Outcomes During the Phase 2 TITAN and Phase 3 HERCULES Studies. *Blood* 134(Supplement_1):4908-4908.
28. Coppo P, Cataland S. Safety profile of caplacizumab during the phase III hercules study: Frequency of adverse events according to study period. Abstract: PF660. <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215101/filip.callewaert.safety.profile.of.caplacizumab.during.the.phase.iii.hercules.html>. *EHA*; 14 czerwiec 2018; Stockholm, Sweden. 2 (S1):281-282.
29. Coppo P, Cataland S, Peyvandi F, Knoebl P, Scully M, Kremer Hovinga JA, Metjian A, De La Rubia J, Pavenski K, De Winter H, Passos Sousa R de, Callewaert F. (2019) Efficacy of Caplacizumab in Patients with aTTP in the HERCULES Study According to Baseline Disease Severity. *Blood* 134(Supplement_1):2366-2366.
30. Coppo P, Scully M, De La Rubia J, Peyvandi F, Cataland S, Kremer Hovinga J, Knoebl P, Pavenski K, Minkue Mi Edou J, Callewaert F, Passos Sousa R de. (2020) EP1626 Caplacizumab induces fast and durable platelet count responses with improved time to complete remission and recurrence-free survival in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 25th Congress of the European Hematology Association (4:S1, s.752-753). HemaSphere Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294110/paul.coppo.caplacizumab.induces.fast.and.durable.platelet.count.responses.with.html?listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dcaplacizumab>.
31. De La Rubia J, Peyvandi F, Scully M, Cataland S, Coppo P, Kremer Hovinga JA, Knoebl P, Metjian A, Pavenski K, De Winter H, Passos Sousa R de, Callewaert F. (2019) Safety of Caplacizumab in Patients Without Documented Severe ADAMTS13 Deficiency During the HERCULES Study. *Blood* 134(Supplement_1):1093-1093.
32. Kaynar L, Coppo P, Scully M, Rubia JDL, Peyvandi F, Cataland S, Hovinga JAK, Knoebl P, Pavenski K, Edou JMM, Callewaert F, Sousa RDP. (2020) Caplacizumab induces fast and durable platelet count responses with improved time to complete remission and recurrence-free survival in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42(1):62-63.
33. Knöbl P, Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Hovinga JAK, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. (2018) Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during the phase III HERCULES study. P323. *Oncol Res Treat* 41 (suppl 4):105.
34. Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Scully M, Hovinga JAK, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Edou JMM, Winter HD, Callewaert F. (2020) Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18(2):e14679.
35. Kremer Hovinga JA, Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, De La Rubia J, Pavenski K, Minkue J, Sousa RP, Callewaert F, De Winter H, Metjian A. (2018) Safety of Caplacizumab for the Treatment of Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - Results Normalized to Time of Exposure in a Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study. *Blood* 132(Supplement 1):3744-3744.
36. Kremer Hovinga, Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Minkue J, Sousa R, Callewaert F, Winter H de, Investigators the H. Safety Results Normalized to Time of Exposure during the Phase 3 HERCULES Study of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic

58. Peyvandi F. Impact of caplacizumab treatment on mortality and major thromboembolic events in acquired TTP: Phase II TITAN study results. *21st congress of the european hematology association*; 2016; 101:104.
59. Peyvandi F, Scully M, Hovinga JAK, Knöbl P, Cataland S, Beuf KD, Callewaert F, Winter HD, Zeldin RK. (2017) Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 15(7):1448–1452.
60. ClinicalTrials.gov. (2019) Study to Assess Efficacy and Safety of Anti-von Willebrand Factor (vWF) Nanobody in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) (TITAN). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01151423> (5.11.2019).
61. EU Clinical Trials Register. EudraCT Number 2010-019375-30 (TITAN). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019375-30/AT> (5.11.2019).
62. WHO. ICTRP Search Portal. EUCTR2010-019375-30-BE (TITAN). Dostęp: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019375-30-BE> (5.11.2019).
63. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, Mühlfeld A, Schreiber A, Gaedeke J, Tölle M, Jabs WJ, Özcan F, Markau S, Girndt M, Bauer F, i in. (2020) Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 4(13):3085–3092.
64. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, Mühlfeld A, Schreiber A, Gaedeke J, Tölle M, Jabs WJ, Özcan F, Markau S, Girndt M, Bauer F, i in. (2020) ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv* 4(13):3093–3101.
65. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, Poullin P, Provôt F, Martis N, Presne C, Moranne O, Benainous R, Dossier A, Seguin A, Hié M, i in. (2020) A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. Online ahead of print. *Blood*.
66. Chung C. (2020) New Therapeutic Targets and Treatment Options for Thrombotic Microangiopathy: Caplacizumab and Ravulizumab: *Annals of Pharmacotherapy* 00(0):1–14.
67. Bhoopalan SV, Hankins J, George J, Ryder A, Onder AM, Puri L. (2019) Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood & Cancer* 66(7):e27737.
68. Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, Kempf C, Bufler P, Müller D. (2019) Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol* 34(9):1625–1628.
69. Nagel MB, Ryder A, Lobbins M, Bhatt N. (2020) Refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura treated with caplacizumab in a pediatric patient with systemic lupus erythematosus. *Pediatric Blood & Cancer* n/a(n/a):e28534.
70. Scully M, Cataland S, Coppo P, Rubia J de la, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H, International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. (2017) Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J. Thromb. Haemost.* 15(2):312–322.
71. EMA. (2020) Assessment report. Cablivi. International non-proprietary name: caplacizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004426/II/0021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
72. Sargentini L, Hansson E, Bergstrand M, Callewaert F, Sousa R. (2019) Caplacizumab model-based dosing recommendations in pediatric patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *HemaSphere* 3(S1):1007.
73. Polak S, Wiśniowska B. (2009) Modelowanie komputerowe w badaniach nad lekiem – projektowanie i poszukiwanie cząstki aktywnej, ocena właściwości fizykochemicznych oraz aktywności biologicznej. 65(3): 214–223. Farm Pol Dostęp: https://www.ptfarm.pl/download/?file=File%2FFP%2F3_2009%2F12++modelowanie+komputerowe.pdf.
74. URPL. (2017) Nowe przeciwwskazanie do stosowania produktów do wstrzykiwań z metyprednizolonem zawierających laktozę u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z alergią. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20Letter-Solu-Medrol%202017%2008%2021.pdf>.
75. MHRA. (2017) Methylprednisolone injectable medicine containing lactose (Solu-Medrone 40 mg): do not use in patients with cows' milk allergy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/methylprednisolone-injectable-medicine-containing-lactose-solu-medrone-40-mg-do-not-use-in-patients-with-cows-milk-allergy> (8.5.2020).
76. MHRA. (2016) Cobicistat, ritonavir and coadministration with a steroid: risk of systemic corticosteroid adverse effects. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadministration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects> (8.5.2020).
77. Research C for DE and. (2016) October - December 2016 Report | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Depo-Medrol, Depo-Provera. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2016-report-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda> (8.5.2020).

78. URPL. (2018) Dichlorek radu (223) (Xofigo): przeciwwskazane stosowanie w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Xofigo%20DHPC%2014_03_2018.pdf.
79. MHRA. (2018) Xofigo ▼ (radium-223-dichloride): new restrictions on use due to increased risk of fracture and trend for increased mortality seen in clinical trial. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/xofigo-radium-223-dichloride-new-restrictions-on-use-due-to-increased-risk-of-fracture-and-trend-for-increased-mortality-seen-in-clinical-trial> (8.5.2020).
80. EMA. (2020) EudraVigilance [ADRREPORTS]. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#> (8.5.2020).
81. WHO. (2020) WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (8.5.2020).
82. EMA. (2018) Summary of risk management plan for Cablivi (caplacizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cablivi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
83. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 129(21):2836–2846.
84. Mazepa MA, Raval JS, Brecher ME, Park YA. (2017) Treatment of acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the U.S. remains heterogeneous: Current and future points of clinical equipoise. *J Clin Apher* 33(3):291–296.
85. Mazur K, Kanik A, Kozłowska J, Bartosik-Psujek H, Gala-Błądzińska A. (2017) Zastosowanie plazmaferezy w praktyce klinicznej. Podsumowanie doświadczeń własnych w świetle aktualnych wytycznych. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 21:1–6.
86. Wiśniewska B. (2018) Terapeutyczna plazmafereza w praktyce klinicznej. *Hematologia* 9(4):306–317.
87. Howard MA, Williams LA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. (2006) Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 46(1):154–156.
88. Medycyna Praktyczna. Badania biochemiczne, hematologiczne i koagulologiczne. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.V.27.1>. (21.8.2020).

14. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

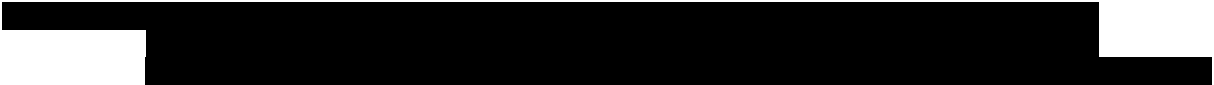
Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie podstawowe	19
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie uzupełniające dla populacji dzieci i młodzieży	20
Tabela 3.	Publikacje dla KPL + SoC włączone do analizy klinicznej – przeszukanie podstawowe	27
Tabela 4.	Publikacje dla KPL + SoC włączone do analizy klinicznej – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży	30
Tabela 5.	Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	33
Tabela 6.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badań dla kaplacyzumabu w terapii epizodów aTTP	36
Tabela 7.	Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu HERCULES	38
Tabela 8.	Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu TITAN	38
Tabela 9.	Najważniejsze wyniki uzyskane w grupach kontrolnych (PLC + SoC) badań HERCULES i TITAN.....	43
Tabela 10.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane	45
Tabela 11.	Porównanie randomizowanych badań klinicznych dla KPL + SoC vs SoC (HERCULES, TITAN).....	47
		
Tabela 13.	Definicje punktów końcowych w badaniach obserwacyjnych	52
Tabela 14.	Mediana czasu od wystąpienia objawów choroby/rozpoczęcia PEX do podania 1. Dawki KPL, mediana okresu leczenia KPL i mediana okresu obserwacji w badaniach efektywności rzeczywistej	55
Tabela 15.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (1 ^o punkt końcowy).....	61
Tabela 16.	Szczegółowe wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	61
Tabela 17.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	63
Tabela 18.	Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	64
Tabela 19.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe i neurologiczne* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	65
Tabela 20.	Poważne (ang. <i>major</i>) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	65
Tabela 21.	Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	65
Tabela 22.	Objętość i liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	66
Tabela 23.	Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	67
Tabela 24.	Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	68
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	69
Tabela 26.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE)* raportowane dla ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC	69
Tabela 27.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC	71
Tabela 28.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020	73

Tabela 29.	Normalizacja liczby płytek krwi dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020	74
Tabela 30.	Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020.....	75
Tabela 31.	Zgony dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020	75
Tabela 32.	Liczba dni stosowania PEX dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020	75
Tabela 33.	Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020.....	76
Tabela 34.	Zdarzenia niepożądane dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020.....	77
Tabela 35.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020.....	77
Tabela 36.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat.....	78
Tabela 37.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020.....	78
Tabela 38.	Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat.....	78
Tabela 39.	Zgony dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020.....	80
Tabela 40.	Zgony dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat	80
Tabela 41.	Liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020.....	81
Tabela 42.	Liczba dni stosowania PEX dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat.....	81
Tabela 43.	Liczba dni hospitalizacji dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020.....	81
Tabela 44.	Liczba dni hospitalizacji dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat.....	81
Tabela 45.	Normalizacja markerów uszkodzenia narządów oraz objawów neurologicznych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020	82
Tabela 46.	Normalizacja markerów uszkodzenia narządów oraz objawów neurologicznych dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat	82
Tabela 47.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020	82
Tabela 48.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020.....	83
Tabela 49.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla KPL + SoC (N = 85) w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020	83
Tabela 50.	Zdarzenia niepożądane dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat.....	83
Tabela 51.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020.....	84
Tabela 52.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020.....	85
Tabela 53.	Zgony dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020.....	85
Tabela 54.	Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub oporna aTTP, I° punkt końcowy) dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020	86
Tabela 55.	Złożony punkt końcowy (zgon lub oporna aTTP) dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020 – analiza w podgrupach.....	86
Tabela 56.	Liczba dni stosowania PEX oraz objętość PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020	87
Tabela 57.	Liczba dni hospitalizacji dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020.....	87
Tabela 58.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020	87
Tabela 59.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020.....	88
Tabela 60.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020.....	88

Tabela 61.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019	90
Tabela 62.	Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019.....	90
Tabela 63.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie pierwszego epizodu aTTP.....	91
Tabela 64.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP	93
Tabela 65.	Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP	93
Tabela 66.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020	95
Tabela 67.	Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020	95
Tabela 68.	Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała	100
Tabela 69.	Istotne ryzyka i brakujące informacje przedstawione w planie zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Cablivi®[82]	103
Tabela 70.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Chung 2020 [66].....	104
Tabela 71.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	105
Tabela 72.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	117
Tabela 73.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie podstawowe.....	129
Tabela 74.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie podstawowe.....	129
Tabela 75.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane* - przeszukanie podstawowe.....	130
Tabela 76.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie podstawowe	131
Tabela 77.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie podstawowe	133
Tabela 78.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży	138
Tabela 79.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży	138
Tabela 80.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane* - przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży	139
Tabela 81.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży.....	139
Tabela 82.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży.....	141
Tabela 83.	Przepływ pacjentów w badaniu HERCULES	148
Tabela 84.	Przepływ pacjentów w badaniu TITAN	153
Tabela 85.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania HERCULES na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)	154
Tabela 86.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TITAN na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	157
Tabela 87.	Charakterystyka pacjentów w wieku <18 lat z badania Dutt 2020.....	165
Tabela 88.	Ocena wiarygodności wg skali NICE badania nierandomizowanego dotyczącego efektywności rzeczywistej	169
Tabela 89.	Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL	170
Tabela 90.	Ocena wiarygodności wg skali JBI włączonych opisów przypadków.....	173
Tabela 91.	Zmiana w ocenie obecności objawów neurologicznych dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	174
Tabela 92.	Zmiana w ocenie funkcji poznawczych w skali SMMSE dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	174
Tabela 93.	Późny nawrót aTTP >30 dni po zakończeniu PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – wyniki w zależności od przebycia lub braku konieczności przebycia dodatkowego, 3. etapu terapii.....	174
Tabela 94.	Immunogenność dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	175

Tabela 95.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności stopnia ciężkości choroby oraz aktywności ADAMTS13.....	175
Tabela 96.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od aktywności ADAMTS13.....	176
Tabela 97.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny)	176
Tabela 98.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny)	176
Tabela 99.	Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny)	177
Tabela 100.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC	177
Tabela 101.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC	177
Tabela 102.	Zgony* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC	178
Tabela 103.	Poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC	178
Tabela 104.	Złożony punkt końcowy dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC	178
Tabela 105.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od czasu do normalizacji liczby płytek krwi	179
Tabela 106.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	179
Tabela 107.	Przebieg epizodu aTTP wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	179
Tabela 108.	Liczba dni stosowania PEX wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	179
Tabela 109.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)	180
Tabela 110.	Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)	180
Tabela 111.	Zgony dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL).....	181
Tabela 112.	Poważne (<i>major</i>) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL).....	181
Tabela 113.	Ekspozycja na leczenie dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)	181
Tabela 114.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL).....	181
Tabela 115.	Utrata z badania dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL).....	182
Tabela 116.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL).....	182
Tabela 117.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL) raportowane dla $\geq 10\%$ pacjentów	182
Tabela 118.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL)	183
Tabela 119.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	183
Tabela 120.	Ekspozycja na leczenie KPL/PLC dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	184
Tabela 121.	Najczęściej występujące szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP z uwzględnieniem etapu badania	184
Tabela 122.	Najczęściej występujące szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP z uwzględnieniem etapu badania (populacja mITT)	185

Tabela 123. Zdarzenia niepożądane (AE) znormalizowane względem czasu ekspozycji dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	185
Tabela 124. Zdarzenia niepożądane (AE) wśród pacjentów, u których nie było możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	186
Tabela 125. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (I° punkt końcowy) – badanie TITAN.....	187
Tabela 126. Szczegółowe wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN	187
Tabela 127. Immunogenność dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN	188
Tabela 128. Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN	188
Tabela 129. Zgony dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN	189
Tabela 130. Poważne (<i>major</i>) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN.....	189
Tabela 131. Złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN	189
Tabela 132. Liczba dni stosowania i objętość PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN ^a	190
Tabela 133. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN.....	190
Tabela 134. Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN.....	190
Tabela 135. Ekspozycja na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN.....	191
Tabela 136. Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN.....	191
Tabela 137. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE)* raportowane dla ≥ 5 pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC – badanie TITAN	192
Tabela 138. Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC – badanie TITAN	193
Tabela 139. Ekspozycja na leczenie KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020.....	195
Tabela 140. Czas trwania leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020	195
Tabela 141. Odsetek pacjentów u których leczenie KPL w terapii epizodu aTTP zostało wstrzymane przed upływem 30 dni* w badaniu Volker 2020.....	195
Tabela 142. Ekspozycja na leczenie KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020	195
Tabela 143. Czas trwania leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020.....	195
Tabela 144. Czas trwania leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat	196
Tabela 145. Odsetek pacjentów u których leczenie KPL w terapii epizodu aTTP zostało wstrzymane przed upływem 30 dni w badaniu Dutt 2020.....	196
Tabela 146. Ekspozycja na leczenie KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020	196
Tabela 147. Czas trwania leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020	196
Tabela 148. Odsetek pacjentów u których leczenie KPL w terapii epizodu aTTP zostało wstrzymane przed upływem 30 dni* w badaniu Volker 2020.....	196
Tabela 149. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na grudzień 2020)* [80].....	197
Tabela 150. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na grudzień 2020*) [81].....	197
Tabela 151. Ocena wiarygodności wg skali NICE badania nierandomizowanego	201
Tabela 152. Ocena wiarygodności wg skali JBI opisu przypadku	202

Rysunki

Rysunek 1. Dawkowanie i czas trwania terapii Cablivi® (opracowanie własne na podstawie [12]).....	18
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie podstawowe.....	27

Rysunek 3. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży	29
Rysunek 4. Struktura badań HERCULES i TITAN dla kaplacyzumabu stosowanego w terapii aTTP	32
Rysunek 5. Punkty końcowe związane z opornością i ponownym wystąpieniem objawów choroby w badaniach klinicznych dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	34
Rysunek 6. Ogólny schemat leczenia KPL/PLC w badaniach HERCULES i TITAN	37
Rysunek 7. Schemat badania HERCULES	42
Rysunek 8. Schemat badania TITAN	43
Rysunek 9. Wczesny nawrót/zaostwienie aTTP (≤ 30 dni po zakończeniu PEX) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX.....	63
Rysunek 10. Późny nawrót aTTP (> 30 dni po zakończeniu PEX) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu stosowania KPL/PLC	64

Wykresy

Wykres 1. Terapie stosowane u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019	57
Wykres 2. Terapie stosowane u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie pierwszego epizodu aTTP	58
Wykres 3. Terapie stosowane u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP	59
Wykres 4. Terapie stosowane u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020	60
Wykres 5. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	62
Wykres 6. Poziom liczby płytek krwi w odniesieniu do czasu rozpoczęcia leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020	73
Wykres 7. Odsetek pacjentów bez normalizacji liczby płytek krwi po rozpoczęciu leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020	74
Wykres 8. Poziom stężenia LDH w odniesieniu do czasu rozpoczęcia leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020	76
Wykres 9. Wczesny nawrót/zaostwienie aTTP (≤ 30 dni po zakończeniu PEX) dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX	79
Wykres 10. Zgony w zależności od czasu do rozpoczęcia leczenia KPL	80
Wykres 11. Skumulowany dzienny wskaźnik regeneracji liczby płytek krwi po 1. zabiegu PEX w ciągu 35 dni	84
Wykres 12. Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019	90
Wykres 13. Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie pierwszego epizodu aTTP	91
Wykres 14. Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP	92
Wykres 15. Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020	94
Wykres 16. Zależność AUC dla KPL od wieku pacjentów przy zastosowaniu stałej dawki KPL	97
Wykres 17. Zależność AUC dla KPL od wieku pacjentów przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała	97
Wykres 18. Stężenie KPL w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała	98
Wykres 19. Zależność AUC dla KPL od masy ciała pacjenta przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała	99
Wykres 20. Mediana stężenia vWF:Ag w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała	99
Wykres 21. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (potwierdzona normalizacja liczby płytek krwi) w badaniu TITAN [10].....	187

Aneks A. Przeszukanie baz informacji medycznej

A.1. Przeszukanie podstawowe

A.1.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 73.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie podstawowe

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja			
			1.	2.	3.	4.
#1	Cabliwi	3	60	65	80	95
#2	Caplacizumab	52	60	65	79	94
#3	Caplacizumab [Supplementary Concept]	19	26	27	28	31
#4	ALX-0081	58	66	72	86	101
#5	„ALX 0081”	11	11	12	12	12
#6	ALX0081	0	0	12	12	12
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	58	66	72	87	102
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 Filters: Publication date from 2019/10/01	x	12	x	x	x
#9	#7 AND (((("2020/04/01"[Date – Publication] : "3000"[Date – Publication])) OR ("2020/04/01"[Date – Entrez] : "3000"[Date – Entrez])))	x	x	6	x	x
#10	#7 AND (((("2020/06/07"[Date – Publication] : "3000"[Date – Publication])) OR ("2020/06/07"[Date – Entrez] : "3000"[Date – Entrez])))	x	x	x	16	x
#11	#7 AND Filters: from 2020/9/1 -3000/12/12	x	x	x	x	15
Data przeszukania: 30 października 2019 roku						
Data aktualizacji 1.: 2 kwietnia 2020 roku						
Data aktualizacji 2.: 8 czerwca 2020 roku						
Data aktualizacji 3.: 3 września 2020 roku						
Data aktualizacji 4.: 4 grudnia 2020 roku						

Tabela 74.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie podstawowe

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja			
			1.	2.	3.	4.
#1	cabliwi AND [embase]/lim	8	10	12	15	20
#2	caplacizumab AND [embase]/lim	203	228	239	255	289
#3	'caplacizumab'/exp AND [embase]/lim	196	220	231	246	278
#4	'alx-0081' AND [embase]/lim	64	64	64	67	67

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja			
			1.	2.	3.	4.
#5	'alx 0081' AND [embase]/lim	64	64	64	67	67
#6	alx0081 AND [embase]/lim	0	0	18	19	19
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	211	236	247	263	297
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [1-10-2019]/sd	x	33	x	x	x
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [1-4-2020]/sd	x	x	10	x	x
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [7-6-2020]/sd	x	x	x	15	x
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [1-9-2020]/sd	x	x	x	x	35
Data przeszukania: 30 października 2019 roku						
Data aktualizacji 1.: 2 kwietnia 2020 roku						
Data aktualizacji 2.: 8 czerwca 2020 roku						
Data aktualizacji 3.: 3 września 2020 roku						
Data aktualizacji 4.: 4 grudnia 2020 roku						

Tabela 75.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane* - przeszukanie podstawowe

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja			
			1.	2.	3.	4.
#1	Cablivi	0	0	0	0	0
#2	Caplacizumab	34	45	48	52	53
#3	ALX-0081	6	6	6	6	6
#4	„ALX 0081”	6	6	6	6	6
#5	ALX0081	0	0	0	0	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	39	50	53	57	58
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Oct 2019 to present	x	12	x	x	x
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present	x	x	3	x	x
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present	x	x	x	4	x
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Sep 2020 to present	x	x	x	x	1
Data przeszukania: 30 października 2019 roku						
Data aktualizacji 1.: 2 kwietnia 2020 roku						
Data aktualizacji 2.: 8 czerwca 2020 roku						
Data aktualizacji 3.: 3 września 2020 roku						
Data aktualizacji 4.: 4 grudnia 2020 roku						

* Brak wyników dla zapytania MeSH: „caplacizumab”, dlatego nie ujęto tego zapytania w tabeli.

A.1.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 76.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukiwanie podstawowe

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
PTHIT – Polskie Towarzystwo Hematologów oraz Transfuzjologów (http://www.pthit.pl/)	Kaplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
NHF – National Hemophilia Foundation (https://www.hemophilia.org/)	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
WFH – World Federation of Hemophilia (https://www.wfh.org/)	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis (https://www.isth.org/)	Caplacizumab Cablivi	1 (0) 0 (0)	04.12.2020
ISEH – International Society for Experimental Hematology (https://www.iseh.org/)	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
ASH – The American Society of Hematology (http://www.hematology.org/)	Caplacizumab Cablivi	39 (0) 3 (0)	04.12.2020
CHS – Canadian Hematology Society (http://canadianhematologysociety.org/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	04.12.2020
PDSA – Platelet Disorder Support Association (https://www.pdsa.org/)	Caplacizumab Cablivi	2 (0) 2 (0)	04.12.2020
EHA – European Haematology Association (https://ehaweb.org/; https://ehaweb.org/education/learning-center/)	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
BSH – British Society for Haematology (https://b-s-h.org.uk/)	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
ASN – American Society of Nephrology (https://www.asn-online.org/)	Caplacizumab Cablivi	2 (0) 0 (0)	04.12.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Caplacizumab Cablivi	3 (1) 0 (0)	04.12.2020
FDA https://www.fda.gov/	Caplacizumab Cablivi	19 (2) 20 (2)*	04.12.2020
EMA https://www.ema.europa.eu/	Caplacizumab Cablivi	29 (1) 10 (1)*	04.12.2020
clinicaltrials.gov	Caplacizumab Cablivi	6 (2)** 0 (0)	04.12.2020
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Caplacizumab Cablivi	3 (2) 0 (0)	04.12.2020
Rejestr badań WHO http://apps.who.int/trialsearch/	Caplacizumab Cablivi	7 (2)** 0 (0)	04.12.2020
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów innych leków			
Sanofi (https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-a)	Caplacizumab Cablivi	10 (0) 10 (0)	04.12.2020

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Ablynx (https://www.ablynx.com/rd-portfolio/clinical-trials/)	Caplacizumab Cabliwi	5 (0) 1 (0)	04.12.2020

* Te same raporty zostały odnalezione w przeszukaniu dla słowa kluczowego: Caplacizumab.

** 1 pozycja została odnaleziona wcześniej ramach przeszukania baz.

A.1.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 77.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie podstawowe

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Abdelghany 2016	Inne	List edytorski	Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Abdelghany, Mazin T; Baggett, Meridale V	N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2497. Doi: 10.1056/NEJMc1603180
2.	Blair 2019	Metodyka	Praca poglądowa	Caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a profile of its use	Blair H.A.; Lyseng-Williamson K.A.	Drugs and Therapy Perspectives. 2019;35:263-270
3.	Blair 2019	Inne	Korekta do pracy poglądowej	Correction to: Caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a profile of its use (Drugs & Therapy Perspectives, (2019), 35, 6, (263-270), 10.1007/s40267-019-00632-w)	Blair H.A.; Lyseng-Williamson K.A.	Drugs and Therapy Perspectives. 2019;35:459
4.	Callewaert 2015	Punkty końcowe	Analiza dotycząca korelacji pomiędzy poziomem aktywności ADAMTS13 a ryzykiem wystąpienia nawrotu w badaniu TITAN nie zawierająca wyników będących przedmiotem analizy	The predictive value of ADAMTS13 activity for treatment monitoring of patients with acquired TTP: data from the phase II TITAN trial with caplacizumab	Callewaert F; Ulrichs H; Kremer Hovinga JA; De Swert K; Tersago D	Journal of thrombosis and haemostasis.. 2015;13:234-235
5.	Callewaert 2019	Inne	Analiza łączna badań TITAN i HERCULES, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Integrated safety results from the phase II and phase III studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Callewaert F.; Strebel J.A.K.H.	Swiss Medical Weekly. 2019;149:32S
6.	Callewaert 2019	Inne	Analiza łączna badań TITAN i HERCULES, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Integrated efficacy results from the phase II and phase III studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Callewaert F.; Strebel J.A.K.H.	Swiss Medical Weekly. 2019;149:28S
7.	Chander 2019	Metodyka	Opis przypadku	Caplacizumab Therapy without Plasma Exchange for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Chander, Deepak P; Loch, Michelle M; Cataland, Spero R; George, James N	N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):92-94. Doi: 10.1056/NEJMc1905426

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
8.	Duggan 2018	Metodyka	Praca pogładowa	Caplacizumab: First Global Approval	Duggan, Sean	Drugs. 2018 Oct;78(15):1639-1642. Doi: 10.1007/s40265-018-0989-0
9.	Duggan 2018	Inne	Korekta do pracy pogładowej	Correction to: Caplacizumab: First Global Approval	Duggan, Sean	Drugs. 2018 Dec;78(18):1955. Doi: 10.1007/s40265-018-1031-2
10.	Elverdi 2019	Metodyka	Praca pogładowa	Caplacizumab as an emerging treatment option for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Elverdi, Tugrul; Eskazan, Ahmet Emre	Drug Des Devel Ther. 2019 Apr 17;13:1251-1258. Doi: 10.2147/DDDT.S134470. eCollection 2019
11.	Estcourt 2019	Inne	Opracowanie wtórne badania HERCULES	Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (HERCULES trial)	Estcourt, L J	Transfus Med. 2019 Jun;29(3):146-148. Doi: 10.1111/tme.12615
12.	Holz 2012	Metodyka	Praca pogładowa	The TITAN trial – Assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Holz J.-B.	Transfusion and Apheresis Science. 2012;46:343-346
13.	Hovinga 2019	Inne	Analiza łączna badań TITAN i HERCULES, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Integrated safety results from the Phase II and Phase III studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Hovinga J.A.K.; Knoebl P.; Scully M.; Cataland S.; Peyvandi F.; Coppo P.; Metjian A.; De La Rubia J.; Pavenski K.; Minkue J.	Swiss Medical Weekly. 2019;149:28S
14.	Hovinga 2019	Inne	Analiza łączna badań TITAN i HERCULES, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Integrated efficacy results from the Phase II and Phase III studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Hovinga J.A.K.; Peyvandi F.; Cataland S.; Scully M.; Coppo P.; Knoebl P.; Metjian A.; De La Rubia J.; Pavenski K.; Minkue J.	Swiss Medical Weekly. 2019;149:2S-3S
15.	Knöbl 2018	Metodyka	Analiza łączna badań I, II i III fazy (w tym TITAN i HERCULES) oceniających bezpieczeństwo kaplacyzumabu w terapii aTTP	Integrated safety results from the phase II and phase III studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Knöbl P.; Scully M.; Cataland S.R.; Peyvandi F.; Coppo P.; Hovinga J.A.K.; Metjian A.; De La Rubia J.; Pavenski K.; Minkue J.; Callewaert F.; De Winter H.	Blood. 2018;132
16.	Knöbl 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	HERCULES a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Knöbl P.; Scully M.; Cataland S.; Peyvandi F.; Coppo P.; Kremer Hovinga J.; Metjian A.; De La Rubia J.; Pavenski K.; Callewaert F.; et al.	Oncology research and treatment. 2018;41:129-130

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
17.	Lammle 2016	Metodyka	Praca poglądowa	Thrombotic microangiopathy: Caplacizumab accelerates resolution of acute acquired TTP	Lammle, Bernhard	Nat Rev Nephrol. 2016 May;12(5):259-60. Doi: 10.1038/nrmeph.2016.47. Epub 2016 Apr 4
18.	Neuhann 2019	Metodyka/Inne	Praca poglądowa opublikowana w j.niemieckim	Caplacizumab – a new concomitant therapy of TTP	Neuhann J.M.; Gäckler A.	Nephrologe. 2019;14:55-58
19.	Olson 2019	Inne	List edytorski	Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Olson, Sven R; Samuelson-Bannow, Bethany T	N Engl J Med. 2019 May 2;380(18):e32. Doi: 10.1056/NEJMc1902336
20.	Özcan 2019	Metodyka/Inne	Opracowanie wtórne badania HERCULES opublikowane w j.niemieckim	Caplacizumab for the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP)	Özcan F.	Nephrologe. 2019
21.	Peyvandi 2011	Inne	Wstępne wyniki badania TITAN (5 pacjentów)	First results of the Phase II TITAN trial: Anti-von Willebrand factor nanobody as adjunctive treatment for patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Peyvandi F.; Breems D.A.; Knoebl P.; De Man C.; Wu K.L.; Lyssens C.; Holz J.-B.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:720-721
22.	Peyvandi 2014	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania TITAN	Caplacizumab, anti-VWF nanobody potentially changing the treatment paradigm in thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of the titan trial	Peyvandi F.; DUBY C.	Blood. 2014;124:
23.	Peyvandi 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Treatment of acquired TTP with the anti-VWF nanobody, caplacizumab, results in a significant reduction in healthcare resource utilization-data from the phase III 135esmopre trial	Peyvandi F; Scully M; Cataland S; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga J; Metjian A; De La Rubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	Haematologica. 2018;103:S87-
24.	Peyvandi 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Treatment of acquired TTP with the anti-VWF nanobody, caplacizumab, results in A significant reduction in healthcare resource utilization-data from the phase III 135esmopre trial-the 135esmopre investigators	Peyvandi F; Zeldin RK	Blood transfusion. 2018;16:s515-

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
25.	Peyvandi 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ATTP)	Peyvandi F; Scully M; Cataland S; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga J; Metjian A; De La Rubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	Haematologica. 2018;103:S31-
26.	Peyvandi 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ATTP)-the 136esmopre investigators	Peyvandi F; Zeldin RK	Blood transfusion. 2018;16:s440-
27.	Peyvandi 2019	Inne	Analiza łączna badań TITAN i HERCULES, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Integrated efficacy results from the Phase II and Phase III Studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Peyvandi F.; Cataland S.; Scully M.; Coppo P.; Knoebl P.; Kremer Hovinga J.A.; Metjian A.; De La Rubia J.; Pavenski K.; Minkue J.; Callewaert F.; De Winter H.	Italian Journal of Medicine. 2019;13:9
28.	Provot 2019	Inne	Badanie obserwacyjne dotyczące leczenia kaplacizumabem pacjentów z aTTP opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu w j.francuskim	PTT acquis : premières données de vie réelle du traitement par caplacizumab de la 136esmop française suivie par le Centre national de 136esmopres (CNR-MAT)	Provot F.; Maury E.; Augusto J.F.; Halimi J.M.; Barbet C.; Malot S.; Haeck M.; Coppo P.	Nephrologie et Therapeutique. 2019;15:277
29.	Scully 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura-results of the phase 3 hercules study	Scully M; Cataland S; Peyvandi F; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga JA; Metjian A; De La Rubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	British journal of haematology. 2018;181:18
30.	Scully 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Scully M; Cataland SR; Peyvandi F; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga JA; Metjian A; De La Rubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	Blood. 2017;130:
31.	Scully 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Treatment of acquired ttp with the anti-VWF nanobody, caplacizumab, results in a significant reduction in healthcare resource utilization-data from the phase III 136esmopre trial	Scully M; Cataland S; Peyvandi F; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga JA; Metjian A; De laRubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2018;2:311-

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
32.	Scully 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 HERCULES Study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.	Scully, M; Cataland, S; Peyvandi, F; Coppo, P; Knoebl, P; Kremer Hovinga, J; Metjian, A; De La Rubia, J; Pavenski, K; Callewaert, F; et al.	Intensive Care Medicine Experimental 2018; 6 (Suppl 2): 40 (p. 524). DOI:10.1186/s40635-018-0201-6
33.	Scully 2020	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji włączonej do badania HERCULES - Scully 2020 [48]	Outcomes of patients with worsening acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ttp) despite daily therapeutic plasma exchange (TPE) in the phase 3 hercules trial	Scully, M.; De La Rubia, J.; Peyvandi, F.; Cataland, S.; Coppo, P.; Kremer Hovinga, J.A.; Knoebl, P.; Pavenski, K.; Callewaert, F.; Minkue Mi Edou, J.; De Passos Sousa, R.T	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2020; 4 (SUPPL 1):699-700. DOI:10.1002/rth2.12393
34.	Scully 2019	Inne	List edytorski	Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Reply	Scully, Marie; Minkue Mi Edou, Jessica; Callewaert, Filip	N Engl J Med. 2019 May 2;380(18):e32. Doi: 10.1056/NEJMc1902336
35.	Yang 2019	Inne	List edytorski	Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Yang, Zhao; McCaw, Zachary R; Yin, Guosheng	N Engl J Med. 2019 May 2;380(18):e32. Doi: 10.1056/NEJMc1902336

A.2. Przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży

A.2.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 78.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	
			1.	2.
#1	Cabliivi	77	80	95
#2	Caplacizumab	77	79	94
#3	Caplacizumab [Supplementary Concept]	28	28	31
#4	ALX-0081	84	86	101
#5	„ALX 0081”	12	12	12
#6	ALX0081	12	12	12
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	84	87	102
#8	#7 AND (((("2020/06/07"[Date – Publication] : "3000"[Date – Publication])) OR ("2020/06/07"[Date – Entrez] : "3000"[Date – Entrez])))	x	16	x
#9	#7 AND Filters: from 2020/9/1 -3000/12/12	x	x	15
Data przeszukania: 12 sierpnia 2020 roku				
Data aktualizacji 1.: 3 września 2020 roku				
Data aktualizacji 2.: 4 grudnia 2020 roku				

Tabela 79.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	
			1.	2.
#1	cabliivi AND [embase]/lim	15	15	20
#2	caplacizumab AND [embase]/lim	254	255	289
#3	'caplacizumab'/exp AND [embase]/lim	245	246	278
#4	'alx-0081' AND [embase]/lim	67	67	67
#5	'alx 0081' AND [embase]/lim	67	67	67
#6	alx0081 AND [embase]/lim	19	19	19
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	262	263	297
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [7-6-2020]/sd	x	15	x
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [1-9-2020]/sd	x	x	35
Data przeszukania: 12 sierpnia 2020 roku				
Data aktualizacji 1.: 3 września 2020 roku				
Data aktualizacji 2.: 4 grudnia 2020 roku				

Tabela 80.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane* - przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	
			1.	2.
#1	Cabliwi	0	0	0
#2	Caplacizumab	51	52	53
#3	ALX-0081	6	6	6
#4	„ALX 0081”	6	6	6
#5	ALX0081	0	0	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	56	57	58
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present	x	4	x
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Sep 2020 to present	x	x	1
Data przeszukania: 12 sierpnia 2020 roku				
Data aktualizacji 1.: 3 września 2020 roku				
Data aktualizacji 2.: 4 grudnia 2020 roku				

* Brak wyników dla zapytania MeSH: „caplacizumab”, dlatego nie ujęto tego zapytania w tabeli.

A.2.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 81.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
PTHIT – Polskie Towarzystwo Hematologów oraz Transfuzjologów (http://www.pthit.pl)	Kaplacizumab Cabliwi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
NHF – National Hemophilia Foundation (https://www.hemophilia.org)	Caplacizumab Cabliwi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
WFH – World Federation of Hemophilia (https://www.wfh.org/)	Caplacizumab Cabliwi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis (https://www.isth.org/)	Caplacizumab Cabliwi	1 (0) 0 (0)	04.12.2020
ISEH – International Society for Experimental Hematology (https://www.iseh.org/)	Caplacizumab Cabliwi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
ASH – The American Society of Hematology (http://www.hematology.org/)	Caplacizumab Cabliwi	39 (0) 3 (0)	04.12.2020
CHS – Canadian Hematology Society (http://canadianhematologysociety.org/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	04.12.2020
PDSA – Platelet Disorder Support Association (https://www.pdsa.org/)	Caplacizumab Cabliwi	2 (0) 2 (0)	04.12.2020

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
EHA – European Haematology Association (https://ehaweb.org/ ; https://ehaweb.org/education/learning-center/)	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
BSH – British Society for Haematology (https://b-s-h.org.uk/)	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
ASN – American Society of Nephrology (https://www.asn-online.org/)	Caplacizumab Cablivi	2 (0) 0 (0)	04.12.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Caplacizumab Cablivi	3 (0) 0 (0)	04.12.2020
FDA https://www.fda.gov/	Caplacizumab Cablivi	19 (0) 20 (0)	04.12.2020
EMA https://www.ema.europa.eu/	Caplacizumab Cablivi	29 (0) 10 (0)	04.12.2020
clinicaltrials.gov	Caplacizumab Cablivi	6 (0) 0 (0)	04.12.2020
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Caplacizumab Cablivi	3 (0) 0 (0)	04.12.2020
Rejestr badań WHO http://apps.who.int/trialsearch/	Caplacizumab Cablivi	7 (0) 0 (0)	04.12.2020
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów innych leków			
Sanofi (https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-a)	Caplacizumab Cablivi	10 (0) 10 (0)	04.12.2020
Ablynx (https://www.ablynx.com/rd-portfolio/clinical-trials/)	Caplacizumab Cablivi	5 (0) 1 (0)	04.12.2020

A.2.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 82.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie uzupełniające w populacji dzieci i młodzieży

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Bowyer 2019	Metodyka	Analiza farmakokinetyczna	The effect of anti-von Willebrand factor immunoglobulin on assays of von Willebrand factor: A case report	Bowyer A.; Brown P.; Hopkins B.; Lowe A.; Kitchen S.; Van Veen J.; Mensah P.; Maclean R.	Haemophilia. 2019;25:48-49
2.	Chung 2020	Populacja	Przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii KPL i rawulizumabu w leczeniu TMA zawierający wyniki dla populacji pacjentów >18 lat z aTTP leczoną KPL	New Therapeutic Targets and Treatment Options for Thrombotic Microangiopathy: Caplacizumab and Ravulizumab.	Chung, Clement	Ann Pharmacother. 2020 Jul 25;1060028020941852. Doi: 10.1177/1060028020941852.
3.	Goranta 2020	Populacja	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat z aTTP leczoną KPL	Severe primary refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in the post plasma exchange (PEX) and rituximab era.	Goranta, Sowmya; Deliwala, Smit S; Haykal, Tarek; Bachuwa, Ghassan	BMJ Case Rep. 2020 Jun 11;13(6):e234091. Doi: 10.1136/bcr-2019-234091.
4.	Khan 2020	Populacja	Opis przypadku dotyczący pacjentki w wieku >18 lat z aTTP leczoną KPL	Caplacizumab treatment for acquired refractory thrombotic thrombocytopenic purpura.	Khan, Sundas; Landry, Kara; Umyarova, Elvira	Br J Haematol. 2020 Aug 1. Doi: 10.1111/bjh.16977.
5.	Sargentini 2019	Metodyka	Analiza dotycząca modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego	Caplacizumab model-based dosing recommendations in pediatric patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Sargentini L; Hansson E; Bergstrand M; Callewaert F; Sousa R	Hemasphere. 2019;3:1007-
6.	Völker 2020	Populacja	Seria przypadków dotycząca 6 pacjentek w wieku >18 lat z aTTP leczoną KPL	Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab.	Völker, Linus A; Brinkkoetter, Paul T; Knöbl, Paul; Krstic, Miroslav; Kaufeld, Jessica; Menne, Jan; Buxhofer-Ausch, Veronika; Miesbach, Wolfgang	J Thromb Haemost. 2020 Aug 5. Doi: 10.1111/jth.15045.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
7.	Völker 2020	Populacja	Retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące pacjentów w wieku >18 lat z aTTP leczoną KPL	Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.	Völker, Linus A; Kaufeld, Jessica; Miesbach, Wolfgang; Brähler, Sebastian; Reinhardt, Martin; Kühne, Lucas; Mühlfeld, Anja; Schreiber, Adrian; Gaedeke, Jens; Tölle, Markus; Jabs, Wolfram J; Özcan, Fedai; Markau, Si ke; Girndt, Matthias; Bauer, Frederic; Westhoff, Timm H; Felten, Helmut; Hausberg, Martin; Brand, Marcus; Gerth, Jens; Bieringer, Markus; Bommer, Martin; Zschiedrich, Stefan; Schneider, Johanna; Elitok, Saban; Gawl k, Alexander; Gäckler, Anja; Kr bben, Andreas; Schwenger, Vedat; Schoenermarck, Ulf; Roeder, Maximilian; Radermacher, Jörg; Bramstedt, Jörn; Morgner, Anke; Herbst, Regina; Harth, Ana; Potthoff, Sebastian A; von Auer, Charis; Wendt, Ralph; Christ, Hildegard; Brinkkoetter, Paul T; Menne, Jan	Blood Adv. 2020 Jul 14;4(13):3085-3092. Doi: 10.1182/bloodadvances.2020001973.
8.	Völker 2020	Populacja	Retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące pacjentów w wieku >18 lat z aTTP leczoną KPL	ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP.	Völker, Linus A; Kaufeld, Jessica; Miesbach, Wolfgang; Brähler, Sebastian; Reinhardt, Martin; Kühne, Lucas; Mühlfeld, Anja; Schreiber, Adrian; Gaedeke, Jens; Tölle, Markus; Jabs, Wolfram J; Özcan, Fedai; Markau, Si ke; Girndt, Matthias; Bauer, Frederic; Westhoff, Timm H; Felten, Helmut; Hausberg, Martin; Brand, Marcus; Gerth, Jens; Bieringer, Markus; Bommer, Martin; Zschiedrich, Stefan; Schneider, Johanna; Elitok, Saban; Gawl k, Alexander; Gäckler, Anja; Kr bben, Andreas; Schwenger, Vedat; Schoenermarck, Ulf; Roeder, Maximilian; Radermacher, Jörg; Bramstedt, Jörn; Morgner, Anke; Herbst, Regina; Harth, Ana; Potthoff, Sebastian A; von Auer, Charis; Wendt, Ralph; Christ, Hildegard; Brinkkoetter, Paul T; Menne, Jan	Blood Adv. 2020 Jul 14;4(13):3093-3101. Doi: 10.1182/bloodadvances.2020001987.

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

B.1. Charakterystyka badania HERCULES

HERCULES			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone)			
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo KPL w skojarzeniu z SoC w porównaniu z PLC dodanym do SoC u pacjentów z epizodem aTTP			
Kryteria włączenia			
1) Wiek ≥ 18 lat ^a ; 2) Kliniczna diagnoza aTTP (pierwszy lub kolejny epizod) w oparciu o obraz kliniczny (małopłytkowość oraz udowodniona badaniem mikroskopowym fragmentacja czerwonych krwinek – np. obecność schistocytów); 3) Wymagane rozpoczęcie codziennych PEX i otrzymanie 1 PEX ^b przed randomizacją; 4) W przypadku kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciąży oraz zgoda na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji od momentu badań przesiewowych do czasu przynajmniej 2 mies. od przyjęcia ostatniej dawki leczenia; 5) Zgoda na udział w badaniu.			
Kryteria wykluczenia			
1) Liczba płytek krwi/mm ³ $\geq 100\ 000^g$; 2) Stężenie kreatyniny >200 $\mu\text{mol/l}$ w przypadku pacjentów, u których liczba płytek krwi/mm ³ $>30\ 000^g$ (w celu wykluczenia możliwych przypadków aHUS); 3) Znana inna przyczyna na małopłytkowości, wliczając w to, ale nie ograniczając do: a) kliniczne objawy infekcji jelitowej E.coli 0157 lub pokrewnego organizmu, b) aHUS, c) mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych, szpiku kostnego lub organu, d) znana lub podejrzewana posocznica, diagnoza DIC (rozsiarne krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i>) 4) cTTP (wrodzona TTP) znana w momencie włączenia do badania; 5) Ciążą lub karmienie piersią; 6) Klinicznie istotne aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia (z wykluczeniem małopłytkowości); 7) Znane, przewlekłe stosowane leczenie antykoagulantami, które nie może być zatrzymane (przerwane) z zachowaniem bezpieczeństwa, wliczając w to, ale nie ograniczając do: antagonisty witaminy K, heparyna lub heparyna drobnocząsteczkowa, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inne; 8) Nadciśnienie tętnicze złośliwe; 9) Stan kliniczny inny niż związany z aTTP z przewidywaną długością życia <6 mies. np. nieuleczalny nowotwór złośliwy; 10) Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub składniki pomocnicze badanego leku; 11) Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania; 12) Pacjenci, którzy w opinii badacza zostali uznani za nieodpowiednich kandydatów do włączenia do badania, niezależnie od przyczyny; 13) Pacjenci uprzednio włączeni do badania klinicznego oceniającego kaplacyzumab, którzy otrzymali kaplacyzumab lub w przypadku których przypisane ramie nie jest znane.			
POPULACJA	KPL + SoC	PLC + SoC	
Liczebność grup	72	73	
Wiek w latach: średnia (zakres)	45 (18–77)	47 (21–79)	
Płeć (% kobiet)	68%	70%	
Rasa biała – w ocenie badacza (%)	65%	68%	
BMI – masa ciała [kg]/ wysokość [m²]: średnia (zakres)	30 (18–53)	30 (19–59)	
Epizod aTTP (%)^c	Pierwszy	67%	47%
	Kolejny	33%	53%
Liczba płytek krwi/mm³: mediana (zakres)^{d,e}	24 000 (3 000–119 000)	25 000 (9 000–133 000)	
Stężenie LDH [U/l]: mediana (zakres)^e	449 (120–2 525)	403 (151–3 343)	
Stężenie troponiny sercowej I [$\mu\text{g/l}$]: mediana (zakres)^e	0,09 (0,01–75,96)	0,07 (0,01–7,28)	
Stężenie kreatyniny w surowicy [$\mu\text{mol/l}$]: mediana (zakres)^e	77 (35–717)	82 (52–482)	

HERCULES			
	Średnia (SE) [%]	8,37 (2,34)*	7,81 (2,40)*
Aktywność ADAMTS13^{ef}	<10% (%)	81%	89%
	≥10% (%)	18%	10%
	Brak danych (%)	<1%	<1%
Miano inhibitora ADAMTS13 [BU/ml] (%)		W badaniu HERCULES nie badano miana inhibitora ADAMTS13	
Brak możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP (aktywność ADAMTS13 ≥10%, brak TTP w historii, brak innych dostępnych informacji)		6%**g	4%**g
Wynik w skali GCS – miara zajęcia układu nerwowego, zakres skali: 3–15, niższy wynik oznacza gorszy status mentalny (%)	≤12	8%	7%
	13–15	90%	92%
	Brak danych	<1%	<1%
Odsetek pacjentów, którzy przebyli jeden zabieg PEX przed randomizacją (%)		100%	100%
INTERWENCJA			
KPL + SoC (PEX+immunosupresja)		PLC + SoC (PEX+immunosupresja)	
<ul style="list-style-type: none"> • KPL: pierwsze podanie: dożylnie 10 mg przed rozpoczęciem pierwszej PEX po randomizacji; kolejne podania: podskórnie 10 mg raz dziennie przez okres codziennych PEX oraz 30 ±28 dni po zakończeniu codziennych PEX • PEX: codziennie, 1–1,5 objętości osocza, do czasu normalizacji płytek krwi + 2 dni • GKS: (metylo)prednizon lub (metylo)prednizolon doustnie w dawce ≥1 mg/kg mc./dzień przez okres codziennych PEX i przez 1 tydz. Po zakończeniu codziennych PEX (następnie stopniowa redukcja GKS zgodnie z decyzją badacza) • Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką 		<ul style="list-style-type: none"> • PLC: pierwsze podanie: dożylnie przed rozpoczęciem pierwszej PEX po randomizacji; kolejne podania: podskórnie raz dziennie przez okres codziennych PEX oraz 30 ±28 dni po zakończeniu codziennych PEX • PEX: codziennie, 1–1,5 objętości osocza, do czasu normalizacji płytek krwi + 2 dni • GKS: (metylo)prednizon lub (metylo)prednizolon doustnie w dawce ≥1 mg/kg mc./dzień przez okres codziennych PEX i przez 1 tydz. Po zakończeniu codziennych PEX (następnie stopniowa redukcja GKS zgodnie z decyzją badacza) • Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką 	
Schemat stosowany w ramach SoC (%) – podwójnie zaślepią faza badania (BD)			
	Stosowana terapia:	KPL + SoC	PLC + SoC
	GKS	96%	97%
	Ogółem	39%	48%
RTX	I linia leczenia, od 3. Dnia badania	12%	22%
	W trakcie codziennych PEX, po 3. Dniu badania	4%	10%
	Po zakończeniu codziennych PEX	15%	8%
	W trakcie codziennych PEX u pacjentów z zaostrzeniami	0%	1%
	Po zakończeniu codziennych PEX u pacjentów z zaostrzeniami	0%	3%
	W trakcie FU	7%	4%
	Mykofenolan mofetylu	8%	0%
	Hydroksychlorochina	3%	1%
	Bortezomib	3%	0%
	Cyklofosfamid	1%	1%
	Cyklosporyna	1%	1%

HERCULES			
	Ogółem	3%	8%
Inne	SPL	Przed rozpoczęciem badania	0%
		W trakcie trwania badania	3%
		Immunoglobuliny (wlew)	6%
		Immunoadsorpcja	1%
Schemat stosowany w ramach SoC (%) – otwarta faza badania (OL)			
	GKS	26/28 (93%)***	
	GKS + RTX w trakcie codziennych PEX	11/28 (39%)***	
Okres leczenia			
Cykl leczenia KPL/PLC obejmował 3 etapy:			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 etap leczenia (obowiązkowy): KPL/PLC stosowane codziennie przez okres codziennych PEX, • 2 etap leczenia (obowiązkowy): KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX, • 3 etap leczenia (opcjonalny): KPL/PLC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP, takimi jak trwale obecny był ciężki niedobór ADAMTS13 (aktywność <10%), a także inne oznaki i objawy stałej aktywności choroby podstawowej (np. obecność inhibitora anty-ADAMTS13 jeżeli jest sprawdzana rutynowo zgodnie z lokalnymi praktykami). 			
W przypadku 1. Wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP lub 1. Późnego nawrotu aTTP (każde z nich musiało mieć miejsce w trakcie stosowania KPL/PLC) dopuszczano możliwość rozpoczęcia nowego cyklu leczenia KPL w ramach otwartej fazy badania (OL, ang. <i>open-label</i>) niezależnie od przypisanego wcześniej schematu leczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: ekspozycja na KPL: mediana (zakres): 35 dni (1–65) 	<ul style="list-style-type: none"> • PLC + SoC: ekspozycja na PLC: mediana (zakres): 23 dni (2–66) 	Krótsza mediana ekspozycji na PLC w ramieniu PLC + SoC w porównaniu z medianą ekspozycji na KPL w grupie KPL + SoC prawdopodobnie spowodowana była przez <i>cross-over</i> (z PLC + SoC na KPL + SoC)	
Okres obserwacji			
Na okres obserwacji składał się:			
<ul style="list-style-type: none"> • okres leczenia, złożony z dwóch lub trzech etapów (1. Etap + 2. Etap ±3 etap) oraz z możliwości rozpoczęcia nowego cyklu KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL, ang. <i>open-label</i>) w przypadku 1. Wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP lub 1. Późnego nawrotu aTTP, które miały miejsce w trakcie stosowania KPL/PLC) • oraz po zakończeniu okresu trwania leczenia 1-miesięczny FU (ang. <i>follow-up</i>) 			
KPL + SoC	PLC + SoC		
<ul style="list-style-type: none"> • Etap 1.: Okres leczenia codziennymi PEX (w tym okres OL): średnia (zakres): 5,8 (1–35) dni • Etap 2±3.: Okres leczenia KPL po zakończeniu PEX: 30 dni ±28 dni • FU:1 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> • Etap 1.: Okres leczenia codziennymi PEX (w tym okres OL): średnia (zakres): 9,4 (3–46) dni • Etap 2±3.: Okres leczenia PLC po zakończeniu PEX: 30 dni ±28 dni • FU:1 mies. 		
Kointerwencje	Niedozwolone było stosowanie desmopresyny. Zalecane było także unkanie leczenia związanego ze zwiększonym ryzykiem wystąpieniem epizodu aTTP, wliczając w to, ale nie ograniczając do: klopidogrel, tyklopidyna, inne.		
Cross-over pacjentów	W przypadku 1. Wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP lub 1. Późnego nawrotu aTTP (każde z nich musiało mieć miejsce w trakcie stosowania KPL/PLC) dopuszczano możliwość rozpoczęcia nowego cyklu leczenia KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL) niezależnie od przypisanego wcześniej schematu leczenia. Opcja ta dotyczyła wyłącznie 1. Nawrotu choroby w trakcie stosowania KPL/PLC. W przypadku nawrotów choroby, które miały miejsce w trakcie FU (tj. po zakończeniu leczenia KPL/PLC) nie dopuszczano możliwości stosowania KPL (pacjent otrzymywał SoC).		
	KPL + SoC → ponowne objawy aTTP w trakcie trwania terapii → KPL + SoC (OL): 2/72 (3%) PLC + SoC → ponowne objawy aTTP w trakcie trwania terapii → KPL + SoC (OL, <i>cross-over</i>): 26/73 (36%)		

HERCULES

Uwagi

- W przypadku wystąpienia nawrotu w trakcie 1-miesięcznego okresu FU pacjenci otrzymywali SoC, bez możliwości ponownego rozpoczynania leczenia KPL lub PLC.
- Po zakończeniu badania pacjenci włączani byli do badania post-HERCULES, w ramach którego w przypadku wystąpienia nawrotu choroby mogli otrzymywać KPL + SoC. Badanie jest w toku, brak opublikowanych wyników.

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I° punkt końcowy	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150 000/\text{mm}^3$) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stopień zajęcia układu nerwowego – wynik w skali GCS (≤ 12 vs 13–15)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	TAK (pacjent, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki)
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KPL/PLC)
Utrata z badania n (%)	<p>Pacjenci, którzy nie rozpoczęli przypisanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: 1/72 (1%) • PLC + SoC: 0/73 (0%) <p>Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL/PLC (zaprzestali terapii (w ramach fazy DB lub OL) i/lub nie odbyli wizyty kontrolnej na zakończenie okresu obserwacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: 13/72 (18%) • PLC + SoC: 23/73 (32%) <p>Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL/PLC (zaprzestali terapii (w ramach fazy DB) i/lub nie odbyli wizyty kontrolnej na zakończenie okresu obserwacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: 12/72 (17%) • PLC + SoC: 16/73 (22%) <p>Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL (zaprzestali terapii (w ramach fazy OL) i/lub nie odbyli wizyty kontrolnej na zakończenie okresu obserwacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: 8/28 (71%)

HERCULES

Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<p>TAK, Pacjenci, którzy nie rozpoczęli przypisanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: 1/72 (1%), w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ wycofania zgody przez pacjenta 1/72 (1%) <p>Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu (zaprzestali terapii (w ramach fazy DB lub OL) i/lub nie odbyli wizyty kontrolnej na zakończenie okresu obserwacji, w tym pacjenci, którzy nie rozpoczęli przypisanego leczenia)*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: 14/72 (19%), w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ AE: 6/72 (8%) ○ wycofanie zgody przez pacjenta: 4/72 (6%) ○ zgon: 1/72 (1%) ○ decyzja lekarza: 2/72 (3%) ○ inne powody: 1/72 (1%) • PLC + SoC: 23/73 (32%), w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ AE: 5/73 (7%) ○ utrata z okresu obserwacji: 1/73 (1%) ○ niestosowanie się do zaleceń odnośnie do stosowania terapii (<i>non-compliance</i>): 1/73 (1%) ○ wycofanie zgody przez pacjenta: 5/73 (7%) ○ wycofanie zgody przez osobę upoważnioną: 1/73 (1%) ○ zgon: 3/73 (4%) ○ decyzja lekarza: 4/73 (6%) ○ inne powody: 3/73 (4%) 												
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	<table border="1"> <tr> <td>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</td> <td>Pewne zastrzeżenia</td> </tr> <tr> <td>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU</td> <td>Pewne zastrzeżenia</td> </tr> </table>	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia												
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie												
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie												
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie												
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie												
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia												
Sponsor badania	Ablynx												
Parametry podlegające ocenie w badaniu****	<ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni, • nawrót aTTP ogółem (w tym: wczesny nawrót/zaostrożenie: ≤ 30 dni od zakończenia codziennej PEX, późny nawrót: >30 dni od zakończenia codziennej PEX), • oporna aTTP (brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia PEX oraz poziom LDH $>$ górnej granicy normy), • czas do normalizacji 3 markerów uszkodzenia narządów (LDH, troponiny sercowej I, kreatyniny w surowicy), • liczba dni i objętość przebytych PEX, • liczba dni hospitalizacji i liczba dni na oddziale intensywnej terapii, • śmiertelność, • złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne (ang. <i>major</i>) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe – każde występujące w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia), • zdarzenia sercowo-naczyniowe i neurologiczne związane z aTTP, poważne (ang. <i>major</i>) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, • zaburzenia funkcji poznawczych, • parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, • immunogenność, • bezpieczeństwo terapii <p>W ramach badania przeprowadzono także pomiary aktywności ADAMTS13.</p>												
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane oceniane wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCEA v.4.0) • potencjalne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz ocena powiązania zgonów z aTTP – ocena niezależnej zaślepionej komisji • zaburzenia funkcji poznawczych oceniane zgodnie ze standaryzowaną krótką skalą oceny stanu umysłowego (SMMSE, <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i>) 												

HERCULES

Uwagi i komentarze

- Naruszenia protokołu odnotowano u:
 - 31 pacjentów (43%) w ramieniu KPL + SoC (w tym: nie stosowanie się do zaleceń odnośnie do stosowania terapii (*non-compliance*) u 15 pacjentów (21%), nie spełnienie kryteriów włączenia u 11 pacjentów (15%) – tj. nie spełnienie wymogu przebycia 1 zabiegu PEX przed randomizacją (5 pacjentów), pierwszy zabieg PEX od randomizacji przebyty >24 godz. Od randomizacji (3 pacjentów), brak zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem badania (3 pacjentów))*
 - 33 pacjentów (45%) w ramieniu PLC + SoC (w tym: nie stosowanie się do zaleceń odnośnie do stosowania terapii (*non-compliance*) u 21 pacjentów (29%), nie spełnienie kryteriów włączenia u 10 pacjentów (14%) – tj. nie spełnienie wymogu przebycia 1 zabiegu PEX przed randomizacją (6 pacjentów), pierwszy zabieg PEX od randomizacji przebyty >24 godz. Od randomizacji (2 pacjentów), brak zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem badania (1 pacjent))*

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Besisk 2020. *** Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

**** W badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

aHUS – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical hemolytic uremic syndrome*); FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*); GCS – skala Glasgow (ang. *Glasgow Coma Scale*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

a) Po wprowadzeniu zmian w protokole do badania, w wybranych ośrodkach dopuszczano włączanie do badania dzieci w wieku od ≥ 2 do < 18 lat (badanie otwarte tylko dla populacji pediatrycznej w tych ośrodkach, które potwierdziły swoją zdolność do potencjalnej rekrutacji dzieci/młodzieży i gdzie uzyskano zgodę na włączenie do badania osób w wieku od ≥ 2 do < 18 lat.). Ostatecznie do badania włączono wyłącznie pacjentów mających ≥ 18 lat.

b) Na terapię PEX mogły składać się ≥ 2 sesje leczenia w ciągu tego samego dnia, o ile traktowane były jako leczenie bieżącego epizodu aTTP. Dopuszczalny czas od 1 zabiegu PEX przed randomizacją do 1 zabiegu PEX po randomizacji wynosił maksymalnie 24 godz.

c) Różnica pomiędzy ramionami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

d) Wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli liczbę płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$ w momencie włączenia do badania (zgodnie z kryteriami włączenia), z wyjątkiem 1 pacjenta w ramieniu PLC + SoC, który w momencie włączenia do badania miał liczbę płytek krwi równą $100\ 000/\text{mm}^3$, co zostało odnotowane jako naruszenie protokołu.

e) Prawidłowe wartości przyjęte w badaniu: liczba płytek krwi: $150\ 000\text{--}450\ 000/\text{mm}^3$, stężenie LDH: $120\text{--}246\ \text{U/l}$, stężenie troponiny sercowej I: $0\text{--}0,059\ \mu\text{mol/l}$, stężenie kreatyniny w surowicy: $44\text{--}97\ \mu\text{mol/l}$ ($0,5\text{--}1,1\ \text{mg/dl}$) – kobiety, $62\text{--}115\ \mu\text{mol/l}$ ($0,7\text{--}1,3\ \text{mg/dl}$) – mężczyźni, aktywność ADAMTS13: $50\text{--}130\%$.

f) W związku z wymogiem wcześniejszego przeprowadzenia PEX, w niektórych przypadkach wyjściowa aktywność ADAMTS13 była wyższa niż aktywność mierzona lokalnie w momencie przyjęcia pacjenta. Jeżeli była taka możliwość, pozyskano wyniki aktywności ADAMTS13 mierzone lokalnie w momencie przyjęcia pacjenta i zaprezentowano obie wartości (wyjściową i mierzoną lokalnie).

g) Brak możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP dotyczył 4 pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 3 pacjentów w ramieniu PLC + SoC. Uwzględniając fakt, że 1 pacjent w ramieniu KPL + SoC nie rozpoczął przypisanej terapii, odsetek pacjentów u których diagnoza aTTP była niepewna wynosił 5%.

Tabela 83.
Przebieg pacjentów w badaniu HERCULES

Przebieg pacjentów		KPL + SoC	PLC + SoC
		n/N (%)	n/N (%)
Podwójnie zaślepiąca faza badania (DB) – 1. Etap + 2. Etap + 3. (opcjonalny) etap leczenia			
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie		71/72 (99%)	73/73 (100%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia		1/72 (1%) ^a	0/73 (0%)
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie (DB) i odbyli wizytę kontrolną na zakończenie okresu obserwacji (FU)		57/72 (79%)	31/73 (42%)
Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL/PLC (zaprzestali terapii (DB) i/lub nie odbyli wizyty kontrolnej na zakończenie okresu obserwacji (FU))		12/72 (17%)	16/73 (22%)
Pacjenci, którzy wcześniej zaprzestali terapii wśród pacjentów, u których brak było możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP ^b		2/72 (3%) ^{**}	3/73 (4%) ^{**}
Ogółem		20/72 (28%)*	5/73 (7%)*
Pacjenci, którzy przeszli 3. (opcjonalny) etap leczenia	Pacjenci, którzy przeszli 3. (opcjonalny) etap leczenia	2/72 (3%)* ^c	1/73 (1%)* ^c
	Przez 1 tyg.	4/72 (6%)*	0/73 (0%)*
	Przez 2 tyg.	5/72 (7%)*	1/73 (1%)*
	Przez 3 tyg.	9/72 (13%)*	3/73 (4%)*
	Przez 4 tyg.		
Pacjenci, u których wystąpił późny nawrót			
Pacjenci, u których nie było konieczności wdrażania 3. (opcjonalnego) etapu terapii	Pacjenci, którzy nie przeszli 3. (opcjonalnego) etapu leczenia	52/72 (72%)*	68/73 (93%)*
	Pacjenci, u których wystąpił późny nawrót		

Przepływ pacjentów		KPL + SoC	PLC + SoC
		n/N (%)	n/N (%)
Otwarta faza badania (OL) – w obu ramionach stosowano KPL + SoC			
Ogółem		2/72 (3%)	26/73 (36%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	Z powodu 1. Wczesnego nawrotu/zaostżenia (tj. w trakcie 2. Etapu leczenia)	2/72 (3%) ^d	26/73 (36%) ^d
	Z powodu 1. Późnego nawrotu (tj. w trakcie 3. (opcjonalnego) etapu leczenia)	0/72 (0%) ^e	0/73 (0%) ^e
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie (OL) i odbyli wizytę kontrolną na zakończenie okresu obserwacji (FU)		20/28 (71%)	
Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL (zaprzestali terapii (OL) i/lub nie odbyli wizyty kontrolnej na zakończenie okresu obserwacji (FU))		8/28 (29%)	
Ogółem		7/28 (25%) ^{***}	
Pacjenci, którzy przeszli 3. (opcjonalny) etap leczenia	Pacjenci, którzy przeszli 3. (opcjonalny) etap leczenia	Przez 1 tydz. 0/28 (0%) ^{***}	
		Przez 2 tyg. 1/28 (4%) ^{***}	
		Przez 3 tyg. 1/28 (4%) ^{***}	
		Przez 4 tyg. 5/28 (18%) ^{***}	
Pacjenci, u których nie było konieczności wdrażania 3. (opcjonalnego) etapu terapii	Pacjenci, którzy nie przeszli 3. (opcjonalnego) etapu leczenia	21/28 (75%) ^{***}	
Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU)			
Ogółem		6/72 (8%)	0/73 (0%)
Pacjenci, którzy przebyli 3. Etap leczenia (opcjonalny)		██████████	██████████
Pacjenci, u których nie było konieczności wdrażania 3. (opcjonalnego) etapu terapii	Pacjenci, u których wystąpił późny nawrót	██████████	██████████

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018. ██████████ *** Dane pochodzą z publikacji Knoebel 2020.

a) W ramieniu KPL + SoC 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu przed przyjęciem pierwszej dawki KPL.

b) Aktywność ADAMTS13 $\geq 10\%$, brak TTP w historii, brak innych dostępnych informacji.

c) Ponadto 2 pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 1 pacjent w ramieniu PLC + SoC rozpoczęli 3. Etap leczenia, jednak został on zaprzestany przed upływem 1 tyg. (tj. w momencie wizyty kontrolnej w 6 tyg. Potwierdzono wynikiem aktywności ADAMTS13, że pacjent nie musi przechodzić etapu 3. Opcjonalnego).*

d) Wczesny nawrót/zaostżenie w trakcie 2. Etapu leczenia wystąpiło u 3/72 (4%) w grupie KPL + SoC oraz u 28/73 (38%) w grupie PLC + SoC.

e) Późny nawrót w trakcie 3. Etapu leczenia nie wystąpił u żadnego pacjenta w grupie KPL + SoC oraz w grupie PLC + SoC.

B.2. Charakterystyka badania TITAN

TITAN

Wielośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie II fazy w układzie grup równoległych (rekrutacja do badania została zakończona przed planowanym czasem zamknięcia).

Sponsor podjął decyzję o zakończeniu rekrutacji w momencie zrekrutowania 75 pacjentów (planowano zrekrutować 110 pacjentów), z powodu ciągłych wyzwań związanych z rekrutacją (brak szczegółowych przyczyn)

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo KPL w skojarzeniu z SoC w porównaniu z SoC w skojarzeniu z PLC u pacjentów z epizodem aTTP

TITAN

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat^a; 2) Diagnoza TTP^b w oparciu o obraz kliniczny (idiopatyczna TTP lub wtórna TTP); 3) Konieczność przeprowadzania codziennych PEX (dopuszczano 1 sesję PEX przed randomizacją do badania); 4) Zgoda na udział w badaniu; 5) Dostępność w okresie FU; 6) Zgoda na stosowanie akceptowalnych środków antykoncepcyjnych.

Kryteria wykluczenia

1) Liczba płytek krwi/mm³ $\geq 100\ 000$; 2) Ciężki lub zagrażający życiu stan kliniczny inny niż aTTP, który mógłby zakłócić udział w badaniu; 3) Kliniczne objawy infekcji jelitowej E.coli 0157 lub pokrewnego organizmu, m kroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych lub szpiku kostnego, zespół antyfosfolipidowy, ciężka aktywna infekcja wskazująca na posocznicę, diagnoza DIC (roziane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, ang. *disseminated intravascular coagulation*); 4) cTTP (wrodzone TTP) znana w momencie włączenia do badania; 5) Ciężką lub karmienie piersią; 6) Aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia; 7) Znane, przewlekłe stosowane leczenie antykoagulantami, które nie może być zatrzymane (przerwane) z zachowaniem bezpieczeństwa, wliczając w to, ale nie ograniczając do: antagonisty witaminy K, heparyna lub heparyna drobnocząsteczkowa, niesteroidowe leki przeciwzapalne; 8) Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 9) Nowotwór z przewidywaną długością życia < 3 mies.; 10) Znany lub podejrzewany nowotwór szpiku kostnego; 11) Pacjenci nie spełniający wymagań protokołu i procedur; 12) Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze badanego leku; 13) Ciężka niewydolność wątroby (stopnia 3. Wg CTCAE); 14) Ciężka przewlekła niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).

POPULACJA		KPL + SoC	PLC + SoC
Liczebność grup		36	39
Wiek w latach: średnia (zakres)		41 (19–72)	42 (21–67)
Płeć (% kobiet)		67%	51%
Rasa biała – w ocenie badacza (%)		89%	87%
BMI – masa ciała [kg]/ wysokość [m ²]: średnia (zakres) ^c		28,7 (16,2–50,7)	29,3 (19,4–45,7)
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	67%	69%
	Kolejny	33%	31%
Liczba płytek krwi/mm ³ : średnia (zakres) ^d		21 100 (2 000–70 000)	28 000 (5 000–84 000)
Stężenie LDH [U/l]: średnia (zakres) ^e		1 277 (240–3 874)	1 270 (247–4703)
Stężenie troponiny sercowej T lub I > górnej granicy normy (%)		53%*	44%*
Aktywność ADAMTS13 (%)	<10%	78%	77%
	$\geq 10\%$	6%	15%
	Brak danych	17%	8%
Miano inhibitora ADAMTS13 [BU/ml] (%) ^f	<0,5	17%	15%
	$\geq 0,5$ oraz ≤ 2	42%	23%
	>2	14%	21%
	$>> 2$	11%	18%
	Brak danych	17%	23%
Aktywność antygenu czynnika von Willebrandta: średnia (zakres) ^g		180,3 (99,0–420,0)	189,6 (107,9–434,0)
Odsetek pacjentów, którzy przebyli jeden zabieg PEX przed randomizacją (%)		6%	10%

TITAN		
INTERWENCJA – dawkowanie		
Schemat leczenia	KPL + SoC	PLC + SoC
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • KPL: pierwsze podanie: dożylnie 10 mg przed rozpoczęciem pierwszej PEX po randomizacji; kolejne podania: podskórnie 10 mg raz lub dwa razy dziennie^h przez okres codziennych PEX oraz 30 dni po zakończeniu codziennych PEX • PEX: brak szczegółowych informacji • GKS: zgodnie z lokalną praktyką • Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką 	<ul style="list-style-type: none"> • PLC: pierwsze podanie: dożylnie przed rozpoczęciem pierwszej PEX po randomizacji; kolejne podania: podskórnie raz lub dwa razy dziennie^h przez okres codziennych PEX oraz 30 dni po zakończeniu codziennych PEX • PEX: brak szczegółowych informacji • GKS: zgodnie z lokalną praktyką • Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką
Schemat stosowany w ramach SoC (%)		
GKS w trakcie codziennych PEX (%)	89%	92%
RTX w trakcie codziennych PEX (%)ⁱ	6%	23%
Inne (%)	Bd	bd
Stopniowa redukcja (tapering) PEX (%)	31%	28%
Okres leczenia		
Cykl leczenia KPL/PLC obejmował 2 etapy:		
<ul style="list-style-type: none"> • 1 etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez okres codziennych PEX, • 2 etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX, 		
W przypadku wystąpienia wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP (≤ 30 dni po zakończeniu codziennych PEX) dopuszczalne było ponowne rozpoczęcie leczenia KPL/PLC wraz z SoC (od 1 etapu leczenia). Okres stosowania KPL/PLC mógł wynosić maksymalnie 90 dni od otrzymania pierwszej dawki KPL/PLC.		
W przypadku wystąpienia późnego nawrotu aTTP (> 30 dni po zakończeniu codziennych PEX) ponowne rozpoczęcie leczenia KPL/PLC nie było dopuszczalne (pacjenci otrzymywali SoC).		
<ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC ekspozycja na KPL: średnia (zakres): 37,9 dni (3–77) • PLC + SoC: ekspozycja na PLC: średnia (zakres): 39,2 dni (2–90) 		
Okres obserwacji		
Na okres obserwacji składał się okres leczenia (1 etap + 2 etap wraz z możliwością ponownego rozpoczęcia leczenia KPL/PLC w przypadku wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP) oraz FU		
<ul style="list-style-type: none"> • Okres leczenia codziennymi PEX: średnia (zakres): 5,9 (3–15) dni • Okres leczenia KPL po zakończeniu PEX: 30 dni (z możliwością ponownego rozpoczęcia leczenia KPL w przypadku wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP, maksymalnie 90 dni od otrzymania pierwszej dawki KPL) • FU: 12 mies. • Okres leczenia codziennymi PEX: średnia (zakres): 7,9 (2–35) dni • Okres leczenia PLC po zakończeniu PEX: 30 dni (z możliwością ponownego rozpoczęcia leczenia PLC w przypadku wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP, maksymalnie 90 dni od otrzymania pierwszej dawki) • FU: 12 mies. 		
Kointerwencje	Niedozwolone było stosowanie desmopresyny	
Cross-over pacjentów	Cross-over nie był dozwolony	
Uwagi	• Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	

TITAN		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I° punkt końcowy	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z potwierdzeniem po 48 godz. Obejmującym liczbę płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ oraz poziom LDH $< 2 \times$ górna granica normy	
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1 bez stratyfikacji	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, pojedyncze (pacjent)	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KPL/PLC)	
Utrata z badania n (%)	<p>Pacjenci, którzy nie rozpoczęli przypisanego leczenia: KPL + SoC: 1/36 (3%) PLC + SoC: 2/39 (5%)</p> <p>Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL/PLC: KPL + SoC: 6/36 (17%) PLC + SoC: 6/39 (15%)</p>	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<p>TAK Pacjenci, którzy nie rozpoczęli przypisanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: 1/36 (3%), w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ udział w innym badaniu 1/36 (3%) • PLC + SoC: 2/39 (5%), w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ ciąży 1/36 (3%) ○ niespełnienia kryteriów włączenia do badania 1/36 (3%) <p>Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu (w tym pacjenci, którzy nie rozpoczęli przypisanego leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • KPL + SoC: 7/36 (19%), w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ AE: 3/36 (8%) ○ wycofanie zgody: 1/36 (3%) ○ utrata z okresu obserwacji: 1/36 (3%) ○ decyzja lekarza: 1/36 (3%) ○ inne powody: udział w innym badaniu: 1/36 (3%) • PLC + SoC: 8/39 (21%), w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ○ wycofanie zgody: 3/39 (8%) ○ decyzja lekarza: 1/39 (3%) ○ naruszenie protokołu: 1/39 (3%) ○ ciąża: 1/39 (3%) ○ zgon: 1/39 (3%) ○ inne powody: niespełnienie kryteriów włączenia do badania: 1/39 (3%) 	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Pewne zastrzeżenia
	DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia
Sponsor badania	Ablynx	

TITAN

Parametry podlegające ocenie w badaniu**

- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z potwierdzeniem po 48 godz. Obejmującym liczbę płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ oraz poziom LDH $< 2 \times$ górna granica normy,
 - wczesny nawrót/zaostrenie aTTP (≤ 30 dni od zakończenia codziennej PEX) i czas do pierwszego wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP,
 - późny nawrót aTTP (> 30 dni od zakończenia codziennej PEX) i czas do pierwszego późnego nawrotu aTTP,
 - całkowita remisja po codziennej PEX (potwierdzona normalizacja liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) oraz brak zaostreń, dotyczy okresu wstępnej terapii, w trakcie której stosuje się PEX),
 - odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ w 30 dniu terapii oraz po 1 mies. FU,
 - czasu do pierwszej normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z potwierdzeniem po 48 godz. Oraz czas do pierwszego osiągnięcia poziomu LDH $< 2 \times$ górna granica normy z potwierdzeniem po 48 godz.,
 - ocena poprawy oznak i objawów związanych z aTTP,
 - liczba dni, sesji i objętość PEX,
 - śmiertelność,
 - zaburzenia funkcji poznawczych,
 - parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne,
 - immunogenność,
 - bezpieczeństwo terapii
- W ramach badania przeprowadzano także pomiary aktywności ADAMTS13.

Metody oceny stosowane w badaniu

- zaburzenia funkcji poznawczych oceniane wg GCS,
- zdarzenia niepożądane oceniane wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCEA v.4.0)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018. **W badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów. FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*); GCS – skala Glasgow (ang. *Glasgow Coma Scale*); GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

a) Niektóre ośrodki dopuszczały wyłącznie do badania dzieci w wieku 12–18 lat, jednak ostatecznie do badania włączono wyłącznie pacjentów ≥ 18 lat.

b) W badaniu przyjęto skrót TTP dla nabytej TTP.

c) Dane były dostępne dla 62 pacjentów (25 pacjentów w ramieniu KPL + SoC i 37 pacjentów w ramieniu PLC + SoC).

d) Dane były dostępne dla 72 pacjentów (35 pacjentów w ramieniu KPL + SoC i 37 pacjentów w ramieniu PLC + SoC).

e) Dane były dostępne dla 69 pacjentów (34 pacjentów w ramieniu KPL + SoC i 35 pacjentów w ramieniu PLC + SoC).

f) Miano funkcjonalnego inhibitora wynosi: > 2 BU/ml, kiedy resztkowa aktywność ADAMTS13 wynosiła 11–25%, $>> 2$ BU/ml, kiedy resztkowa aktywność ADAMTS13 wynosiła $\leq 10\%$. Miano inhibitora $\geq 0,5$ BU/ml uznawane było za pozytywny wynik.

g) Dane były dostępne dla 50 pacjentów (23 pacjentów w ramieniu KPL + SoC i 27 pacjentów w ramieniu PLC + SoC).

h) Dopuszczano przeprowadzenie 2 zabiegów PEX dziennie. Po każdym zabiegu PEX podawano KPL/PLC.

i) Różnica pomiędzy ramionami badania istotna statystycznie ($p < 0,05$). Różnica mogła być związana z lokalną praktyką ośrodków biorących udział w badaniu. Jeden ośrodek, w którym RTX był stosowany w ramach SoC zrekrutował 7 pacjentów, spośród których 5 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy PLC + SoC.

Tabela 84.

Przeływ pacjentów w badaniu TITAN

Przeływ pacjentów	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	35/36 (97%)	37/39 (95%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	1/36 (3%) ^a	2/39 (5%) ^a
Ogółem	29/36 (81%)	31/39 (79%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	Zgodnie z protokołem	20/36 (56%)
	Po zakończeniu badania przez sponsora^b	9/36 (25%)
Pacjenci, którzy uczestniczyli w wizytach w trakcie FU	FU = 1 mies.	32/36 (89%)
	FU = 12 mies.	22/36 (61%)
Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu, po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL/PLC	6/36 (17%)	6/39 (15%)

FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*) * Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

a) W ramieniu KPL + SoC 1 pacjent brał udział w innym badaniu. W ramieniu PLC + SoC 1 pacjentka była w ciąży i 1 pacjent nie spełnił kryteriów włączenia.

b) Sponsor podjął decyzję o zakończeniu rekrutacji w momencie zrekrutowania 75 pacjentów (planowano zrekrutować 110 pacjentów), z powodu trudności związanych z rekrutacją.

B.3. Ocena wiarygodności badań

Tabela 85.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania HERCULES na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania HERCULES	
Szczegóły badania	
Referencja	HERCULES
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	KPL + SoC
Komparator:	PLC + SoC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	ERR = 1,55 95%CI [1,09; 2,19], Tabela 15
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. Badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem unikalnych kodów identyfikacyjnych w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stopień zajęcia układu nerwowego, z zastosowaniem systemu IWRS/IVRS (ang. <i>Interactive Web Response System / Interactive Voice Response System</i>)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Istotna statystycznie różnica odnośnie do epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny, p<0,05)	T
Ocena ryzyka błędu	-	Pewne zastrzeżenia

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepiione, PLC identyczne z ocenianą interwencją. W przypadku 1. Wczesnego nawrotu/zaostżenia lub 1. Późnego nawrotu (każde z nich musiało mieć miejsce w trakcie stosowania KPL/PLC) możliwe było otrzymanie interwencji (KPL) w ramach otwartej fazy badania, niezależnie od przypisanego schematu leczenia oraz bez naruszania zaślepienia w pierwotnie przypisanym schemacie leczenia	<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Leczenie SoC stosowane było zgodnie z decyzją lekarza i praktyką w danym ośrodku (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania)	<u>N</u>
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KPL/PLC)	<u>I</u>
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL/PLC: KPL + SoC: 13/72 (18%), PLC + SoC: 23/73 (32%)	<u>I</u>
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie definiowano jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni. Liczba płytek krwi oznaczana była obiektywnie, laboratoryjnie	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	<u>N</u>
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Zastosowano zaślepienie ośrodków badawczych, badaczy, osób oceniających wyniki, monitorów oraz innych członków zespołu	<u>N</u>
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłepione dane?	Ocenę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi w codziennej praktyce	<u>T</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach. Pomiar pierwszorzędowego punktu końcowego był obiektywny (ocena laboratoryjna, podana dokładna wartość liczby płytek krwi stanowiąca punkt odcięcia)	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

Tabela 86.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TITAN na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania TITAN	
Szczegóły badania	
Referencja	TITAN
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	KPL + SoC Komparator: PLC + SoC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	ERR = 2,20 95%CI [1,28; 3,78], Tabela 125
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. Badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<u>I</u>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa w układzie 1:1 bez stratyfikacji, z zastosowaniem systemu IWBS (ang. <i>Interactive Web-Based System</i>)	<u>I</u>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych pomiędzy grupami	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z pojedynczym zaślepieniem (tylko pacjent), PLC identyczne z ocenianą interwencją;	<u>N</u>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Leczenie SoC stosowane było zgodnie z decyzją lekarza i praktyką w danym ośrodku (istotne statystycznie różnice w stosowanym SoC: RTX stosowany był u 6% pacjentów w ramieniu badanym oraz 23% pacjentów w ramieniu kontrolnym ($p < 0,05$))	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie KPL/PLC zgodnie z przydziałem. Leczenie SoC stosowane było zgodnie z decyzją lekarza i praktyką w danym ośrodku (istotne statystycznie różnice w stosowanym SoC: RTX stosowany był u 6% pacjentów w ramieniu badanym oraz 23% pacjentów w ramieniu kontrolnym ($p < 0,05$))	T
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Działanie RTX obserwowane jest dopiero po kilku lub kilkunastu dniach, w związku z czym wpływ wspomnianych odchyleń na wynik był potencjalnie niski	PN
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KPL/PLC)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL/SoC: KPL + SoC: 6/36 (17%), PLC + SoC: 6/39 (15%)	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie definiowano jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z potwierdzeniem po 48 godz. Obejmującym liczbę płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ oraz poziom LDH $< 2 \times$ górna granica normy. Liczba płytek krwi oraz poziom LDH oceniany był obiektywnie, laboratoryjnie	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki nie była zaślepią	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia laboranta wykonującego liczbę płytek krwi oraz poziom LDH nie miał wpływu na ocenę czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie; obiektywny punkt końcowy	<u>N</u>
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Ocenę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi w codziennej praktyce	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa dla całej populacji.	<u>N</u>
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Pomiar pierwszorzędowego punktu końcowego był obiektywny (ocena laboratoryjna, podana dokładna wartość liczby płytek krwi stanowiąca punkt odjęcia)	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania efektywności rzeczywistej

C.1. Charakterystyka badania Volker 2020

Volker 2020		
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne (zakończone)		
Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KPL w skojarzeniu z SoC u pacjentów z epizodem aTTP przeprowadzone w 29 ośrodkach w Niemczech		
Kryteria włączenia		
1) pacjenci z epizodem aTTP leczeni KPL pomiędzy czerwcem 2018 roku a grudniem 2019 roku		
Kryteria wykluczenia		
Brak		
POPULACJA	KPL + SoC	
Liczebność grup	60	
Wiek w latach: średnia (zakres)	45,7 (22–83)	
Płeć (% kobiet)	70%	
Rasa biała (%)	98%	
BMI – masa ciała [kg]/ wysokość [m ²]: mediana (zakres)	27 (16–42,6) ^a	
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	77%
	Kolejny	23%
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)	32%	
Liczba płytek krwi/mm ³ : mediana (zakres)	Początkowa	13 000 (3 000–85 000)
	Najniższa	10 000 (2 000–62 000)
Stężenie LDH [U/l]: mediana (zakres)	Początkowe	985 (316–2 588)
	Najwyższe	1 088 (316–2 918)
Stężenie hemoglobiny [g/dL]: mediana (zakres)	Początkowe	8,2 (5,0–13,6)
	Najniższe	6,3 (4,5–10,9)
Stężenie kreatyniny w surowicy [μmol/l]: mediana (zakres)	Początkowe	96,5 (52,2–470)
	Najwyższe	120,4 (55,8–470)
Stężenie troponiny sercowej poniżej GGN w dowolnym momencie (%)	84% ^b	
Aktywność ADAMTS13 ^d	<10% (%)	100%
	Mediana (zakres)	<0,3% (<0,3%–8%)
Stężenie przeciwciał anti-ADAMTS13 [IU/ml] ^d	>12 IU/ml (GGN) w dowolnym momencie (%)	92%
	Najwyższe: mediana (zakres)	75,5 (0–131,6)
	<13	13%

Volker 2020		
Wynik w skali GCS – miara zajęcia układu nerwowego, zakres skali: 3–15, niższy wynik oznacza gorszy status mentalny (%)	13–15	83%
	Brak danych	3%
Wynik w skali PLASMIC – miara prawdopodobieństwa TTP, wynik ≥ 4 wskazuje na umiarkowane do wysokiego ryzyko TTP (%)	0–3	0%
	4	2%
	5–6	37%
	7	60%
	Brak danych	2%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	KPL + SoC (PEX+immunosupresja) Brak informacji o dawkowaniu KPL, podano jednak informacje, że KPL powinno być stosowane zgodnie ze schematem leczenia w badaniu HERCULES	
Czas od wystąpienia objawów choroby do podania pierwszej dawki KPL: mediana (zakres)	3 dni (0–27)	
KPL stosowany jako I linia leczenia (w ciągu 72 godz. Od diagnozy aTTP, %)	58%	
KPL stosowany jako leczenie wczesnego nawrotu/zaostrenia, choroby odpornej lub w celu zapobiegania nawrotowi (%)	42%	
Leczenie KPL stosowane zgodnie z protokołem do badania HERCULES (%) ^c	13%	
Okres leczenia KPL: mediana (zakres)	34 dni (2–211)	
Okres obserwacji: mediana (zakres)	108,5 dni (5–330)	
Schemat stosowany w ramach SoC		
	PEX (%)	97%
	GKS (%)	98%
RTX (%)	Ogółem	80%
	I linia leczenia (w ciągu 72 godz. Od diagnozy aTTP)	18%
	Z opóźnieniem	60%
	Brak danych	2%
Czas od wystąpienia objawów choroby do podania pierwszej dawki RTX: mediana (zakres)		7 dni (0–35)
Inne (%)	Mykofenolan mofetylu	6%
	Hydroksychlorochina	2%
	Winkrystyna	2%
	Cyklosporyna	3%
	Azatiopryna	5%
Kointerwencje	Brak	
Cross-over pacjentów	nd (badanie obserwacyjne)	
Uwagi	U 2 pacjentów stosowano KPL bez zabiegów PEX	

Volker 2020	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	nd (badanie obserwacyjne)
I° punkt końcowy	nd
Randomizacja	NIE
Ukrycie kodu randomizacji	nd
Zaślepienie	NIE
Metoda analizy wyników	Sk: nd Bp: nd
Utrata z badania n (%)	nd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE
Ocena w skali NICE	6
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • czas do normalizacji liczby płytek krwi po rozpoczęciu terapii KPL zdefiniowany jako pierwszy dzień w którym liczba płytek krwi wynosiła $>150\ 000/\text{mm}^3$ • odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako utrzymująca się normalizacja liczby płytek krwi $>150\ 000/\text{mm}^3$ i LDH $<1,5$ GGN po zakończeniu PEX • nawrót aTTP ogółem (w tym: wczesny nawrót/zaostrenie: ≤ 30 dni od zakończenia codziennej PEX, późny nawrót: >30 dni od zakończenia codziennej PEX), • oporna aTTP (liczba płytek krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$ i podwyższony poziom LDH pomimo 5 zabiegów PEX i leczenia GKS) – dotyczy oporności na terapię początkową bez KPL, • liczba dni PEX, • liczba dni hospitalizacji i liczba dni na oddziale intensywnej terapii • śmiertelność, • parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne • bezpieczeństwo terapii <p>W ramach badania przeprowadzono także pomiary aktywności ADAMTS13.</p>
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo terapii – brak informacji

GCS – skala Glasgow (ang. *Glasgow Coma Scale*); GGN – górna granica normy; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*).

a) Dane dostępne dla 59 pacjentów.

b) Dane dostępne dla 32 pacjentów.

c) Leczenie KPL rozpoczęte przed lub po pierwszym zabiegu PEX i kontynuowane w trakcie codziennych PEX oraz przez 30 dni po zakończeniu codziennych PEX z możliwością przedłużenia o 28 dni.

d) Dla niektórych pacjentów wyniki aktywności ADAMTS13 oraz obecności przeciwciał anti-ADAMTS13 dostępne były po rozpoczęciu leczenia.

C.2. Charakterystyka badania Dutt 2020

Dutt 2020	
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne (zakończone)	
Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KPL w skojarzeniu z SoC u pacjentów z epizodem aTTP przeprowadzone w 22 ośrodkach w Wielkiej Brytanii.	
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów leczonych KPL + SoC porównano z historyczną kohortą pacjentów z aTTP z czasów, gdy terapia KPL nie była dostępna (pacjenci włączeni do UK TTP Registry w latach 2014–2018)	
Kryteria włączenia	

Dutt 2020

1) pacjenci z potwierdzoną diagnozą ostrej aTTP włączeni do UK TTP Registry i leczeni KPL (otrzymali przynajmniej 1 dawkę) pomiędzy majem 2018 roku a styczniem 2020 roku

Kryteria wykluczenia

Brak

POPULACJA		KPL + SoC	Historyczna kohorta
Liczebność grup		85 ^a	39
Wiek w latach: średnia (zakres)		46 (3–82)	45 (15–93)
Płeć (% kobiet)		66%	80%
Rasa biała (%)		67%	bd
BMI – masa ciała [kg]/ wysokość [m ²]: mediana (zakres)		bd	bd
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	bd	bd
	Kolejny	bd	bd
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)		bd	bd
Liczba płytek krwi/mm ³	Mediana (IQR)	13 000 (9 000–21 000)	10 000 (6 000–20 000)
	<30 000/mm ³	85%	bd
Stężenie LDH [U/l]: mediana (IQR)		bd	bd
Stężenie hemoglobiny [g/dL]: mediana (IQR)		bd	bd
Stężenie kreatyniny w surowicy	Wartość [μmol/l]: mediana (IQR)	90 (71–135)	bd
	Podwyższone	41%	26%
Stężenie troponiny sercowej	Wartość [ng/ml]: mediana (IQR)	98 (31–317) ^b	bd
	Podwyższone (%)	79%	64%
Aktywność ADAMTS13	<20% (%)	100%	100%
	<10% (%)	99%	100%
	≥10% (%)	1%	0%
Obecne przeciwciała anti-ADAMTS13 (%)		80% ^c	bd
Obecne objawy neurologiczne (%)		66%	74%
Niewydolność wielonarządowa (podwyższone stężenie troponiny sercowej, ostre uszkodzenie nerek i objawy neurologiczne, %)		27%	bd
Wymagana intubacja (%)		26%	10%
Czas trwania intubacji [dni]: mediana (IQR)		4 (2–7)	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	KPL + SoC (PEX+immunosupresja) Brak informacji o dawkowaniu KPL, jednak do badania włączano pacjentów leczonych od maja 2018 roku do stycznia 2020 roku, a KPL uzyskał rejestrację przez EMA w sierpniu 2018 roku W przypadku pacjentów w wieku <18 lat dawka KPL była dostosowywana do masy ciała		
Czas od rozpoczęcia PEX do podania pierwszej dawki KPL: mediana (IQR)	Ogółem: 2 dni (1–3) maj 2018 – luty 2019 (24 pacjentów): 3 dni (2–7) ^d marzec 2019 – grudzień 2019 (61 pacjentów): 1 dzień (0–3) ^d		

Dutt 2020			
Rozpoczęcie terapii KPL w ciągu 1 tyg. od rozpoczęcia PEX (%)	87%		
Okres leczenia KPL: mediana (IQR)	Ogółem: 32 dni (22–47) Po zakończeniu okresu codziennych PEX: 28 dni (zakres: 0–92)		
Pacjenci kontynuujący terapię KPL >30 dni	32%		
Pacjenci zaprzystajający terapii KPL <30 dni	55% U prawie połowy z tym pacjentów (49%) poziom aktywności ADAMTS13 wynosił >30%		
Okres obserwacji: mediana (IQR)	Estymowany z krzywej Kaplana-Meiera (czas od rozpoczęcia terapii KPL do ostatniej udokumentowanej wizyty): 80 dni (59–166)		
Schemat stosowany w ramach SoC	KPL + SoC	Kohorta historyczna	
PEX (%)	100%	100%	
GKS (%)	99%	bd	
RTX (%)	99%	87%	
Inne (%)	Mykofenolan mofetylu	29%	bd
	Bortezomib	6%	bd
	Ofatumumab	2%	bd
	Cyklofosfamid	1%	bd
	N-acetylocysteina	1%	bd
Kointerwencje	Brak		
Cross-over pacjentów	nd (badanie obserwacyjne)		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB		
Testowana hipoteza wyjściowa	nd (badanie obserwacyjne)		
I° punkt końcowy	nd		
Randomizacja	NIE		
Ukrycie kodu randomizacji	nd		
Zaślepienie	NIE		
Metoda analizy wyników	Sk: nd Bp: nd		
Utrata z badania n (%)	nd		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE		
Ocena w skali NICE	7		
Sponsor badania	bd		

Dutt 2020

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni,
 - nawrót aTTP ogółem (w tym: wczesny nawrót/zaostrenie: ≤ 30 dni od zakończenia codziennej PEX, późny nawrót: >30 dni od zakończenia codziennej PEX),
 - oporna aTTP (progresja objawów klinicznych lub trwały spadek liczby płytek krwi pomimo PEX),
 - czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów,
 - normalizacja objawów neurologicznych,
 - liczba dni PEX,
 - liczba dni hospitalizacji,
 - śmiertelność,
 - bezpieczeństwo terapii
- W ramach badania przeprowadzono także pomiary aktywności ADAMTS13.

Metody oceny stosowane w badaniu

- bezpieczeństwo terapii – brak informacji

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*).

Różnice w charakterystyce pacjentów oraz schemacie stosowanym w ramach SoC pomiędzy pacjentami leczonymi KPL + SoC oraz w kohorcie historycznej nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$).

a) Spośród 85 pacjentów większość stanowili dorośli (81 osób), jednak włączono także 4 osoby w wieku poniżej 18 lat. Szczegółową charakterystykę pacjentów w wieku <18 lat przedstawiono poniżej.

b) Dane dostępne dla 81 pacjentów.

c) Dane dostępne dla 78 pacjentów. Do określania poziomu przeciwciał anti-ADAMTS13 wykorzystywano różne testy, w związku z czym do określenia obecności przeciwciał anti-ADAMTS13 wykorzystano wartości zgodne z danym laboratorium.

d) Wartość $p < 0,001$.

Tabela 87.
Charakterystyka pacjentów w wieku <18 lat z badania Dutt 2020

Kryterium	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Wiek	12	17	3	13
Płeć	Żeńska	Żeńska	Męska	Męska
Rasa	Czarna	Biała	Mieszana	Biała
Aktywność ADAMTS13 $<5\%$	TAK	TAK	TAK	TAK
Miano inhibitora ADAMTS13 [U/ml]	11,0 ^a	30,0 ^a	56,0 ^a	$>80,0^a$
Liczba płytek krwi/ mm^3	53 000	21 000	9 000	9 000
Podwyższone stężenie troponiny	NIE	NIE	TAK	NIE
Podwyższone stężenie kreatyniny	NIE	NIE	TAK	NIE
Obecność objawów neurologicznych	NIE	TAK: ból głowy, rozszargnienie, osłabienie kończyn, parestezje	TAK: agitacja (pobudzenie), encefalopatia	NIE
Wymagana intubacja	NIE	NIE	TAK z powodu agitacji i encefalopatii	NIE
Schemat stosowany w ramach Soc	PEX, GKS, RTX	PEX, GKS, RTX	PEX, GKS, RTX	PEX, GKS, RTX, mykofenolan mofetylu
Czas od rozpoczęcia PEX do pierwszej dawki KPL	0 dni	8 dni	1 dzień	7 dni

Kryterium	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Czas trwania leczenia KPL	24 dni ^b	36 dni ^b	27 dni ^b	61 dni ^b
Okres obserwacji	Mediana (IQR): 92 dni (61–130)			

a) Zgodnie z normami laboratorium traktowane jako obecność przeciwciał anti-ADAMTS13.

b) Mediana stosowania KPL po zakończeniu okresu codziennych PEX wyniosła 30,5 dnia.

C.3. Charakterystyka badania Coppo 2020

Coppo 2020

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (zakończone)

Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KPL w skojarzeniu z SoC (PEX + immunosupresja z GKS i RTX) u pacjentów z epizodem aTTP przeprowadzone w 32 ośrodkach we Francji.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów leczonych KPL + SoC porównano z historyczną kohortą pacjentów z aTTP (zarejestrowanych we Francji w pomiędzy czerwcem 2015 roku a wrześniem 2018 roku)

Kryteria włączenia

1) pacjenci z kliniczną diagnozą aTTP (objawy TMA i wynik 1-2 pkt. w skali FRENCH^a) włączeni do rejestru CNR-MAT i leczenia „potrójnym schematem”: KPL+PEX+immunosupresja z GKS i RTX, od września 2018 roku.

Skala FRENCH stosowana była u pacjentów z objawami TMA i brakiem chorób/stanów współtowarzyszących (nowotwór, chemioterapia, ciąża, przeszczep, ciężki zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego). Pacjenci z wynikiem 0 pkt. uznawani byli za posiadających alternatywne rozpoznanie, najczęściej HUS. Pacjenci z wynikiem 1 pkt. uznawani byli za prawdopodobnie posiadających aTTP i u tych pacjentów leczenie PEX + GKS + KPL rozpoczynane było natychmiast, natomiast RTX włączano dopiero po potwierdzeniu aTTP (np. na podstawie wyniku aktywności ADAMTS13). Wynik 2 pkt. w znacznym stopniu sugeruje diagnozę aTTP. Ostateczna diagnoza potwierdzana była wynikami badań laboratoryjnych: aktywność ADAMTS13 <10% oraz stężenie przeciwciał anti-ADAMTS13 ≥15 U/ml

Kryteria wykluczenia

Brak

POPULACJA	KPL + SoC	Historyczna kohorta	
Liczebność grup	90 ^a	180	
Wiek w latach: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	45 (34–57)	43 (30–57)	
Płeć (% kobiet)	70%	70%	
Rasa biała (%)	82%	83%	
BMI – masa ciała [kg]/ wysokość [m²]: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	27,2 (22,7–32,2)	26,6 (23–31,7)	
Waga w kilogramach: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	71 (60–91)	71 (60–86)	
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	87%	88%
	Kolejny	13%	12%
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)	bd	bd	
Liczba płytek krwi/mm³: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	12 000 (10 000–20 000)	12 000 (8 000–23 000)	
Stężenie LDH [U/l]: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	5,1 (4,0–6,5)*	3,7 (2,4–5,6)*	
Stężenie hemoglobiny [g/dL]: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	8,9 (7,5–10,2)	8,6 (7,3–10,1)	
Stężenie kreatyniny w surowicy [μmol/L]: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	92 (71–120)	86 (68–133)	
Stężenie troponiny sercowej [ng/ml]: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	bd	bd	

Coppo 2020		
GFR [ml/min/1,73m ²]: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)		74 (51–108) 80 (46–120)
Aktywność ADAMTS13	<10% (%)	100%
	≥10% (%)	0%
Stężenie przeciwciał anti-ADAMTS13 [U/ml]: mediana (25. percentyl – 75. percentyl) ^b		78 (39–91) 80 (36–100)
Wynik w skali FRENCH (%)	2 pkt.	80%
	1 pkt.	20%
Obecne objawy neurologiczne (%)	Ogółem	61%
	Ból głowy	21%
	Zmieszanie	24%
	Drgawki	11%
	Śpiączka	2%
	Ogniskowe ubytki	22%
Obecne objawy kardiologiczne (podwyższone stężenie troponiny i/lub nieprawidłowości w EKG%)		56% 47%
Ryzyko wczesnego zgonu z powodu aTTP zgodnie z wynikiem w skali French severity score (zakres 0–4, wyższy wynik odzwierciedla wyższe ryzyko, %) ^c	0–2 (niskie)	81% ^d
	3–4 (wysokie)	19% ^d
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	KPL + SoC (PEX+immunosupresja: GKS + RTX)	
	<ul style="list-style-type: none"> • KPL: 10 mg – pierwsza dawka dożylna, kolejne dawki podskórne stosowane przez okres codziennych PEX, a następnie przez 30 dni od okresu zakończenia codziennych PEX z możliwością wydłużenia leczenia do poprawy wyn ku aktywności ADAMTS13 (tj. ≥20%) • GKS: prednizon 1 mg/kg mc./dzień (maksymalna dawka 100 mg/dzień) • PEX: codziennie do czasu normalizacji liczby płytek krwi i przez kolejne 2 dni • RTX: 375 mg/m² dożylnie w dniach 1., 4., 8., 15. (w przypadku wyn ku FRENCH równego 2 pkt. leczenie rozpoczynane od dnia 1., w przypadku wyniku FRENCH równego 1 pkt. leczenie rozpoczynane od dnia 4. po otrzymaniu wyn ków aktywności ADAMTS13) 	
Czas od rozpoczęcia PEX/GKS do podania pierwszej dawki KPL: mediana (zakres)		0 dni (0–4)
Moment rozpoczęcia terapii KPL (%)	W dniu rozpoczęcia PEX	52%
	W 1. dniu od rozpoczęcia PEX	27%
	W 2. dniu od rozpoczęcia PEX	9%
	W 3. dniu od rozpoczęcia PEX	7%
	W 4. dniu od rozpoczęcia PEX	6%
Okres leczenia KPL: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	Ogółem: 33 dni (29–38) Po zakończeniu okresu codziennych PEX: 32 dni (28–37) U 13% pacjentów terapia KPL została wstrzymana od razu gdy poziom aktywności ADAMTS13 wyniósł ≥20%	

Coppo 2020			
Okres obserwacji	Czas trwania codziennych PEX oraz 56 dni po ich zakończeniu Mediana (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200)		
	Schemat stosowany w ramach SoC	KPL + SoC	Kohorta historyczna
	PEX (%)	100%	100%
	GKS (%)	98%	92%
	RTX (%)	100%**	68%**
	Okres pomiędzy 1 dawką RTX a 1 zabiegiem PEX: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	2 dni (1–3)**	7 dni (4-10)**
	Ogółem	0%**	14%**
	PEX przeprowadzana 2 razy dziennie	0%	11%
	Cyklofosfamid	0%	2%
	SPL	0%	1%
	Winkrystyna	0%	2%
	Bortezomib	0%	1%
	>1 terapia ratunkowa	0%	2%
Kointerwencje	Brak		
Cross-over pacjentów	nd (badanie obserwacyjne)		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB		
Testowana hipoteza wyjściowa	nd (badanie obserwacyjne)		
I° punkt końcowy	Złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub oporna aTTP		
Randomizacja	NIE		
Ukrycie kodu randomizacji	nd		
Zaślepienie	NIE		
Metoda analizy wyników	Sk: nd Bp: nd		
Utrata z badania n (%)	nd		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE		
Ocena w skali NICE	8		
Sponsor badania	bd		

Coppo 2020

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub oporna aTTP
 - czas do normalizacji liczby płytek krwi po rozpoczęciu terapii KPL zdefiniowany jako pierwszy dzień w którym liczba płytek krwi wynosiła $>150\ 000/\text{mm}^3$,
 - czas do normalizacji aktywności ADAMTS13 (tj. wyniku $\geq 20\%$)
 - wczesny nawrót/zaostrenie: ≤ 30 dni od zakończenia codziennej PEX,
 - oporna aTTP (liczba płytek krwi $< 50\ 000/\text{mm}^3$ i podwyższony poziom LDH pomimo 5 zabiegów PEX i leczenia GKS) – dotyczy oporności na terapię początkową bez KPL,
 - liczba dni PEX i ich objętość,
 - liczba dni hospitalizacji,
 - śmiertelność,
 - bezpieczeństwo terapii
- W ramach badania przeprowadzono także pomiary aktywności ADAMTS13.

Metody oceny stosowane w badaniu

- bezpieczeństwo terapii – brak informacji

CNR-MAT – French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*).

* Różnice w charakterystyce pacjentów leczonych KPL + SoC oraz w kohorcie historycznej nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$) z wyjątkiem stężenia LDH ($p = 0,01$).

** Istotne statystycznie różnice w schemacie stosowanym w ramach SoC pomiędzy grupą pacjentów leczonych KPL + SoC oraz kohortą historyczną ($p < 0,01$).

a) W okresie od września 2018 roku do grudnia 2019 roku KPL zastosowano we Francji u 114 pacjentów z kliniczną diagnozą aTTP. U 6 pacjentów, u których wyniki w skali FRENCH wyniosły 1 pkt., KPL zostało wstrzymano w ciągu 3 dni ze względu na wynik aktywności ADAMTS13 sugerujący inną diagnozę ($\geq 20\%$). Pozostałych 18 pacjentów z potwierdzoną aTTP otrzymało KPL w innym schemacie (tj. jako terapię ratunkową, nie I linii) i nie było dalej analizowanych przez autorów publikacji.

b) O obecności przeciwciał anty-ADAMTS13 świadczył wynik ≥ 12 U/ml.

c) Wynik ≥ 3 zgodnie z French severity score uznawany jest za wysokie ryzyko wczesnego zgonu z powodu aTTP. Ocena: zajęcie układu nerwowego: TAK = 1, NIE = 0; stężenie LDH: $> 10 \times \text{GGN} = 1$, $\leq 10 \times \text{GGN} = 0$; wiek = > 60 lat = 2, > 40 i ≤ 60 lat = 1, ≤ 40 lat = 0).

d) Dane dostępne dla 89 pacjentów z grupy KPL + SoC i 166 pacjentów z kohorty historycznej.

e) RTX stosowany był jako leczenie ratunkowe u pacjentów, u których wystąpiła oporna aTTP lub nawrót choroby.

C.4. Ocena wiarygodności badania

Tabela 88.

Ocena wiarygodności wg skali NICE badania nierandomizowanego dotyczącego efektywności rzeczywistej

Ocena	Volker 2020	Dutt 2020	Coppo 2020
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0	0	1
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	1	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	1	1	1
Suma punktów (maksymalnie 8 pkt)	6/8	7/8	8/8

Aneks D. Charakterystyka i ocena wiarygodności opisów przypadków stosowania KPL w populacji dzieci i młodzieży

D.1. Charakterystyka opisów przypadków

Tabela 89.
Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL

Kryterium	Bhoopalan 2019	Kaczmarek 2019		Nagel 2020 ^e	
Metodyka					
Kryteria włączenia	nd	nd		nd	
Kryteria wykluczenia	nd	nd		nd	
Lokalizacja szpitala	USA	Niemcy		USA	
Populacja					
Płeć	Żeńska	Żeńska		Żeńska	
Wiek w momencie epizodu aTTP	15 lat	10 lat	13 lat	16 lat	
Oporna aTTP	TAK	TAK	NIE	TAK	
Objawy epizodu aTTP	Poważny ból głowy, anemia, thrombocytopenia, gorączka	Gorączka, nudności, ból głowy, wymioty, łagodna niewydolność nerek, hemipareza	Ból głowy ^d , skrócony oddech ^d , hematuria ^d	Ból brzucha, ból głowy, dyzuria, wybroczyny, zmęczenie, hematuria	
Wyniki badań laboratoryjnych	Liczba płytek krwi/mm ³	7 000	9 000	12 000	2 000
	Stężenie hemoglobiny [mg/dl]	6,5	6,7	6,0	8
	Stężenie bilirubiny [mg/dl]	bd	bd	bd	4,7

Kryterium	Bhoopalan 2019	Kaczmarek 2019		Nagel 2020 ^e
Stężenie haptoglobiny [mg/dl]	Na niewykrywalnym poziomie	bd	bd	<8,0
Stężenie LDH [IU/l]	3 075	1 842	1 440	1 623
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	bd	0,93	0,84	bd
Obecność schistocytów w rozmazie krwi	TAK, 3–5 w polu widzenia	TAK, >5%	bd	TAK, 3–5 w polu widzenia
Aktywność ADAMTS13	Na niewykrywalnym poziomie	<1%	<1%	<3%
Obecność inhibitora ADAMTS13	11,6 BU	>85 IU/ml ^f	>57 IU/ml ^f	6 BU
Interwencja				
Schemat leczenia ^a	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS: <ul style="list-style-type: none"> ○ prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dzień • PEX + RTX^b + GKS: <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX w dawce 375 mg/m²/tydzień ○ metyloprednizon w dawce 1000 mg/dzień przez 3 dni^c, a następnie prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dzień • PEX + RTX^b + GKS + KPL: <ul style="list-style-type: none"> ○ KPL w dawce 10 mg/dzień w trakcie okresu stosowania PEX i 30 dni po zakończeniu PEX 	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS: <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS w dawce 500 mg/m² przez 3 dni, a następnie 60 mg/m² • PEX + GKS + MMF + RTX: <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX w dawce 375 mg/m² podany jednorazowo 	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS + MMF + KPL <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS w dawce 500 mg/m² przez 3 dni, a następnie 60 mg/m² ○ MMF w dawce 500 mg dwa razy dziennie ○ KPL w dawce 10 mg przez 30 dni podawany podskórnie (bez pierwszego podania dożylnego) 	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS (metyloprednizon) • PEX + RTX (w dawce 375 mg/m²) + GKS • PEX + GKS + KPL (brak informacji o dawkowaniu)
Czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia KPL	13 dni	nd	3 dni	10 dni
Okres leczenia KPL	34 dni (od 13. do 16. dnia stosowania PEX + 30 dni po zakończeniu PEX)	nd	30 dni (od 2. dnia stosowania PEX ^g + okres po zakończeniu PEX)	bd (od 9. dnia stosowania PEX)
Ocena wiarygodności				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVD	IVD	IVD	IVD
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	nd	nd	nd
I-rzędowy punkt końcowy	nd	nd	nd	nd

Kryterium	Bhoopalan 2019	Kaczmarek 2019	Nagel 2020 ^e
Randomizacja	nd	nd	nd
Ukrycie kodu randomizacji	nd	nd	nd
Zaślepienie	nd	nd	nd
Metoda analizy wyników	nd	nd	nd
Utrata z badania	nd	nd	nd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	nd	nd	nd
Sponsor	Sanofi (w ramach programu rozszerzonego dostępu)	bd	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • poziom liczby płytek krwi i aktywność ADAMTS13 w trakcie terapii lub po jej zakończeniu • bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • poziom liczby płytek krwi, aktywność ADAMTS13, obecność antygeny ADAMTS13 i inhibitora ADAMTS13 w trakcie terapii lub po jej zakończeniu • bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • poziom liczby płytek krwi, aktywność ADAMTS13 i miano inh bitora ADAMTS13 w trakcie terapii lub po jej zakończeniu • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	bd	bd	bd

Normy badań laboratoryjnych: hemoglobina (u kobiet): 12–14 g/dl; bilirubina: 0,3–1,2 mg/dl; haptoglobina: 70–150 mg/dl; LDH: <480 IU/l, kreatynina: 0,6–1,3 mg/dl (na podstawie danych ze strony internetowej Medycyna Praktyczna [88]).

a) Zgodnie z kolejnością stosowania.

b) Pacjentka otrzymała 1 cykl leczenia RTX na który składały się 4 dawki.

c) Leczenie metyloprednizolonem zastosowano dwukrotnie.

d) Objawy występowały 3 dni przed przyjęciem do szpitala.

e) Przed diagnozą aTTP u pacjentki rozpoznano zapalenie stawów i toczur rumieniowaty układowy, a do leczenia wdrożono metotreksat, hydroksychlorochinę, metyloprednizolon i azatioprynę.

f) Normy badań laboratoryjnych raportowane w publikacji: przeciwciała anty-ADAMTS13: <12 IU/ml.

g) Leczenie PEX zostało rozpoczęte w 2. dniu od przyjęcia do szpitala.

D.2. Ocena wiarygodności opisów przypadku

Tabela 90.
Ocena wiarygodności wg skali JBI włączonych opisów przypadków

Ocena	Bhoopalan 2019	Kaczmarek 2019	Nagel 2020
Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?	tak	tak	tak
Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?	nie	tak	tak
Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?	tak	tak	tak
Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?	tak	tak	tak
Czy zastosowane interwencje/ procedury leczenia były jasno określone?	tak	tak	niejasne
Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?	tak	tak	tak
Czy zdarzenia niepożądane/ nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?	tak	tak	tak
Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?	tak	tak	tak

Możliwości odpowiedzi: tak, nie, niejasne.

Aneks E. Pozostałe wyniki badania HERCULES

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

E.2. Przebieg aTTP po zakończeniu KPL/PLC

Tabela 93.

Późny nawrót aTTP >30 dni po zakończeniu PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – wyniki w zależności od przebycia lub braku konieczności przebycia dodatkowego, 3. etapu terapii

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Populacja ogólna				
Późny nawrót aTTP >30 dni po zakończeniu PEX	6/72 (8%) ^a	0/73 (0%)	13,18 [0,76; 229,70]	NNH = 12 [6; 64]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Pacjenci, którzy przeżyli 3. etap leczenia (opcjonalny)				
Ogółem	████████	0/73 (0%)	████████	████████
W trakcie trwania przedłużonej terapii KPL/PLC ^c	████████	0/73 (0%)	■	■
Po zakończeniu terapii KPL/PLC, w trakcie follow-up ^d	████████	0/73 (0%)	████████	████████
Pacjenci, u których nie było konieczności wdrażania 3. (opcjonalnego) etapu terapii				
Ogółem	████████	0/73 (0%)	████████	████████
W trakcie trwania przedłużonej terapii KPL/PLC ^c	████████	0/73 (0%)	■	■
Po zakończeniu terapii KPL/PLC, w trakcie follow-up ^d	████████	0/73 (0%)	████████	████████

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018

c) Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX w trakcie trwania przedłużonej terapii KPL/PLC, tj. nawrót aTTP w trakcie trwania 3. etapu leczenia.
d) Późny nawrót > 30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie FU, <30 dni od zakończenia terapii KPL + SoC lub PLC + SoC. Brak możliwości rozpoczęcia leczenia KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL).

E.3. Immunogenność

Tabela 94.
Immunogenność dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Przeciwciała indukowane przez lek (<i>drug induced antibodies</i>)	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Przeciwciała przeciw KPL	3/73 (3%) ^a	nd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

a) Nie odnotowano wpływu przeciwciał na skuteczność kliniczną oraz aktywność kofaktora rystocetyny. U żadnego pacjenta nie wystąpiły SAE.

E.4. Analiza w podgrupach

E.4.1. W zależności od wyjściowego poziomu ADAMTS13 oraz ciężkości epizodu

Tabela 95.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności stopnia ciężkości choroby oraz aktywności ADAMTS13

Podgrupa	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	N	ERR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	72	73	1,55 [1,09; 2,19]	x
Stopień ciężkości choroby	Niski	42	1,59 [1,017; 2,473]*	0,903
	Wysoki ^a	30	1,69 [0,936; 3,038]*	
	<10%	58	1,70 [1,162; 2,489]*	

Podgrupa		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
		N	N	ERR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Aktywność ADAMTS13 w momencie włączenia do badania	≥10%	13	7	1,52 [0,469; 4,919]*	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. *event rate ratio*)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018 (analiza *post-hoc*).

a) Wysoki stopień ciężkości choroby był definiowany jako wynik ≥3 zgodnie z French severity score lub poważne zaburzenia neurologiczne (np. śpiączka, udar, deficyty ogniskowe) lub zaburzenia kardiologiczne (troponiny sercowe >2,5 x górnej granicy normy).

Tabela 96.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od aktywności ADAMTS13

Aktywność ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX					
>10%	0/25 (0%)	2/29 (7%)	0,23 [0,01; 4,59]	-0,07 [-0,18; 0,04]	0,953
≤10%	3/40 (8%)	26/35 (74%)	0,10 [0,03; 0,31]	NNT = 2 [2; 2]	
Brak wczesnego nawrotu/zaostrenia					
>10%	25/25 (100%)	27/29 (93%)	1,07 [0,95; 1,21]	0,07 [-0,04; 0,18]	0,073
≤10%	37/40 (93%)	9/35 (26%)	3,60 [2,03; 6,36]	NNT = 2 [2; 2]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

E.4.2. W zależności od typu epizodu aTTP

Tabela 97.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny)

Podgrupa		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
		N	N	ERR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		72	73	1,55 [1,09; 2,19]	x
Epizod aTTP	Pierwszy	48	34	1,67 [1,025; 2,722]*	0,970
	Kolejny	24	39	1,64 [0,951; 2,818]*	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2018a (analiza *post-hoc*).

Tabela 98.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny)

Typ epizodu aTTP	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Nawrót (ogółem)^a					
Pierwszy epizod	6/48 (13%)	15/34 (44%)	0,28 [0,12; 0,66]	NNT = 4 [2; 9]	0,674

Typ epizodu aTTP	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Kolejny epizod	3/24 (13%)	13/39 (33%)	0,38 [0,12; 1,18]	NNT = 5 [3; 102]	
Oporna aTTP					
Pierwszy epizod	0/48 (0%)	1/34 (3%)	0,24 [0,01; 5,67]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,897
Kolejny epizod	0/24 (0%)	2/39 (5%)	0,32 [0,02; 6,40]	-0,05 [-0,15; 0,04]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2018a (analiza *post-hoc*).

a) Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX lub późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX.

Tabela 99.

Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny)

Epizod aTTP	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Pierwszy epizod	6/48 (13%)*	19/34 (56%)*	0,22 [0,10; 0,50]	3 [2; 5]	0,695
Kolejny epizod	3/24 (13%)*	17/39 (44%)*	0,29 [0,09; 0,88]	4 [2; 10]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2018a (analiza *post-hoc*).

E.4.3. W zależności od stosowanej SoC

Tabela 100.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
Wyłącznie GKS	58	2,69 [1,86; 2,85]	54	2,88 [2,67; 3,78]	bd	bd
GKS + RTX	8	2,67 [1,63; 2,70]	16	2,76 [2,53; 3,74]	bd	bd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. *event rate ratio*).

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).

Tabela 101.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP ≤30 dni po zakończeniu PEX^a					
Wyłącznie GKS	3/58 (5%)	20/54 (37%)	0,14 [0,04; 0,44]	NNT = 4 [3; 6]	0,874
GKS + RTX	0/8 (0%)	8/16 (50%)	0,11 [0,01; 1,71]	NNT = 3 [2; 5]	
Nawrót (ogółem)^c					
Wyłącznie GKS	7/58 (12%)	20/54 (37%)	0,33 [0,15; 0,71]	NNT = 5 [3; 11]	0,790

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
GKS + RTX	1/8 (13%)	8/16 (50%)	0,25 [0,04; 1,67]	NNT = 3 [2; 26]		
Oporna aTTP						
Wyłącznie GKS	0/58 (0%)	1/54 (2%)	0,31 [0,01; 7,47]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,754	
GKS + RTX	0/8 (0%)	1/16 (6%)	0,63 [0,03; 13,93]	-0,06 [-0,26; 0,14]		

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).

a) Każde w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia (DB).

b) Związek pomiędzy zgonem lub poważnym zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym oceniany był przez zaślepioną niezależną komisję.

c) Wczesny nawrót/zaostrenie ≤ 30 dni po zakończeniu PEX lub późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX.

Tabela 102.

Zgony* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Wyłącznie GKS	0/58 (0%)	2/54 (4%)	0,19 [0,01; 3,80]	-0,04 [-0,10; 0,02]	nd	
GKS + RTX	0/8 (0%)	0/16 (0%)	nd	nd		

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).

* W trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia (DB). Wszystkie zgony zostały uznane za związane z aTTP.

Tabela 103.

Poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Wyłącznie GKS	4/58 (7%)	5/54 (9%)	0,74 [0,21; 2,63]	-0,02 [-0,12; 0,08]	0,506	
GKS + RTX	1/8 (13%)	1/16 (6%)	2,00 [0,14; 27,99]	0,06 [-0,20; 0,32]		

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).

* W trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia (DB).

Tabela 104.

Złożony punkt końcowy dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Wyłącznie GKS	7/58 (12%)	26/54 (48%)	0,25 [0,12; 0,53]	3 [2; 5]	0,902	
GKS + RTX	1/8 (13%)	9/16 (56%)	0,22 [0,03; 1,46]	3 [2; 10]		

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).

E.4.4. W zależności od czasu do normalizacji liczby płytek krwi

Tabela 105.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od czasu do normalizacji liczby płytek krwi

Czas do normalizacji liczby płytek krwi	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP ≤30 dni po zakończeniu PEX						
≤3 dni	2/56 (4%)	19/43 (44%)	0,08 [0,02; 0,33]	NNT = 3 [2; 4]	0,415	
>3 dni	1/15 (7%)	9/30 (30%)	0,22 [0,03; 1,59]	NNT = 5 [3; 38]		

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.
Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Coppo 2020a (analiza *post-hoc*).

E.4.5. Pacjenci z suboptymalną odpowiedzią na PEX

Suboptymalną odpowiedź na PEX zdefiniowano jako spadek liczby płytek krwi i wzrost stężenia LDH po początkowej nieutrzymującej się częściowej poprawie liczby płytek krwi oraz stężenia LDH w trakcie trwania codziennych PEX.

Tabela 106.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	0	nd	8	10,88 dnia [bd]	nd	nd

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2020 (analiza *post-hoc*).

Tabela 107.

Przebieg epizodu aTTP wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]		
Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP ≤30 dni po zakończeniu PEX	0/0 (0%)	5/8 (63%)	nd	nd		

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2020 (analiza *post-hoc*).

Tabela 108.

Liczba dni stosowania PEX wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
Liczba dni stosowania PEX	0	nd	8	13,5 dnia [bd]	nd	nd

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2020 (analiza *post-hoc*).

E.5. Kaplacyzumab stosowany w ramach fazy otwartej badania

W badaniu HERCULES dopuszczalne było rozpoczęcie ponownego pełnego cyklu leczenia KPL + SoC (tj. ponowne rozpoczęcie terapii od etapu 1.) w ramach otwartej fazy badania (OL, ang. *open-label*) w przypadku wystąpienia:

- pierwszego wczesnego nawrotu/zaostżenia choroby w trakcie stosowania KPL/PLC w 2. etapie terapii (tj. nawrót choroby ≤ 30 dni po zakończeniu PEX występujący w trakcie stosowania KPL/PLC) lub
- pierwszego późnego nawrotu w trakcie stosowania KPL/PLC w 3. (opcjonalnym) etapie terapii (tj. nawrót choroby >30 dniach po zakończeniu PEX, występujący w trakcie stosowania KPL/PLC),

W ramach fazy OL wszyscy pacjenci, którzy spełnili powyższe kryteria, mogli otrzymać leczenie KPL + SoC niezależnie od schematu leczenia przypisanego w momencie randomizacji. W badaniu HERCULES:

- pierwszy nawrót (zaostżenie lub późny nawrót) pojawiający się w trakcie otrzymywania KPL lub PLC wystąpił u:
 - 28 pacjentów z grupy PLC + SoC (38%),
 - 3 pacjentów z grupy badanej KPL + SoC (3%).
- spośród ww. leczenie KPL + SoC w ramach OL rozpoczęło 28 chorych:
 - 26 pacjentów z grupy PLC + SoC (36%) (*cross-over*),
 - 2 pacjentów z grupy badanej (3%).

Poniżej przedstawiono wyniki dla 28 pacjentów leczonych KPL + SoC w ramach fazy otwartej badania.

Tabela 109.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

FU	KPL + SoC OL	
	N	Mediana (dni) [95% CI]
1 mies.	28	3,49 [2,81; 4,81]

FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*)
Dane pochodzą z publikacji Knoebel 2020.

Tabela 110.

Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

Punkt końcowy	KPL + SoC OL	
	n/N (%)	
Odpowiedź na leczenie uzyskana w ciągu 6 dni terapii KPL + SoC	23/28 (81%)*	
Ogółem	4/28 (14%)**	
Nawrót aTTP	Wczesny nawrót/zaostżenie ≤ 30 dni po zakończeniu PEX	3/28 (11%)** ^a
	Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX	1/28 (4%)**

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Knoebel 2018 ** Dane pochodzą z publikacji Knoebel 2020.

a) U 2 pacjentów wczesny nawrót/zaostżenie aTTP miało miejsce po zaprzestaniu terapii KPL z powodu planowanego zabiegu SPL (1 pacjent) oraz SAE (1 pacjent).

Tabela 111.
Zgony dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
Zgon	0/28 (0%)

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.
Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

Tabela 112.
Poważne (*major*) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

Punkt końcowy	KPL + SoC
	n/N (%)
Poważne (<i>major</i>) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	1/28 (4%)**a

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.
Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

a) Zakrzepica żyły głównej.

Tabela 113.
Ekspozycja na leczenie dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

Punkt końcowy	KPL + SoC OL	
	N	Mediana (zakres)
Ekspozycja na leczenie KPL	28	36,5 dnia (3–65)

Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

Tabela 114.
Pacjenci biorący udział w badaniu dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

Kontynuowanie terapii	KPL + SoC OL	
	n/N (%)	
Ogółem	28/145 (19%)	
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	Przypisani do ramienia KPL + SoC w trakcie randomizacji	2/72 (3%)
	Przypisani do ramienia PLC + SoC w trakcie randomizacji (<i>cross-over</i>)	26/73 (36%)
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie i odbyli wizytę kontrolną na zakończenie okresu obserwacji (FU)	20/28 (71%)	
Ogółem	7/28 (25%)*	
Pacjenci, którzy przebyli 3. etap leczenia (opcjonalny)	Czas trwania etapu 3.: 1 tydz.	0/28 (0%)*
	Czas trwania etapu 3.: 2 tyg.	1/28 (4%)*
	Czas trwania etapu 3.: 3 tyg.	1/28 (4%)*
	Czas trwania etapu 3.: 4 tyg.	5/28 (18%)*
Pacjenci, u których nie było konieczności wdrażania 3. (opcjonalnego) etapu terapii	21/28 (75%)*	

* Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

Tabela 115.

Utrata z badania dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

Przyczyna zaprzestania terapii	KPL + SoC OL
	n/N (%)
Ogółem	8/28 (29%)
Wycofanie zgody	3/28 (11%)*
Decyzja lekarza	2/28 (7%)*
Utrata z okresu FU	1/28 (4%)*
Niestosowanie się do zaleceń odnośnie do stosowania terapii (<i>non-compliance</i>)	1/28 (4%)*
Zdarzenia niepożądane (AE)	1/28 (4%)*

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

* Dane pochodzą z publikacji Knoebel 2020.

Tabela 116.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL)

Punkt końcowy	KPL + SoC OL	
	n/N (%)	
Ogółem	25/28 (89%)	
TEAE	Łagodne (ang. <i>mild</i>)	13/28 (46%)
	Umiarkowane (ang. <i>moderate</i>)	9/28 (32%)
	Poważne (ang. <i>severe</i>)	3/28 (11%) ^a
	TEAE związane z krwawieniem	22/28 (79%) ^b
TEAE prowadzące do zgonu	0/28 (0%)	
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	1/28 (4%)	
TEAE uznane za przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (<i>considered at least possibly treatment-related</i>)	20/28 (71%)	
SAE ogółem	7/28 (25%)	
SAE uznane za przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (<i>considered at least possibly treatment-related</i>)	2/28 (7%)	
Zgony ogółem	0/28 (0%)	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

Dane pochodzą z publikacji Knoebel 2020.

a) Poważne TEAE stanowiły: anemia, duszność (tymczasowo związana z usunięciem wkłucia centralnego i podejrzewana o bycie spowodowanym przez zator powietrzny oraz oceniona jako niezwiązana z badanym lekiem), świąd (oceniony jako niezwiązany z badanym lekiem oraz w ocenie badacza związany z zabiegiem PEX).

b) Wszystkie TEAE związane z krwawieniem zostały ocenione jako łagodne lub umiarkowane, a większość z nich udało się rozwiązać bez interwencji terapeutycznej.

Tabela 117.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL) raportowane dla ≥10% pacjentów

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
Krwawienie w miejscu cewnikowania	8/28 (29%)
Ból głowy	6/28 (21%)

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
Krwawienie z nosa	5/28 (18%)
Krwawienie z dziąseł	4/28 (14%)
Zaparcia	4/28 (14%)
Biegunka	4/28 (14%)
Ból brzucha w górnej części	4/28 (14%)
Wysypka	4/28 (14%)
aTTP	4/28 (14%)
Anemia	4/28 (14%)
Duszność	3/28 (11%)
Wybroczyny	3/28 (11%)
Wylewy podskórne	3/28 (11%)
Ból stawów	3/28 (11%)

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.
Dane pochodzą z publikacji Knobl 2020.

Tabela 118.
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL)

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
aTTP	4/28 (14%)
Krwawienie z górnego odcinka układu pokarmowego	1/28 (4%)
Duszność	1/28 (4%)
Drgawki	1/28 (4%)
Wysypka rumieniowata	1/28 (4%)

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.
Dane pochodzą z publikacji Knobl 2020.

E.6. Ekspozycja na leczenie

Tabela 119.
Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Kontynuowanie terapii	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	71/72 (99%)	73/73 (100%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	1/72 (1%) ^a	0/73 (0%)
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie (DB lub OL) i odbyli wizytę kontrolną na zakończenie okresu obserwacji (FU)	58/72 (81%)*	50/73 (68%)*
Pacjenci, którzy przebyli 3. etap leczenia (opcjonalny)	Ogółem	20/72 (28%)* ^b
	Czas trwania etapu 3.: 1 tydz.	2/72 (3%)*
		5/73 (7%)* ^b
		1/73 (1%)*

Kontynuowanie terapii	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Czas trwania etapu 3.: 2 tyg.	4/72 (6%)*	0/73 (0%)*
Czas trwania etapu 3.: 3 tyg.	5/72 (7%)*	1/73 (1%)*
Czas trwania etapu 3.: 4 tyg.	9/72 (13%)*	3/73 (4%)*
Pacjenci, u których nie było konieczności wdrażania 3. (opcjonalnego) etapu terapii	52/72 (72%)*	68/73 (93%)*

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

a) W ramieniu KPL + SoC 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu.

b) Ponadto 2 pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 1 pacjent w ramieniu PLC + SoC rozpoczęli 3. etap leczenia, jednak został on zaprzestany przed upływem 1 tyg. (tj. w momencie wizyty kontrolnej w 6 tyg.).

Tabela 120.
Ekspozycja na leczenie KPL/PLC dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC		PLC + SoC	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Ekspozycja na leczenie KPL/PLC	72	35 dni (1–65)	73	23 dni (2–66) ^a

a) Krótsza mediana ekspozycji na PLC w porównaniu z medianą ekspozycji na KPL była związana ze schematem badania, w którym dopuszczano cross-over pacjentów z ramienia PLC + SoC do ramienia KPL + SoC w przypadku wystąpienia wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP w trakcie stosowania PLC w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania. Prawie wszystkie raportowane wczesne nawroty/zaostżenia aTTP wystąpiły w ramieniu PLC + SoC.

E.7. Zdarzenia niepożądane występujące w poszczególnych etapach badania

Tabela 121.
Najczęściej występujące szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP z uwzględnieniem etapu badania

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Okres dziennych PEX				
Krwawienie z nosa	9/71 (13%)*	bd	nd	nd
Krwawienie z dziąseł	8/71 (11%)*	bd	nd	nd
Pokrzywka	11/71 (16%)*	5/73 (7%)*	2,26 [0,83; 6,18]	0,09 [-0,02; 0,19]
Hipokalemia	Bd	11/73 (15%)*	nd	nd
Bezsenność	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
Niepokój	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
Ból w klatce piersiowej	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
Siniaki	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
Świąd	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
Okres po zakończeniu dziennych PEX				
Krwawienie z nosa	15/65 (23%)*	bd	nd	nd
Ból głowy	11/65 (17%)*	5/64 (8%)*	2,17 [0,80; 5,88]	0,09 [-0,02; 0,20]
Krwawienie z dziąseł	5/65 (8%)*	bd	nd	nd
Stłuczenie	Bd	7/64 (11%)*	nd	nd

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Okres FU				
Ból głowy	5/66 (8%)*	bd	nd	nd

FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*)

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Coppo 2018.

Tabela 122.

Najczęściej występujące szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP z uwzględnieniem etapu badania (populacja mITT)

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Okres po zakończeniu dziennych PEX				
Krwawienie z nosa	15/71 (21%)*	bd	nd	nd
Ból głowy	11/71 (15%)*	5/73 (7%)*	2,49 [0,82, 7,59]	0,09 [-0,02, 0,19]
Krwawienie z dziąseł	5/71 (7%)*	bd	nd	nd
Stłuczenie	Bd	7/73 (10%)*	nd	nd
Okres FU				
Ból głowy	5/71 (7%)*	bd	nd	nd

FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*)

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Coppo 2018.

E.8. Zdarzenia niepożądane dostosowane do czasu trwania ekspozycji na leczenie

Tabela 123.

Zdarzenia niepożądane (AE) znormalizowane względem czasu ekspozycji dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy		KPL + SoC	PLC + SoC
		IR/pacjento-miesiąc	IR/pacjento-miesiąc
AE ogółem		535,6	821,7
TEAE z wyższym IR w ramieniu KPL + SoC niż w ramieniu PLC + SoC	Krwawienie z nosa	39,1	3,3
	Krwawienie z dziąseł	14,9	1,7
TEAE z wyższym IR w ramieniu PLC + SoC niż w ramieniu KPL + SoC	aTTP	3,4	48,3
	Hipokalemia	5,7	25,0
	Stłuczenie	8,0	40,0
SAE ogółem		26,4	83,3
SAE z wyższym IR w ramieniu PLC + SoC niż w ramieniu KPL + SoC^a	aTTP	3,4	48,3
	Reakcja anafilaktyczna na transfuzję	0	5,0

IR – wskaźnik zachorowalności (ang. *incidence rate*), obliczony jako 100 x liczba zdarzeń/(całkowita liczba miesięcy obserwacji zsumowana dla wszystkich pacjentów w ramieniu badania)

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Hovinga 2019.

a) Nie odnotowano SAE z wyższym IR w ramieniu KPL + SoC niż w ramieniu PLC + SoC.

E.9. Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów, u których nie było możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP

Tabela 124.

Zdarzenia niepożądane (AE) wśród pacjentów, u których nie było możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
AE związane z krwawieniem	3/4 (75%)	bd	nd	nd

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Besisk 2020.

*Aktywność ADAMTS13 $\geq 10\%$, brak TTP w historii, brak innych dostępnych informacji.

Aneks F. Wyniki badania TITAN

F.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Tabela 125.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (I° punkt końcowy) – badanie TITAN

Populacja	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
Ogółem	36	3,00 [2,74; 3,88]	39	4,92 [3,21; 6,59]	2,20 [1,28; 3,78]	0,005
Aktywność ADAMTS <10% ^a	28	3,0 [2,7; 4,3]	30	4,6 [3,0; 5,9]	1,63 [0,92; 2,92]	bd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. *event rate ratio*)

a) W momencie rozpoczęcia leczenia. Analiza post-hoc.

Tabela 126.

Szczegółowe wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

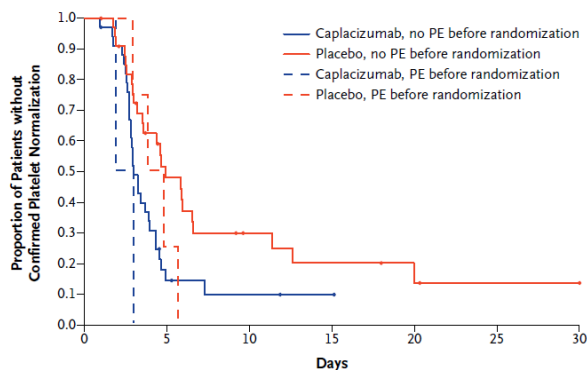
Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC
Pacjenci, którzy nie przebyli PEX przed randomizacją^a		
25. percentyl	2,72 [1,76; 2,85]	3,01 [1,92; 4,36]
Czas do uzyskania odpowiedzi (dni [95% CI])	50. percentyl (mediana)	4,92 [3,21; 6,59]
75. percentyl	4,31 [3,41; 7,31]	11,37 [5,89; NR]
Pacjenci, którzy przebyli 1 zabieg PEX przed randomizacją^a		
25. percentyl	1,92 [1,92; 2,97]	3,37 [2,91; 4,79]
Czas do uzyskania odpowiedzi (dni [95% CI])	50. percentyl (mediana)	4,31 [2,91; 5,68]
75. percentyl	2,97 [1,92; 2,97]	5,23 [2,91; 5,68]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

a) W ramach leczenia bieżącego epizodu aTTP.

Wykres 21.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (potwierdzona normalizacja liczby płytek krwi) w badaniu TITAN [12]



No. at Risk	0	5	10	15	20	25	30
Caplacizumab, no PE before randomization	34	4	2	1	0	0	0
Placebo, no PE before randomization	35	13	6	4	2	1	1
Caplacizumab, PE before randomization	2	0	0	0	0	0	0
Placebo, PE before randomization	4	1	0	0	0	0	0

Źródło: Peyvandi 2016. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

F.2. Immunogenność

Tabela 127.

Immunogenność dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Przeciwciała indukowane przez lek (<i>drug induced antibodies</i>)	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Przeciwciała przeciw KPL	3/36 (9%) ^a	nd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.

a) Nie zaobserwowano zmian w profilu farmakokinetyki i farmakodynamiki, co wskazuje na brak aktywności neutralizującej.

F.3. Przebieg epizodu aTTP

Tabela 128.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]		
Ogółem	31/36 (86%)	28/39 (72%)	1,20 [0,95; 1,52]	0,14 [-0,04; 0,32]		
Potwierdzona odpowiedź	Pacjenci, którzy nie przebyli PEX przed randomizacją^a	29/34 (85%) ^b	24/35 (69%) ^b	1,24 [0,96; 1,62]	0,17 [-0,03; 0,36]	
	Pacjenci, którzy przebyli 1 zabieg PEX przed randomizacją^a	2/2 (100%)	4/4 (100%)	0,93 [0,52; 1,66]	0,00 [-0,70; 0,70]	
Ogółem	14/36 (39%)	14/39 (36%)	1,08 [0,60; 1,95]	0,03 [-0,19; 0,25]		
Nawrót	Wczesny nawrót/ zaostrzenie ≤30 dni po zakończeniu PEX	3/36 (8%)	11/39 (28%)	0,30 [0,09; 0,97]	NNT = 6 [3; 33]	
	Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX	W ciągu FU = 1 mies.	8/36 (22%) ^c	0/39 (0%)	18,38 [1,10; 307,38]	NNH = 4 [2; 12]
		W ciągu FU = 12 mies.	11/36 (31%)	3/39 (8%)	3,97 [1,20; 13,10]	NNH = 4 [2; 17]
Całkowita remisja po zakończeniu codziennej PEX^d	29/36 (81%)	18/39 (46%)	1,75 [1,20; 2,54]	NNT = 3 [2; 8]		
Oporna aTTP	Brak odpowiedzi po 7 dniach pomimo stosowania codziennych PEX	2/35 (6%)*	8/37 (22%)* ^e	0,26 [0,06; 1,16]	NNT = 7 [4; 174]	
	Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach standardowej terapii oraz poziom LDH > górnej granicy normy	0/35 (0%)*	4/37 (11%)*	0,12 [0,01; 2,10]	-0,11 [-0,22; 0,005]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.* Dane pochodzą z listu edytorskiego Peyvandii 2016b (analiza *post-hoc*).

a) W ramach leczenia bieżącego epizodu aTTP.

b) Cenzurowanie wyników po 30 dniach dotyczyło 5 pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 11 pacjentów w ramieniu PLC + SoC.

c) U 7 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13 wynosił <10%.

d) Dotyczy okresu wstępnej terapii, w trakcie której stosuje się PEX. Całkowita remisja definiowana była jako potwierdzona normalizacja liczby płytek krwi (np. potwierdzona odpowiedź) oraz brak zaostrzeń.

e) 2 pacjentów, którzy zaprzestali terapii (<7 dni) bez osiągnięcia kryterium liczby płytek krwi (<150 x 10⁹/l) zostało uwzględnionych jako wykazujący chorobę oporną na leczenie.

F.4. Zgony

Tabela 129.

Zgony dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zgon	0/35 (0%)	2/37 (5%) ^a	0,21 [0,01; 4,25]	-0,05 [-0,14; 0,04]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

a) Przyczyną zgonów była: ciężka, oporna aTTP (1 pacjent) oraz krwotok mózgowy (1 pacjent). Oba zgony miały miejsce w trakcie trwania terapii PLC + SoC i zostały uznane za związane z aTTP.

F.5. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Tabela 130.

Poważne (*major*) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ostry zawał mięśnia sercowego	0/35 (0%)*	2/37 (5%)* ^a	0,21 [0,01; 4,25]	-0,05 [-0,14; 0,04]
Zator tętnicy płucnej	1/35 (3%)*	1/37 (3%)*	1,06 [0,07; 16,26]	0,002 [-0,07; 0,08]
Zakrzepica żył głębokich	0/35 (0%)*	1/37 (3%)* ^b	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zakrzepica żylna	0/35 (0%)*	1/37 (3%)* ^c	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Udar niedokrwienny	0/35 (0%)*	1/37 (3%)* ^d	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Udar krwotoczny	0/35 (0%)*	1/37 (3%)* ^d	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

* Dane pochodzą z publikacji Peyvandi 2017. Analiza post-hoc.

a) Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (1 pacjent) oraz ostry zawał mięśnia sercowego (1 pacjent).

b) Zakrzepica żył głębokich w prawej dolnej kończynie.

c) Zakrzepica żyły mięśnia brzuchatego łydki.

d) Udar krwotoczny i niedokrwienny wystąpił u tego samego pacjenta.

F.6. Złożony punkt końcowy

Tabela 131.

Złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN [95% CI]
Ogółem	4/35 (11%) ^a	16/37 (43%) ^a	0,26 [0,10; 0,71]	NNT = 4 [2; 8]
Złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe				
Zgon związany z aTTP	0/35 (0%)	2/37 (5%) ^b	0,21 [0,01; 4,25]	-0,05 [-0,14; 0,04]
Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX	3/36 (8%)	11/39 (28%)	0,30 [0,09; 0,97]	NNT = 6 [3; 33]
Poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	1/36 (3%)	6/39 (15%)	0,18 [0,02; 1,43]	NNT = 8 [4; 1330]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies. Dane pochodzą z publikacji Peyvandi 2017 (analiza *post-hoc*).

a) Wartość p raportowana w doniesieniu konferencyjnym Peyvandi 2016c: 0,006. b) Oba zgony miały miejsce w trakcie trwania terapii PLC + SoC.

F.7. Plazmaferezy

Tabela 132.

Liczba dni stosowania i objętość PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN^a

Punkt końcowy*		KPL + SoC (N = 36)	PLC + SoC (N = 39)	KPL + SoC vs PLC + SoC MD [95% CI]*
Liczba dni stosowania PEX: średnia (SD)	W okresie codziennej PEX	5,9 (2,4)	7,9 (6,4) ^a	-2,00 [-4,16; 0,16]
	W całym okresie trwania leczenia badanym lekiem	7,7 (4,7)	11,7 (8,5) ^a	-4,00 [-7,08; -0,92]
	W trakcie FU = 1 mies.	10,2 (6,6)	11,7 (8,5) ^a	-1,50 [-4,93; 1,93]
Objętość PEX [l]: średnia (SD)	W okresie codziennej PEX	19,9 (8,2)	28,3 (21,4)	-8,40 [-15,63; -1,17]
	W całym okresie trwania leczenia badanym lekiem	25,8 (15,6)	41,8 (31,2)	-16,00 [-27,04; -4,96]
	W trakcie FU = 1 mies.	36,0 (25,9)	41,8 (31,2)	-5,80 [-18,74; 7,14]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

* Obliczenia własne.

a) Analiza *post-hoc*.

F.8. Hospitalizacje

W badaniu TITAN nie raportowano liczby dni hospitalizacji i dni na oddziale intensywnej terapii.

F.9. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów

Tabela 133.

Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Marker uszkodzenia narządów	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
LDH	32	3 [3; 4]	32	4 [3; 6]	bd	bd
Troponina T lub I	19	9 [4; 45]	17	27 [19; NR]	bd	bd
Kreatynina	11	4 [3; 6]	15	6 [3; NR]	bd	bd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies. Analiza *post-hoc*.ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. *event rate ratio*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

F.10. Ekspozycja na leczenie

Tabela 134.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Kontynuowanie terapii	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	35/36 (97%)	37/39 (95%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	1/36 (3%) ^a	2/39 (5%) ^a

Kontynuowanie terapii	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	Zgodnie z protokołem	20/36 (56%)
	Po zakończeniu badania przez sponsora ^b	9/36 (25%)
Pacjenci, którzy uczestniczyli w wizytach w trakcie FU	FU = 1 mies.	32/36 (89%)
	FU = 12 mies.	22/36 (61%)

FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

a) W ramieniu KPL + SoC 1 pacjent brał udział w innym badaniu. W ramieniu PLC + SoC 1 pacjentka była w ciąży i 1 pacjent nie spełnił kryteriów włączenia.

b) Sponsor podjął decyzję o zakończeniu rekrutacji w momencie zrekrutowania 75 pacjentów (planowano zrekrutować 110 pacjentów) z powodu ciągłych wyzwań związanych z rekrutacją (brak szczegółowych przyczyn).

Tabela 135.

Ekspozycja na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Ekspozycja na KPL/PLC	KPL + SoC			PLC + SoC		
	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
Ogółem	35	37,9 (14,99)*	36,0 (3-77)*	37	39,2 (18,61)*	37,0 (2-90)*
W trakcie codziennych PEX	35	6,1 (2,66)*	6,0 (3-16)*	37	8,1 (6,50)*	6,0 (2-36)*
Po zakończeniu codziennych PEX	33	33,8 (11,98)*	30,0 (4-70)*	33	35,0 (13,74)*	30,0 (2-78)*

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

F.11. Zdarzenia niepożądane

Tabela 136.

Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE ogółem	34/35 (97%)	37/37 (100%)	0,97 [0,90; 1,05]	-0,03 [-0,11; 0,05]	
AE związane z leczeniem lub które mogą mieć związek z leczeniem (<i>related or possibly related to the study drug</i>)	20/35 (57%)	5/37 (14%)	4,23 [1,78; 10,03]	NNH = 2 [1; 4]	
AE podejrzewane o związek z leczeniem (<i>considered to be related to the study drug</i>)	6/35 (17%)	4/37 (11%)	1,59 [0,49; 5,15]	0,06 [-0,10; 0,22]	
AE które mogą mieć związek z leczeniem (<i>possibly related to the study drug</i>)	19/35 (54%)	3/37 (8%)	6,70 [2,17; 20,65]	NNH = 2 [1; 3]	
AE związane z krwawieniem	19/35 (54%) ^a	14/37 (38%) ^a	1,43 [0,86; 2,40]	0,16 [-0,06; 0,39]	
AE związane z odpowiedzią immunologiczną	17/35 (49%)	12/37 (32%)	1,50 [0,84; 2,67]	0,16 [-0,06; 0,39]	
AE prowadzące do zaprzestania terapii	4/35 (11%)	2/37 (5%)	2,11 [0,41; 10,83]	0,06 [-0,07; 0,19]	
AE prowadzące do przerwania terapii	3/35 (9%)	4/37 (11%)	0,79 [0,19; 3,29]	-0,02 [-0,16; 0,11]	
SAE ogółem	Bez aTTP ^b	13/35 (37%)	12/37 (32%)	1,15 [0,61; 2,16]	0,05 [-0,17; 0,27]
	Z aTTP	20/35 (57%)*	19/37 (51%)*	1,11 [0,73; 1,70]	0,06 [-0,17; 0,29]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
SAE związane z krwawieniem	2/35 (6%) ^c	2/37 (5%) ^c	1,06 [0,16; 7,10]	0,003 [-0,10; 0,11]
SAE związane z lekiem (<i>drug-related</i>)	7/35 (20%)	0/37 (0%)	15,83 [0,94; 267,28]	NNH = 5 [2; 16]
Zgony	0/35 (0%)	2/37 (5%) ^d	0,21 [0,01; 4,25]	-0,05 [-0,14; 0,04]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

a) U większości pacjentów występowały AE o łagodnej (83%) lub umiarkowanej (14%) ciężkości. Tylko 3 AE zostały zakwalifikowane jako ciężkie (3%).

b) Z wyjątkiem SAE, które stanowiły punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności (nawrót aTTP, tj. wystąpienie ponownego epizodu aTTP).

c) W ramieniu KPL + SoC: krwotok podpajęczynówkowy, krwotok do siatkówki, obfite krwawienia miesiączkowe; w ramieniu PLC + SoC: krwotok mózgowy, krwiomocz.

d) Przyczyną zgonów była: ciężka, oporna aTTP (1 pacjent) oraz krwotok mózgowy (1 pacjent). Oba zgony zostały uznane za związane z aTTP i miały miejsce w trakcie trwania leczenia.

Tabela 137.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE)* raportowane dla ≥5 pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNI [95% CI]
Anemia^a	3/35 (9%)	8/37 (22%)	0,40 [0,11; 1,38]	-0,13 [-0,29; 0,03]
Zaburzenia serca	9/35 (26%)	8/37 (22%)	1,19 [0,52; 2,73]	0,04 [-0,16; 0,24]
Zaburzenia wzroku/oka	7/35 (20%)	5/37 (14%)	1,48 [0,52; 4,23]	0,06 [-0,11; 0,24]
Nudności	10/35 (29%)	11/37 (30%)	0,96 [0,47; 1,98]	-0,01 [-0,22; 0,20]
Wymioty	7/35 (20%)	8/37 (22%)	0,93 [0,37; 2,28]	-0,02 [-0,20; 0,17]
Biegunka	6/35 (17%)	3/37 (8%)	2,11 [0,57; 7,81]	0,09 [-0,06; 0,24]
Zaparcie	7/35 (20%)	10/37 (27%)	0,74 [0,32; 1,73]	-0,07 [-0,27; 0,12]
Krwawienie z dziąseł	5/35 (14%)	2/37 (5%)	2,64 [0,55; 12,75]	0,09 [-0,05; 0,23]
Ból brzucha	2/35 (6%)	5/37 (14%)	0,42 [0,09; 2,04]	-0,08 [-0,21; 0,06]
Zmęczenie	6/35 (17%)	5/37 (14%)	1,27 [0,43; 3,78]	0,04 [-0,13; 0,20]
Gorączka	6/35 (17%)	6/37 (16%)	1,06 [0,38; 2,97]	0,01 [-0,16; 0,18]
Astenia	1/35 (3%)	6/37 (16%)	0,18 [0,02; 1,39]	NNI = 8 [4; 382]
Zakażenie dróg moczowych	5/35 (14%)	0/37 (0%)	11,61 [0,67; 202,53]	NNH = 7 [3; 50]
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	7/35 (20%)	7/37 (19%)	1,06 [0,41; 2,71]	0,01 [-0,17; 0,19]
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	11/35 (31%)	14/37 (38%)	0,83 [0,44; 1,58]	-0,06 [-0,28; 0,16]
Hipokalemia	9/35 (26%)	8/37 (22%)	1,19 [0,52; 2,73]	0,04 [-0,16; 0,24]
Hiperglikemia	2/35 (6%)	5/37 (14%)	0,42 [0,09; 2,04]	-0,08 [-0,21; 0,06]
Ból mięśni	7/35 (20%)	1/37 (3%)	7,40 [0,96; 57,12]	NNH = 5 [3; 32]
Ból kończyn	5/35 (14%)	8/37 (22%)	0,66 [0,24; 1,83]	-0,07 [-0,25; 0,10]
Skurcze mięśni	4/35 (11%)	5/37 (14%)	0,85 [0,25; 2,90]	-0,02 [-0,17; 0,13]
Ból stawów	3/35 (9%)	8/37 (22%)	0,40 [0,11; 1,38]	-0,13 [-0,29; 0,03]
Ból głowy	12/35 (34%)	10/37 (27%)	1,27 [0,63; 2,56]	0,07 [-0,14; 0,29]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Parestezje	8/35 (23%)	8/37 (22%)	1,06 [0,45; 2,51]	0,01 [-0,18; 0,20]
Zawroty głowy	8/35 (23%)	3/37 (8%)	2,82 [0,81; 9,78]	0,15 [-0,02; 0,31]
Bezsenność	5/35 (14%)	5/37 (14%)	1,06 [0,33; 3,34]	0,01 [-0,15; 0,17]
Niepokój	4/35 (11%)	5/37 (14%)	0,85 [0,25; 2,90]	-0,02 [-0,17; 0,13]
Pobudzenie	3/35 (9%)	5/37 (14%)	0,63 [0,16; 2,46]	-0,05 [-0,19; 0,09]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5/35 (14%)	3/37 (8%)	1,76 [0,45; 6,83]	0,06 [-0,08; 0,21]
Krwawienie z nosa	11/35 (31%)	4/37 (11%)	2,91 [1,02; 8,28]	NNH = 4 [2; 44]
Duszność	5/35 (14%)	4/37 (11%)	1,32 [0,39; 4,52]	0,03 [-0,12; 0,19]
Kaszel	5/35 (14%)	2/37 (5%)	2,64 [0,55; 12,75]	0,09 [-0,05; 0,23]
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	15/35 (43%)	9/37 (24%)	1,76 [0,89; 3,50]	0,19 [-0,03; 0,40]
Nadciśnienie	5/35 (14%)	6/37 (16%)	0,88 [0,30; 2,63]	-0,02 [-0,19; 0,15]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

a) Obejmuje: nawrót anemii, zaostrzenie anemii.

Tabela 138.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
aTTP ^a	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Anemia	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Migotanie przedsionków	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Trzepotanie przedsionków	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Krwotok do siatkówki	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Ból brzucha ogółem	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Ból brzucha w górnej części	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zaburzenia połykania	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Nudności	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Wymioty	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Infekcja bakteryjna	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Ropień mięśnia	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Posocznica	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Zakażenie dróg moczowych	1/35 (1%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Posocznica związana z urządzeniem	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Urazy ze złamaniem	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zwiększenie stężenia aminotransferaz	2/35 (6%)	0/37 (0%)	5,28 [0,26; 106,21]	0,06 [-0,04; 0,15]
Test na przeciwciała	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Skurcze mięśni	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Ból w kończynach	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zawroty głowy	2/35 (6%)	0/37 (0%)	5,28 [0,26; 106,21]	0,06 [-0,04; 0,15]
Ból głowy	1/35 (3%)	1/37 (3%)	1,06 [0,07; 16,26]	0,002 [-0,07; 0,08]
Przemijający atak niedokrwienny	1/35 (3%)	1/37 (3%)	1,06 [0,07; 16,26]	0,002 [-0,07; 0,08]
Zaburzenia mowy	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Parestezje	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Krwotok podpajęczynówkowy	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Krwotok mózgowy	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Niedowład twarzy	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zmiany statusu mentalnego	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Zaburzenia psychiczne indukowane substancją	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Krwimocz	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Obfite krwawienia miesiączkowe	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Zapalenie gruczołu krokowego	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zator tętnicy płucnej	1/35 (3%)	1/37 (3%)	1,06 [0,07; 16,26]	0,002 [-0,07; 0,08]
Duszność	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Alergiczne zapalenie skóry	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Nadmierna potliwość	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Zakrzepica żył głębokich	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

* Z wyjątkiem SAE, które stanowiły punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności (nawrót aTTP, tj. wystąpienie ponownego epizodu aTTP).

a) Wystąpienie poważnej (*severe*) opornej aTTP.

Aneks G. Pozostałe wyniki badania efektywności rzeczywistej (Volker 2020)

G.1. Ekspozycja na leczenie

G.1.1. Volker 2020

Tabela 139.
Ekspozycja na leczenie KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

Parametr	N	Liczba dawek KPL: mediana (zakres)
Ekspozycja na leczenie KPL	60	34 (2–89)

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

Tabela 140.
Czas trwania leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

Parametr	N	Czas trwania terapii KPL: mediana (zakres)
Czas trwania leczenia KPL	60	34 dni (2–211)

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

Tabela 141.
Odszetek pacjentów u których leczenie KPL w terapii epizodu aTTP zostało wstrzymane przed upływem 30 dni* w badaniu Volker 2020

Parametr	n/N (%)
Pacjenci, u których leczenie KPL zostało wstrzymane przed upływem 30 dni	35/60 (58%)

Mediana okresu obserwacji (zakres): 108,5 dni (5–330).

*Ze względu na wyniki liczby płytek krwi i/lub aktywności ADAMTS13.

G.1.2. Dutt 2020

Tabela 142.
Ekspozycja na leczenie KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Parametr	N	Liczba dawek KPL: mediana (IQR)
Ekspozycja na leczenie KPL	85	bd

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166).

Tabela 143.
Czas trwania leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

Parametr	N	Czas trwania terapii KPL: mediana (IQR)
Czas trwania leczenia KPL	85	32 dni (22–47)

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166).

Tabela 144.
Czas trwania leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020 – populacja <18 lat

Parametr	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Czas trwania leczenia KPL	24 dni	36 dni	27 dni	61 dni

Tabela 145.
Odsetek pacjentów u których leczenie KPL w terapii epizodu aTTP zostało wstrzymane przed upływem 30 dni w badaniu Dutt 2020

Parametr	n/N (%)
Pacjenci, u których leczenie KPL zostało wstrzymane przed upływem 30 dni	47/85 (55%) ^a

Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166).

a) U prawie połowy z tym pacjentów (49%) poziom aktywności ADAMTS13 wynosił >30%

G.1.3. Coppo 2020

Tabela 146.
Ekspozycja na leczenie KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Coppo 2020

Parametr	N	Liczba dawek KPL: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)
Ekspozycja na leczenie KPL	90	bd

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200).

Tabela 147.
Czas trwania leczenia KPL w terapii epizodu aTTP w badaniu Volker 2020

Parametr	N	Czas trwania terapii KPL: mediana (25. percentyl – 75. percentyl)
Czas trwania leczenia KPL	90	33 dni (29–38)

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200).

Tabela 148.
Odsetek pacjentów u których leczenie KPL w terapii epizodu aTTP zostało wstrzymane przed upływem 30 dni* w badaniu Volker 2020

Parametr	n/N (%)
Pacjenci, u których leczenie KPL zostało wstrzymane przed upływem 30 dni	bd

Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200).

Aneks H. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

H.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 149.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na grudzień 2020)* [80]

Zdarzenia niepożądane	Kaplacyzumab	Metyloprednizolon	Prednizon
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	182	22 261	39 487

* Sprawdzano 10 grudnia 2020 roku, a ostatnie dostępne dane są z 5 grudnia 2020 roku.

H.2. Raporty WHO / Vigibase

Tabela 150.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na grudzień 2020*) [81]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	Kaplacyzumab	Metyloprednizolon	Prednizon
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2013	1969	1968
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	40	2 356	7 266
Zaburzenia serca	13	2 178	3 916
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	135	536
Zaburzenia słuchu i błędnika	1	350	611
Zaburzenia endokrynologiczne	1	640	1 518
Zaburzenia wzroku/oka	7	1 470	2 846
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	52	7 102	12 682
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	96	10 440	21 229
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5	1 140	1 939
Zaburzenia układu immunologicznego	8	3 277	3 754
Infekcje i infestacje	21	7 120	17 409
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	67	3 933	8 942
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	98	4 423	10 510
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7	3 356	6 788
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	21	3 674	9 238
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1	953	4 890
Zaburzenia układu nerwowego	33	7 366	9 185
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	0	279	756
Problemy z produktem	6	334	486
Zaburzenia psychiczne	15	3 336	5 895
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8	1 747	3 507
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	22	349	577

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	Kaplacyzumab	Metyloprednizolon	Prednizon
Zaburzenia układu oddechowego	53	3 901	8 387
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	43	6 710	7 317
Okoliczności społeczne	1	172	636
Procedury chirurgiczne i medyczne	20	256	1 244
Zaburzenia naczyniowe	29	3 371	4 684

*Sprawdzano 10 grudnia 2020 roku.

Aneks I. Formularz do oceny wiarygodności RCT (narzędzie Cochrane)

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłepione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Aneks J. Formularz do oceny wiarygodności badań nierandomizowanych (skala NICE)

Tabela 151.
Ocena wiarygodności wg skali NICE badania nierandomizowanego

Ocena	Akronim badania
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	
Suma punktów (maksymalnie 8 pkt)	

Aneks K. Formularz do oceny wiarygodności opisu przypadku (skala JBI)

Tabela 152.
Ocena wiarygodności wg skali JBI opisu przypadku

Ocena	Akronim badania
	Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?
	Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?
	Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?
	Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?
	Czy zastosowane interwencje/ procedury leczenia były jasno określone?
	Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?
	Czy zdarzenia niepożądane/ nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?
	Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?

Możliwości odpowiedzi: tak, nie, niejasne.