



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

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Cablivi (kaplacyzumab)**  
**w ramach programu lekowego:**



Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.34.2021

Data ukończenia: 16.09.2021

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz.2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Ablynx NV

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)..

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>aHUS</b>	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (atypical hemolytic-uremic syndrome)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>aTTP (iTTP)</b>	nabyta (immunologiczna) zakrzepowa plamica małopłytkowa (acquired/immune-mediated TTP)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCSH</b>	British Committee for Standards in Haematology
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>cTTP</b>	wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (congenital TTP)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DB</b>	faza podwójnie zaślepiona badania (double blinded)
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ERR</b>	wskaźnik częstości zdarzenia (event rate ratio)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FU</b>	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (follow-up)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

<b>ISTH</b>	International Society on Thrombosis and Haemostasis
<b>IQR</b>	rozstęp kwartylny (ang. interquartile range).
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>JSH</b>	Japanese Society of Hematology
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPL</b>	kaplacyzumab
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OL</b>	faza otwarta badania (open-label)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PEX</b>	plazmafereza
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PV</b>	objętość osocza (ang. plasma volume)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RTX</b>	rytuksymab

<b>SAE</b>	poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
<b>S/D</b>	rozpuszczalnik/detergent (ang. solvent/detergent);
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	standardowe postępowania (standard of care)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TTP</b>	zakrzepowa plamica małopłytkowa (thrombotic thrombocytopenic purpura)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	19
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	48
4.3.	Komentarz Agencji .....	49
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
	<b>Koszt monitorowania pacjentów poza programem .....</b>	<b>54</b>
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	66
5.4.	Komentarz Agencji .....	66
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>69</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	74
6.4.	Komentarz Agencji .....	75
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>77</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>80</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>81</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>86</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>89</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>90</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>94</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.07.2021  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1705.2020.12.PBO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Cablivi, Caplacizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 1 ml, kod EAN: 05909991413385
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: [REDACTED]
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgia

---

Wnioskodawca

Ablynx NV  
Belgium, 9052, Zwijnaarde,  
Technologiepark, 21

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.07.2021, znak PLR.4500.1705.2020.12.PBO (data wpływu do AOTMiT 15.07.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Cablivi, Caplacizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 1 ml, kod EAN: 05909991413385

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.08.2021, znak OT.4231.34.2021.TG.10 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.08.2021 r. pismem znak PLR.4500.1705.2020.17.PWY z dnia 30.08.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. [REDACTED] Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o.o., Sp. K. Kraków, Grudzień 2020
- Analiza kliniczna. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. [REDACTED] Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o.o., Sp. K. Kraków, Grudzień 2020
- Analiza ekonomiczna. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. [REDACTED] Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o.o., Sp. K. Kraków, Grudzień 2020
- Analiza wpływu na budżet. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. [REDACTED] Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o.o., Sp. K. Kraków, Grudzień 2020
- Analiza racjonalizacyjna. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. [REDACTED] Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o.o., Sp. K. Kraków, Grudzień 2020
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Cablivi zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.34.2021.TG.10: „Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie nr OT.4231.34.2021.TG.10 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cablivi, Caplacizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 1 ml, kod EAN: 05909991413385, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M 31.1)”

Agencja nie stwierdziła niezgodności określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych w ostatecznie złożonych przez wnioskodawcę analizach.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Cablivi, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, fiol. proszku + 1 amp.-stryk. rozp. 1 ml, kod EAN 05909991413385
<b>Kod ATC</b>	B01AX07
<b>Substancja czynna</b>	kaplacyzumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M 31.1)
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Pierwsza dawka</u> Wstrzyknięcie dożylnie kaplacyzumabu w dawce 10 mg przed wymianą osocza.</p> <p><u>Kolejne dawki</u> Codzienne podskórne wstrzyknięcia kaplacyzumabu w dawce 10 mg po każdej wymianie osocza, przez okres leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza, a następnie codzienne wstrzyknięcia podskórne kaplacyzumabu w dawce 10 mg przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza.</p> <p>Jeżeli na koniec tego okresu zostaną stwierdzone 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).</p> <p>W programie badań klinicznych kaplacyzumab był podawany raz na dobę przez okres do 65 dni. Brak dostępnych danych dotyczących ponownego leczenia kaplacyzumabem.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Doświadczenie w stosowaniu kaplacyzumabu u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone, jednakże nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowania dawki lub podjęcia specjalnych środków ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kaplacyzumabu u dzieci i młodzieży. Dawkowanie produktu leczniczego Cablivi u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała przynajmniej 40 kg, jest takie samo jak u dorosłych (patrz punkt 5.2). Nie można zalecić dawkowania produktu leczniczego Cablivi w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Pierwszą dawkę produktu leczniczego Cablivi należy podać we wstrzyknięciu dożylnym. Kolejne dawki należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych do powłok jamy brzusznej. Należy unikać wstrzyknięć w okolicy pępka i nie należy podawać kolejnych wstrzyknięć w tym samym kwadrancie brzucha. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub ich opiekunowie mogą sami wstrzykiwać produkt leczniczy.</p>
<b>Droga podania</b>	wstrzyknięcia dożylnie/podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Kaplacyzumab jest humanizowaną biwalentną nanocząsteczką zbudowaną z dwóch takich samych, humanizowanych elementów (PMP12A2hum1), genetycznie związanych łącznikiem 3-alanina wiążącą się z domeną A1 czynnika von Willebranda i hamującą interakcję pomiędzy tym czynnikiem a płytkami krwi. W ten sposób kaplacyzumab uniemożliwia charakterystyczną w aTTP adhezję płytek krwi pobudzaną przez ultra duże multimery czynnika von Willebranda. Ponadto wpływa on na dostępność czynnika von Willebranda wywołując przemijające obniżenie całkowitego poziomu antygenu czynnika von Willebranda oraz towarzyszące obniżenie poziomu czynnika VIII:C podczas leczenia.

Źródło: ChPL Cablivi, zlecenie MZ

Do obrotu dopuszczone są także opakowania:

- 7 (7 opakowań pojedynczych x (1 fiolka + 1 ampułko-strykawka z rozpuszczalnikiem + 1 adapter fiolki + 1 igła + 2 waciki)) (Opakowanie zbiorcze); numer pozwolenia EU – EU/1/18/1305/002,

- 7 (7 x 1) fiolek + 7(7 x 1) ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem + 7(7 x 1) adapterów fiolek + 7 (7 x 1) igieł + 14 (7 x 2) wacików (Opakowanie zbiorcze); numer pozwolenia EU – EU/1/18/1305/003.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2018, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Cabliivi jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. <i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i> , aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją.
<b>Status leku sierocego</b>	TAK, w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt oznaczony symbolem czarnego trójkąta – objęty dodatkowym monitorowaniem. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Cabliivi

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cabliivi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	[redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego: [redacted]
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[redacted]

	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>II. [redacted]</p>
Kryteria wykluczenia	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>5) [redacted]</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>2) [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>7) [redacted]</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** W ramach programu lekowego [redacted]. Wskazanie to jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku i treścią analiz przedłożonych przez wnioskodawcę.
- **kategoria refundacyjna:** lek stosowany w ramach programu lekowego – propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji;
- **grupa limitowa:** nowa, odrębna grupa limitowa – propozycja zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i ust. 3 ustawy o refundacji;

- **poziom odpłatności:** bezpłatnie (lek wydawany w ramach programu lekowego);

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i klasyfikacja

ICD-10: M31 – Inne martwicze choroby naczyń

M31.1 – Zakrzepowa mikroangiopatia. Zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zakrzepową plamicą małopłytkową to nabyta mikroangiopatia zakrzepowa, dzieli się na wrodzoną (cTTP), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13, oraz nabytą (aTTP), wynikającą z blokowania funkcji ADAMTS13 przez autoprzeciwciała i dlatego określaną mianem immunologicznej TTP (iTTP). Skutkiem aTTP jest wewnątrznaczyniowe powstawanie agregatów płytkowych i małopłytkowość wynikająca ze zużycia płytek. W wyniku zaburzeń w mikrokrążeniu dochodzi do niedokrwistości hemolitycznej i objawów niedokrwienia różnych narządów, najczęściej ośrodkowego układu nerwowego. Wyróżnia się pierwotną i wtórną postać aTTP. W pierwotnej aTTP nie wykrywa się żadnej współistniejącej choroby, która mogłaby wyzwolić tę postać TMA. U podłoża wtórnej aTTP leżą choroby tkanki łącznej (m.in. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena), zakażenia (m.in. cytomegalowirusem, wirusem ludzkiego niedoboru odporności), przyjmowane leki (m.in. tiklopidyna, simwastatyna, trimetoprim, pegylowany interferon) oraz stany kliniczne, na przykład ciąża.

[Szczeklik 2018, Górska-Kosicka 2017]

### Epidemiologia

Zapadalność na TTP roczna w USA wynosi ~3/1 mln; częściej chorują kobiety niż mężczyźni.

[Szczeklik 2018]

Dokładna częstość zachorowań na cTTP nie jest znana, ale szacuje się, że w Europie choroba występuje u 0,5–4 osób/mln mieszkańców, a aTTP rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln osób/rok. Na aTTP najczęściej chorują osoby między 30. a 40. rokiem życia.

[Górska-Kosicka 2017]

### Rokowanie

W przebiegu naturalnym choroby śmiertelność wśród nieleczonych pacjentów sięgała 90%.

Plazmaferezy zmniejszają śmiertelność do 10–20%. Choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ~15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 42% w ciągu 7,5 roku. Nawroty zdarzają się częściej u młodszych chorych z małą aktywnością ADAMTS13 (<5–10%) i przeciwciałami anty-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji. Wśród chorych, którzy przeżyli epizod TTP, stwierdzono zwiększoną zapadalność na nadciśnienie tętnicze, toczeń rumieniowaty układowy, zaburzenia czynności poznawczych, depresję i stan przedzucawkowy; ponadto chorzy ci żyją krócej w porównaniu z populacją ogólną.

[Szczeklik 2018]

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej zamieszczono dane dotyczące populacji wnioskowanej pozyskane z baz AOTMiT zawierających dane NFZ.

Tabela 5. Dane NFZ w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Rok	Łączna liczba unikalnych numerów PESEL w Polsce z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 M 31.1 (główne lub współistniejące)	Łączna liczba unikalnych numerów PESEL w Polsce z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 M 31.1 (główne lub współistniejące), u których przeprowadzono procedurę plazmaferezy (kod świadczenia: 5.53.01.0000938)
2018	306	19
2019	296	12
2020	249	13

W toku prac Agencja zwróciła się także do sześciu ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od 1 eksperta i to stanowisko włączono do niniejszej analizy.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych dot. wnioskowanego wskazania.

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<b>Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</b>		
Brak dostępnych polskich danych epidemiologicznych; w Europie jest to 2-6/1 mln/rok Dzieci – 1/1 mln/rok	Brak dostępnych danych epidemiologicznych	I rok – ok. 60%? II rok – ok. 60-70 %? III rok – ok. 60-70%

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) - <http://www.pthit.pl/>
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) - <https://www.ebmt.org/>;
- European Hematology Association (EHA) - <https://ehaweb.org/>;
- British Society for Haematology (BSH) - <https://b-s-h.org.uk/>;
- International Society of Hematology (ISH) - <https://www.ishworld.org/>;
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) - <https://www.isth.org/>;
- American Society of Hematology (ASH) - <https://ashpublications.org/>
- Guidelines International Network - <http://www.g-i-n.net/>
- National Guideline Clearinghouse - [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Turning Research into Practice (TRIP) - <https://www.tripdatabase.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - <http://www.nice.org.uk/>
- Belgian Health Care Knowledge Centre - <https://kce.fgov.be/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) - <https://www.nhmrc.gov.au/>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) - [www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 13-14 września 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: aTTP, TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura, guidelines, consensus. Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji, omawianej technologii oraz omawianego wskazania), jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline. Ostatecznie do analizy włączono wytyczne brytyjskie z 2012 r. (*British Committee for Standards in Haematology, BCSH 2012*), japońskie z 2017 r. (*Japanese Society of Hematology, JSH 2017*) oraz międzynarodowe z 2020 r. (*International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2020*).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>BCSH 2012 (Wielka Brytania)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z ostrą postacią TTP (<i>ang. acute TTP</i>)</b></p> <p>Plazmafereza: PEX należy wdrożyć jak najszybciej i terapię rozpocząć od codziennej wymiany objętości: 1.5 PV, używając osocza S/D we wszystkich grupach wiekowych (1B).</p> <p>Objętość wymiany można zmniejszyć do 1.0 PV, gdy stan kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych stabilizują się (2C).</p> <p>Intensyfikacja częstotliwości i/lub objętości PEX należy rozważyć w stanach zagrożenia życia (2B).</p> <p>Codzienny zabieg PEX powinien trwać do czasu aż przez co najmniej 2 dni zostanie uzyskany wzrost liczby płytek krwi <math>&gt;150 \times 10^9/l</math>, a następnie wstrzymany (2B).</p> <p><b>Dalsze leczenie pacjentów z nabytym TTP (<i>ang. acquired TTP</i>)</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Kortykosteroidy: rekomendowane jest dożylnie codzienne podawanie metyloprednizolonu (np. 1 g dziennie przez kolejne trzy dni – dawka dla dorosłych) lub należy rozważyć wysokie dawki doustnego prednizolonu (np. 1 mg/kg/d) (1B).</p> <p>Rytuksymab: w ostrej idiopatycznej TTP z patologią neurologiczną lub kardiologiczną, która wiąże się z wysoką śmiertelnością, należy rozważyć rytuksymab w połączeniu z PEX i sterydami (1B); pacjentom z opornością na leczenie lub nawrotami o podłożu immunologicznym należy zaoferować rytuksymab (1B).</p> <p>CSA: terapia drugiego rzutu u pacjentów z ostrym lub przewlekłym nawracającym nabytym TTP (1C).</p> <p>Splenektomia: rzadko rozważana w nieostrej postaci iTTP ze względu na ograniczoną udowodnioną korzyść (2C).</p> <p>Leki przeciwplatekcyjne: ich skuteczność kliniczna w TTP nie jest udowodniona, ale jest stosunkowo bezpieczna (1B); aspiryna: niskie dawki (75 mg OD) można podawać podczas regeneracji płytek krwi (liczba płytek &gt;50 x 10<sup>9</sup>/l) (2B).</p> <p style="text-align: center;"><b>Leczenie pacjentów z chorobą TTP nawracającą</b></p> <p>Zalecana jest zwiększona terapia PEX i/lub rytuksymabem (1B).</p> <p>Pacjenci powinni być poinformowani ustnie lub pisemnie o objawach, oznakach i ryzyku nawrotu przed wypisem (1A).</p> <p><b>Poziom i siła dowodów:</b></p> <p>W rekomendacji wykorzystano skalę GRADE</p> <p>1A- silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody,  1B- silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody,  1C- silna rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody,  2A- słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody,  2B- słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody,  2C- słaba rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody.</p>
<p><b>JSH 2017 (Japonia)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Leczenie ostrego epizodu u pacjentów z aTTP (ang. acquired TTP)</b></p> <p>Wymiana osocza (1A): jest jedynym naukowo potwierdzonym sposobem leczenia nabytego TTP. Lekarz powinien zainicjować wymianę osocza jak najszybciej w przypadku podejrzenia aTTP, nawet przed uzyskaniem wyników testu ADAMTS13. PEX należy wykonywać raz dziennie do czasu aż przez 2 dni liczba płytek krwi znormalizuje się (<math>\geq 150 \times 10^9/l</math>).</p> <p>Kortykosteroidy (1B): podaje się dożylnie w terapii pulsacyjnej (metyloprednizolon 1000 mg/dzień przez 3 dni) lub doustnie w terapii wysokodawkowej (prednizolon, 1 mg/kg/dzień).</p> <p>Leki przeciwplatekcyjne (2B): aspirynę można podawać, gdy liczba płytek krwi osiągnie &gt;50 000/<math>\mu l</math>. Farmakoterapia przeciwplatekcyjna nie jest objęta japońskim ubezpieczeniem zdrowotnym ze względu na brak dowodów jej skuteczności. Aspiryna doustna może być podawana w zakresie dawek: 81–100 mg raz na dobę rano do zakończenia leczenia z udziałem kortykosteroidów.</p> <p>Inne terapie: Pacjenci bez zaburzeń kardiologicznych mogą przejść transfuzję krwinek czerwonych, jeśli stężenie hemoglobiny zmniejszy się do &lt;7,0 g/dl. U pacjentów z zaburzeniami kardiologicznymi poziom hemoglobiny &lt;8,0 g/dl może sugerować potrzebę przetoczenia krwinek czerwonych (1A). Transfuzja płytek krwi może być wskazana u pacjentów z zagrażającym życiu krwawieniem. Profilaktyczna transfuzja płytek krwi w innych sytuacjach jest jednak przeciwwskazana, ponieważ może zaostrzyć zakrzepicę (1B).</p> <p style="text-align: center;"><b>Leczenie pacjentów z oporną na leczenie TTP oraz z wczesnym nawrotem</b></p> <p>Rytuksymab: jeśli liczba płytek krwi nie wzrośnie do 50 000 / <math>\mu l</math> po pięciu sesjach wymiany osocza lub liczba płytek krwi zmniejszy się do &lt;50 000 / <math>\mu l</math> po początkowym przywróceniu do &gt; 150 000 / <math>\mu l</math>, lekarz powinien rozważyć rytuksymab w połączeniu z plazmaferezą (1B). Pacjenci z podwyższonym mianem inhibitora ADAMTS13 często nie reagują na plazmaferezę, dlatego konieczne jest dodatkowe stosowanie rytuksymabu. Chociaż rytuksymab nie jest zapewniany przez japońskie ubezpieczenie zdrowotne w leczeniu TTP, jest rekomendowany z siłą dowodów 1, ponieważ jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z oporną na leczenie TTP.</p> <p>Inne terapie: cyklofosfamid (2B), winkrystyna (2B), cyklosporyna (2B) lub splenektomia (2C).</p> <p><b>Poziom i siła dowodów:</b></p> <p>W rekomendacji wykorzystano skalę GRADE.</p> <p><b>Siła zaleceń:</b></p> <p>1: silna rekomendacja - w większości korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko;  2: słaba rekomendacja - korzyści są ściśle równoważone z ryzykiem.</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p>A: dowody na podstawie wielu RCT lub bardzo mocne dowody z badań obserwacyjnych;  B: ograniczone dowody z RCT lub mocne dowody z badań obserwacyjnych;  C: dowody z RCT z poważnymi błędami lub słabe/niejednoznaczne dowody z badań obserwacyjnych.</p>
<p><b>ISTH 2020 (międzynarodowe)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów chorych na iTTP (ang. acute immune-mediated TTP)</b></p> <p>W przypadku pierwszego ostrego epizodu i nawrotów iTTP rekomendowane jest włączenie kortykosteroidów do terapeutycznej wymiany osocza (silna rekomendacja, pomimo bardzo niskiej jakości dowodów) oraz warunkowe dodanie rytuksymabu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów). Ponadto u pacjentów z iTTP doświadczających ostrego epizodu (pierwszego lub nawracającego) rekomendowane jest stosowanie <b>kaplacyzumabu</b> (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku pacjentów z remisją iTTP ale nadal z niską aktywnością ADAMTS13 w osoczu bez żadnych objawów klinicznych, rekomendowane jest profilaktyczne stosowanie rytuksymabu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów).</p> <p style="text-align: center;"><b>Szczegółowe wytyczne dotyczące stosowania kaplacyzumabu</b></p> <p>Największą korzyść ze stosowania kaplacyzumabu uzyskuje się, jeśli zostanie on podany we wczesnej fazie ostrego epizodu iTTP (tj. w momencie potwierdzenia diagnozy). Dlatego stosowanie kaplacyzumabu jest uzależnione od zdolności do szybkiej identyfikacji pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem iTTP (np. wysokie podejrzenie kliniczne z dowodami na ciężki niedobór aktywności ADAMTS13 w osoczu i obecność inh bitorów lub przeciwciał anti-ADAMTS13 IgG). W praktyce lekarze biorący pod uwagę leczenie kaplacyzumabem, powinni rozważyć podanie leku jeszcze przed uzyskaniem wyników testu na aktywność ADAMTS13 w osoczu.</p> <p>Kaplacyzumab stanowi nową opcję terapeutyczną i powinien być stosowany pod kontrolą doświadczonego lekarza, posiadającego wiedzę na temat leku oraz decydującego o momencie rozpoczęcia oraz zakończenia terapii.</p> <p><b>Poziom i siła dowodów:</b>  <b>Siła zaleceń:</b></p> <p>Silna rekomendacja: pomimo niskiej jakości dowodów; potencjalne korzyści i doświadczenie kliniczne przeważają nad stosunkowo niskim ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych; zalecana interwencja może umiarkowanie zmniejszyć śmiertelność w stanach zagrażających życiu sytuacji, podczas gdy zdarzenia niepożądane nie są poważne.</p> <p>Warunkowa rekomendacja: niska lub umiarkowana jakość dowodów, dość zawężony zakres wyników, na które ma wpływ interwencja, kwestie związane z kosztem leku.</p>
<p>Skróty: BCSH - British Committee for Standards in Haematology; CSA – cyklosporyna; FFP – osocze świeżo mrożone (ang. fresh-frozen plasma); ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis; JSH - Japanese Society of Hematology; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PEX - transfuzja osocza, plazmaferesa (ang. plasma exchange); PV – objętość osocza (ang. plasma volume); RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized clinical trial); TTP - zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura); S/D – rozpuszczalnik/detergent (ang. solvent/detergent);</p>	

Wszystkie wytyczne zgodnie rekomendują niezwłoczne wdrożenie PEX po wstępnym rozpoznaniu aTTP oraz rekomendują włączenie kortykosteroidów (prednizonu lub metyloprednizolonu). Ponadto w wyjątkowych sytuacjach wymieniany jest rytuksymab, cyklosporyna, cyklofosamid, winkrystyna, splenektomia, leki przeciwplatekcyjne.

Kaplacyzumab jest wymieniany jedynie w najnowszych wytycznych z 2020 r. (ISTH 2020) w leczeniu I linii chorych na aTTP w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją. W wytycznych zwrócono uwagę, że największe korzyści z terapii kaplacyzumabem można odnotować w przypadku podania leku w początkowym etapie leczenia i należy rozważyć podanie leku jeszcze przed uzyskaniem wyników testu na aktywność ADAMTS13 w osoczu.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazmaferesa + gl kokortykoidy (leczenie 1. linii)</li> <li>• Osocze mrożone (stosowane w przypadku braku możliwości prowadzenia natychmiastowej plazmaferazy)</li> <li>• Plazmaferesa + gl kokortykoidy + rytuksymab (stosowane/zalecane w większości krajów UE, w tym w Polsce)</li> <li>• Plazmaferesa + rytuksymab (stosowane w Japonii, Wielkiej Brytanii)</li> <li>• Cyklofosamid, cyklosporyna, winkrystyna, takrolimus (w przypadku oporności na ww.)</li> </ul>
Technologia najtańsza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazmaferesa + gl kokortykoidy</li> <li>• Osocze mrożone</li> </ul>
Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazmaferesa + rytuksymab</li> </ul>



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2021.65), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach listy A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: azathioprinum, ciclosporinum, cyclophosphamidum, methylprednisolonum, mycophenolas mofetil i prednisonum

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN/EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
<b>Azathioprinum</b>										
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	13,61	14,29	18,50	16,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1> [...]; <2> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3> [...]	R	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	05909990232819	22,03	23,13	29,02	27,13				5,09
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	05909990277810	43,09	45,24	54,26	54,26				3,56
<b>Ciclosporinum</b>										
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	238,08	249,98	268,46	268,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; [...]; <2> [...]	R	3,54
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	53,95	56,65	67,13	67,03				3,30
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	113,89	119,58	134,06	134,06				3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist. po 10 kaps.)	05909990946624	238,14	250,05	268,53	268,12				3,61
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	277,02	290,87	310,64	310,64				3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990946426	53,95	56,65	67,13	67,03				3,30
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 kaps.)	05909990946525	113,89	119,58	134,06	134,06				3,20
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	46,72	49,06	55,86	32,17				26,89
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	250,01	262,51	280,98	268,12				16,06
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	05909990336913	320,11	336,12	355,89	310,64				48,45
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	62,45	65,57	76,05	67,03				12,22
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	124,68	130,91	145,39	134,06				14,53
<b>Cyclophosphamidum</b>										

Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; <2> [...]	R	3,20	
<b>Methylprednisolonum</b>											
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzyk., 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	10,53	11,06	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	R	50%	7,39
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	32,40	34,02	42,81	42,81				11,38	
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	6,48	6,80	9,23	8,03				4,40	
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	21,54	22,62	28,98	28,98				6,83	
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	5,40	5,67	8,10	8,03				3,27	
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	10,80	11,34	15,41	15,41				3,41	
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	24,51	25,74	32,10	32,10				6,83	
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	6,46	6,78	9,21	8,03				4,38	
<b>Mycophenolas mofetil</b>											
CellCept, proszek do sporz. zawiesiny doust., 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	209,24	219,70	232,84	108,46	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1> [...]; <2> [...]; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; [...]	R		127,58
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	124,20	130,41	141,54	77,47				67,27	
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	124,20	130,41	141,54	77,47				67,27	
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	63,18	66,34	77,47	77,47				3,20	
Mycofit, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990750993	63,18	66,34	77,47	77,47				3,20	
Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	62,64	65,77	76,90	76,90				3,20	
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990715268	70,20	73,71	84,84	77,47				10,57	
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	05909990638185	66,80	70,14	81,27	77,47				7,00	
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	05909990638208	66,80	70,14	81,27	77,47				7,00	
<b>Prednisonum</b>											
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	8,20	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1> [...]; <2> [...]; <3> [...]; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; [...]; <4> [...]	R		8,20
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84				11,70	
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68				8,54	
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60				5,33	
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92				9,37	
Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, R – ryczałt, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania											

Ponadto w odniesieniu do technologii nielekowych w ramach leczenia szpitalnego w Polsce ze środków publicznych finansowany jest także zabieg plazmaferezy leczniczej (PEX) oraz zabieg usunięcia śledziony (SPL). Zabieg PEX rozliczany jest w katalogu produktów do sumowania (wartość punktowa: 3840 pkt) oraz w katalogu produktów odrębnych jako PEX z hospitalizacją (wartość punktowa: 4056 pkt). Natomiast procedura SPL rozliczana jest w ramach katalogu grup (wartość punktowa: 6200 pkt w przypadku hospitalizacji oraz 5704 pkt w przypadku hospitalizacji planowanej).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowe postępowanie (SoC): plazmafereza (PEX) i leczenie immunosupresyjne + placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktualna praktyka kliniczna;</li> <li>zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej;</li> <li>wskazywana przez polskich ekspertów;</li> <li>refundowana w Polsce.</li> </ul>	Wybór zasadny. Wybrany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w praktyce klinicznej (potwierdza to opinia eksperta oraz wytyczne)

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić.

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych jako refundowany komparator w populacji docelowej dla Cablivi przyjmuje standardowe postępowanie (SoC), na które składają się zabiegi plazmaferezy i leczenie immunosupresyjne.

Wszystkie odnalezione przez Agencję wytyczne kliniczne (brytyjskie British Committee for Standards in Haematology z 2012 r., japońskie Japanese Society of Hematology z 2017 r. oraz międzynarodowe International Society on Thrombosis and Haemostasis z 2020 r.) potwierdzają prawidłowy wybór komparatora.

Ekspert ankietowany przez Agencję zaliczył do aktualnie stosowanych technologii medycznych m. in. wskazany przez wnioskodawcę komparator. Zalicza go do najtańszych i najczęściej stosowanych (odsetek stosujących - prawdopodobnie 100%). Jednocześnie ekspert jako najskuteczniejszą technologię wskazuje skojarzenie „PEX + glikokortykoidy + rytuksymab”, jednak ten ostatni nie jest w Polsce refundowany w analizowanym wskazaniu.

Biorąc powyższe pod uwagę, wybrany przez wnioskodawcę komparator uznano za zasadny. Przyjęty komparator jest spójny w przedłożonych analizach wraz z uzupełnieniem.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kaplacyzumabu (Cablivi, KPL) dodanego do terapii standardowej (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 (aTTP).

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Przeszukiwanie podstawowe</b>			
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli 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).</li> </ul> <p>Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO, a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację <u>możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej</u>.</p>	-	Brak uwag
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>KPL + SoC: kaplacyzumab dodany do leczenia standardowego (SoC, ang. <i>standard of care</i>), czyli PEX i leczenia immunosupresyjnego</li> </ul>	-	Brak uwag
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SoC: standardowe postępowanie, czyli PEX i leczenie immunosupresyjne</li> </ul>	-	Brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do uzyskania odpowiedzi</li> <li>Czas trwania PEX</li> <li>Czas trwania hospitalizacji</li> <li>Nawrót choroby ogółem, w tym zaostrzenie i późny nawrót choroby,</li> <li>Oporność na terapię</li> <li>Zgony</li> <li>Powikłania aTTP</li> <li>Bezpieczeństwo terapii</li> <li>Jakość życia pacjentów</li> </ul>	-	Brak uwag
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,</li> <li>badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji (np. seria przypadków, rejestr),</li> <li>przeglądy systematyczne dla interwencji.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>	Brak uwag
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>raporty z badań klinicznych,</li> <li>doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.</li> </ul>	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Przeszukiwanie uzupełniające dla populacji dzieci i młodzieży</b>			
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku poniżej 18 lat, z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP).</li> </ul>	-	ChPL Cablivi precyzuje wskazanie do stosowania ograniczonego do „(...) młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg (...)”
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>KPL + SoC: kaplacyzumab dodany do leczenia standardowego (SoC, ang. standard of care), czyli PEX i leczenia immunosupresyjnego</li> </ul>	-	Brak uwag
<b>Komparatory</b>	-	-	Brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do uzyskania odpowiedzi</li> <li>Czas trwania PEX</li> <li>Czas trwania hospitalizacji</li> <li>Nawrót choroby ogółem, w tym zaostrzenie i późny nawrót choroby,</li> <li>Oporność na terapię</li> <li>Zgony</li> <li>Powikłania aTTP</li> <li>Bezpieczeństwo terapii</li> <li>Jakość życia pacjentów</li> </ul>	-	Brak uwag
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy pojedynczych przypadków</li> </ul>	-	Brak uwag
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>Raporty z badań klinicznych,</li> <li>Doniesienia konferencyjne</li> </ul>	-	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez PubMed), Embase, Central (The Cochrane Central Register of Controlled Trials). Jako datę wyszukiwania podano 30.10.2019 dla przeszukania podstawowego oraz 12.08.2021 dla uzupełniającego (jako datę ostatniej aktualizacji dla obu podano 4.12.2021).

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 09.08.2021.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji znaleźli badania:

- Peyvandi, F; Scully, M; Kremer Hovinga, JA; Cataland, S; Knöbl, P; Wu, H; Artoni, A; Westwood, JP; Mansouri Taleghani, M; Jilma, B; et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2016; 374:511-522. (DOI: 10.1056/NEJMoa1505533)
- 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. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 HERCULES Study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Intensive Care Medicine Experimental 2018; 6 (Suppl 2): 40 (p. 524). (DOI:10.1186/s40635-018-0201-6)
- 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. Outcomes of patients with worsening acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ttp) despite daily therapeutic plasma

exchange (TPE) in the phase 3 hercules trial. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2020; 4(SUPPL 1):699-700. (DOI: 10.1002/rth2.12393).

Wnioskodawca uwzględnił powyższe publikacje w ramach uzupełnienia analizy klinicznej.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 pierwotne badania z randomizacją porównujące KPL + SoC z PLC + SoC (TITAN, HERCULES), obejmujące populację dorosłych pacjentów z epizodem aTTP;
- 3 badania efektywności rzeczywistej (Coppo 2020, Dutt 2020, Volker 2020) obejmujące w większości populację dorosłych pacjentów z epizodem aTTP leczonych KPL + SoC (w badaniu Dutt 2020 4 uczestników było <18 r.ż.). W badaniach Dutt 2020 oraz Coppo 2020 skuteczność i bezpieczeństwo terapii KPL + SoC porównano z historycznymi kohortami pacjentów leczonych wyłącznie SoC;
- 3 opisy przypadków stosowania KPL w populacji dzieci i młodzieży (Bhoopalan 2019, Kaczmarek 2019, Nagel 2020).

Ponadto wnioskodawca w ramach przeglądu włączył jeden przegląd Chung 2020 przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo nowych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu TMA: KPL w terapii epizodu aTTP, oraz rawulizumabu w terapii atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS); ze względu na cel AK skupiono się wyłącznie na wynikach przeglądu systematycznego odnoszących się do KPL).

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

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania skuteczności klinicznej</b>			
<b>HERCULES (Scully 2019)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Ablynx	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- badanie III fazy</li> <li>- liczba ramion: 2,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepiene,</li> <li>- typ hipotezy: <i>superiority</i>,</li> <li>- długość okres obserwacji – obserwacja prowadzona przez miesiąc po zakończeniu okresu trwania leczenia. Czas leczenia w badaniu zależny był od długości trwania poszczególnych etapów (złożony z dwóch lub trzech etapów, tj. 1. Etap + 2. Etap ±3 etap*) oraz z możliwości rozpoczęcia nowego cyklu KPL + SoC **</li> <li>- interwencje: <u>Grupa KPL + SoC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• PEX: codziennie, 1–1,5 objętości osocza, do czasu normalizacji płytek krwi + 2 dni</li> <li>• GKS: (metylo)prednizon lub (metylo)prednizon doustnie w dawce ≥1 mg/kg mc./dzień przez okres codziennych PEX i przez 1 tydz.</li> <li>• Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką</li> </ul> <u>Grupa PLC + SoC:</u> </li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiek ≥18 lata</li> <li>- Kliniczna diagnoza aTTP (pierwszy lub kolejny epizod) w oparciu o obraz kliniczny;</li> <li>- Wymagane rozpoczęcie codziennych PEX i otrzymanie 1 PEX przed randomizacją;</li> <li>- W przypadku kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego oraz zgoda na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji;</li> <li>- Zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Liczba płytek krwi/mm<sup>3</sup> ≥100 000;</li> <li>- Stężenie kreatyniny &gt;200 μmol/l w przypadku pacjentów, u których liczba płytek krwi/mm<sup>3</sup> &gt;30 000<sup>9</sup> (w celu wykluczenia możliwych przypadków aHUS);</li> <li>- Znana inna przyczyna na małopłytkowości;</li> <li>- cTTP (wrodzona TTP) znana w momencie włączenia do badania;</li> <li>- Ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>- Klinicznie istotne aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia (z wykluczeniem małopłytkowości);</li> <li>- Znane, przewlekłe stosowane leczenie antykoagulantami, które nie może być zatrzymane (przerwane) z zachowaniem bezpieczeństwa;</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi (≥150 000/mm<sup>3</sup>) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni,</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrót aTTP ogółem (w tym: wczesny nawrót/zaostrezenie: ≤30 dni od zakończenia codziennej PEX, późny nawrót: &gt;30 dni od zakończenia codziennej PEX),</li> <li>- oporna aTTP (brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia PEX oraz poziom LDH &gt; górnej granicy normy),</li> <li>- czas do normalizacji 3 markerów uszkodzenia narządów (LDH, troponiny sercowej I, kreatyniny w surowicy),</li> <li>- liczba dni i objętość przebytych PEX,</li> <li>- liczba dni hospitalizacji i liczba dni na oddziale intensywnej terapii,</li> <li>- śmiertelność,</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: pierwsze podanie: dożylnie przed rozpoczęciem pierwszej PEX po randomizacji; kolejne podania: podskórnym raz dziennie przez okres codziennych PEX oraz 30 ±28 dni po zakończeniu codziennych PEX</li> <li>PEX: codziennie, 1–1,5 objętości osocza, do czasu normalizacji płytek krwi + 2 dni</li> <li>GKS: (metylo)prednizon lub (metylo)prednizolon doustnie w dawce ≥1 mg/kg mc./dzień przez okres codziennych PEX i przez 1 tydz.</li> <li>Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze złośliwe;</li> <li>Stan kliniczny inny niż związany z aTTP z przewidywaną długością życia &lt;6 mies. np. nieuleczalny nowotwór złośliwy;</li> <li>Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub składniki pomocnicze badanego leku;</li> <li>Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>Pacjenci, którzy w opinii badacza zostali uznani za nieodpowiednich kandydatów do włączenia do badania, niezależnie od przyczyny;</li> <li>Pacjenci uprzednio włączeni do badania klinicznego oceniającego kaplacyzumab, którzy otrzymali kaplacyzumab lub w przypadku których przypisane ramie nie jest znane</li> </ul> <p>Liczba pacjentów Grupa KPL + SoC: 72 Grupa PLC + SoC: 73</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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),</li> <li>zdarzenia sercowo-naczyniowe i neurologiczne związane z aTTP, poważne (ang. <i>major</i>) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe,</li> <li>zaburzenia funkcji poznawczych,</li> <li>parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne,</li> <li>immunogenność,</li> <li>bezpieczeństwo terapii</li> </ul>
<p><b>TITAN (Peyvandi 2016)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ablynx</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe,</li> <li>badanie II fazy</li> <li>liczba ramion: 2,</li> <li>randomizowane,</li> <li>pojedynczo zaślepione,</li> <li>typ hipotezy: <i>superiority</i>,</li> <li>długość okres obserwacji – obserwacja prowadzona przez 12 mies. po zakończeniu okresu trwania leczenia. Czas leczenia w badaniu zależny był od długości trwania poszczególnych etapów (złożony z dwóch lub trzech etapów, tj. 1. Etap + 2. Etap *) oraz z możliwości rozpoczęcia nowego cyklu KPL + SoC ***</li> <li>interwencje:</li> </ul> <p><u>Grupa KPL + SoC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>KPL: pierwsze podanie: dożylnie 10 mg przed rozpoczęciem pierwszej PEX po randomizacji; kolejne podania: podskórnym 10 mg raz lub dwa razy dziennie przez okres codziennych PEX oraz 30 dni po zakończeniu codziennych PEX.</li> <li>PEX</li> <li>GKS: zgodnie z lokalną praktyką.</li> <li>Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką</li> </ul> <p><u>Grupa PLC + SoC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PLC: pierwsze podanie: dożylnie przed rozpoczęciem pierwszej PEX po randomizacji; kolejne podania: podskórnym raz lub dwa razy dziennie przez okres codziennych PEX oraz 30 dni po zakończeniu codziennych PEX</li> <li>PEX</li> <li>GKS: zgodnie z lokalną praktyką.</li> <li>Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥18 lata;</li> <li>Diagnoza TTP w oparciu o obraz kliniczny (idiopatyczna lub wtórna TTP);</li> <li>Konieczność przeprowadzania codziennych PEX (możliwa 1 PEX przed randomizacją do badania);</li> <li>Zgoda na udział w badaniu;</li> <li>Dostępność w okresie obserwacji;</li> <li>Zgoda na stosowanie akceptowalnych środków antykoncepcyjnych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba płytek krwi/mm<sup>3</sup> ≥100 000;</li> <li>Ciężki lub zagrażający życiu stan kliniczny inny niż aTTP, który mógłby zakłócić udział w badaniu;</li> <li>Kliniczne objawy infekcji jelitowej E.coli 0157 lub pokrewnego organizmu,</li> <li>mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych lub szpiku kostnego,</li> <li>zespół antyfosfolipidowy,</li> <li>ciężka aktywna infekcja wskazująca na posocznice,</li> <li>diagnoza DIC (rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe);</li> <li>cTTP (wrodzone TTP) znana w momencie włączenia do badania;</li> <li>Ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>Aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia;</li> <li>Znane, przewlekłe stosowane leczenie antykoagulantami, które nie może być zatrzymane (przerwane) z zachowaniem bezpieczeństwa</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi (≥150 000/mm<sup>3</sup>) z potwierdzeniem po 48 godz. Obejmującym liczbę płytek krwi ≥150 000/mm<sup>3</sup> oraz poziom LDH &lt;2 x górna granica normy,</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesny nawrót/zaostrenie aTTP (≤30 dni od zakończenia codziennej PEX) i czas do pierwszego wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP,</li> <li>późny nawrót aTTP (&gt;30 dni od zakończenia codziennej PEX) i czas do pierwszego późnego nawrotu aTTP,</li> <li>całkowita remisja po codziennej PEX (potwierdzona normalizacja liczby płytek krwi (≥150 000/mm<sup>3</sup>) oraz brak zaostreń, dotyczy okresu wstępnej terapii, w trakcie której stosuje się PEX),</li> <li>odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi ≥150 000/mm<sup>3</sup> w 30 dniu terapii oraz po 1 mies. FU,</li> <li>czasu do pierwszej normalizacji liczby płytek krwi (≥150 000/mm<sup>3</sup>) z potwierdzeniem po 48 godz. Oraz czas do pierwszego osiągnięcia poziomu LDH &lt;2 x górna granica normy z potwierdzeniem po 48 godz.,</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów</u>            Grupa KPL + SoC: 36            Grupa PLC + SoC: 39</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena poprawy oznak i objawów związanych z aTTP,</li> <li>- liczba dni, sesji i objętość PEX,</li> <li>- śmiertelność,</li> <li>- zaburzenia funkcji poznawczych,</li> <li>- parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne,</li> <li>- immunogenność,</li> <li>- bezpieczeństwo terapii</li> </ul>
<b>Badania skuteczności rzeczywistej</b>			
<p><b>Coppo 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe (Francja)</li> <li>- prospektywne</li> <li>- obserwacyjne (nierandomizowane, niezaślepienie)</li> <li>- liczba ramion: 2 (porównanie z kohortą historyczną)</li> <li>- typ hipotezy: nd,</li> <li>- długość okres obserwacji – Mediana 127 dni (25. percentyl – 75. Percentyl: 47–200) (czas trwania codziennych PEX + 56 dni po ich zakończeniu)</li> <li>- interwencje:  <u>Grupa KPL + SoC:</u>            Kaplacyzumab + PEX + immunosupresja (GKS, RTX)  <u>Grupa SoC:</u>            PEX, GKS (92% pacj.), rytuksymab (68% pacj.), inne (u 1-2% pacj.: cyklofosfamid, winkrystyna, bortezom b, &gt;1 terapia ratunkowa, splenektomia)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>            pacjenci z kliniczną diagnozą aTTP (objawy TMA i wynik 1-2 pkt. w skali FRENCH<sup>®</sup>) włączeni do rejestru CNR-MAT i leczeni „potrójnym schematem”:            KPL+PEX+immunosupresja z GKS i RTX, od września 2018 roku</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>            Grupa KPL + SoC: 90            Kohorta historyczna SoC: 180</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub oporna aTTP</li> <li>- czas do normalizacji liczby płytek krwi po rozpoczęciu terapii KPL zdefiniowany jako pierwszy dzień w którym liczba płytek krwi wynosiła &gt;150 000/mm<sup>3</sup>,</li> <li>- czas do normalizacji aktywności ADAMTS13 (tj. wyniku ≥20%)</li> <li>- wczesny nawrót/zaostrenie: ≤30 dni od zakończenia codziennej PEX,</li> <li>- oporna aTTP (liczba płytek krwi &lt;50 000/mm<sup>3</sup> i podwyższony poziom LDH pomimo 5 zabiegów PEX i leczenia GKS) – dotyczy oporności na terapię początkową bez KPL,</li> <li>- liczba dni PEX i ich objętość,</li> <li>- liczba dni hospitalizacji,</li> <li>- śmiertelność,</li> <li>- bezpieczeństwo terapii</li> </ul>
<p><b>Dutt 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe (Wielka Brytania)</li> <li>- retrospektywne</li> <li>- obserwacyjne (nierandomizowane, niezaślepienie)</li> <li>- liczba ramion: 2 (porównanie z kohortą historyczną)</li> <li>- typ hipotezy: nd,</li> <li>- długość okres obserwacji – mediana 80 dni (IQR: 59–166),</li> <li>- interwencje:  <u>Grupa KPL + SoC:</u>            Kaplacyzumab, PEX, immunosupresja  <u>Grupa SoC:</u>            PEX, rytuksymab (87% pacj.) (brak danych o innych lekach)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>            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</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>            Grupa KPL + SoC: 85 (w tym 4 pacjentów &lt;18 r.ż.)            Kohorta historyczna SoC: 39</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL do czasu normalizacji liczby płytek krwi (≥150 00/mm<sup>3</sup>) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni,</li> <li>- nawrót aTTP ogółem (w tym: wczesny nawrót/zaostrenie: ≤30 dni od zakończenia codziennej PEX, późny nawrót: &gt;30 dni od zakończenia codziennej PEX),</li> <li>- oporna aTTP (progresja objawów klinicznych lub trwały spadek liczby płytek krwi pomimo PEX),</li> <li>- czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów,</li> <li>- normalizacja objawów neurologicznych,</li> <li>- liczba dni PEX,</li> <li>- liczba dni hospitalizacji,</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			- śmiertelność, - bezpieczeństwo
<p>* 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 badaniu HERCULES: 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,</p> <p>** W przypadku Wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP lub 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</p> <p>*** W przypadku wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP (<math>\leq 30</math> dni po zakończeniu codziennych PEX) dopuszczano ponowne leczenie KPL/PLC + SoC (od 1 etapu leczenia) przez maks. 90 dni od otrzymania pierwszej dawki KPL/PLC. W przypadku późnego nawrotu aTTP (<math>&gt;30</math> dni po zakończeniu codziennych PEX) ponowne leczenie KPL/PLC nie było dopuszczalne (pacjenci otrzymywali SoC).</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B (badania RCT) oraz C (Coppo 2020, Dutt 2020) AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w Aneksie C (Volker 2020) oraz Aneksie D (opisy przypadków) AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy została oceniona przy użyciu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Collaboration* dla randomizowanych badań klinicznych TITAN i HERCULES.

W przypadku obu badań oceniono, że istnieją pewne zastrzeżenia co do jakości badań. W badaniu TITAN zastrzeżenia dotyczą domeny 2, tj. ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji, z przyczyny „zastosowania 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 ( $p < 0,05$ )). Dla pozostałych domen ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

Natomiast w badaniu HERCULES wnioskodawca opisuje zastrzeżenia do domeny 1, tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji, jak wskazano w AKL wnioskodawcy: „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,  $p < 0,05$ )”. Dla pozostałych domen ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 13. Skrócona ocena wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę

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
<b>Podsumowanie</b>	<b>PW</b>	<b>PW</b>
<p>Ryzyko błędu: W – wysokie, PW – pewne zastrzeżenia, N – niskie Ocena w domenach 3., 4. obejmuje ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach</p>		

Badania skuteczności praktycznej oceniono w skali NICE: badanie Volker 2020 na 6 pkt (nie jest prospektywne oraz brak konsekwentnej rekrutacji), badanie Dutt 2020 na 7 pkt (nie jest badaniem prospektywnym), oraz badanie Coppo na 8 pkt (na 8 możliwych).

Opisy przypadków oceniano za pomocą formularza wiarygodności JBI (składa się z 8 pytań, określających spełnienie kryteriów wiarygodności, możliwe odpowiedzi: tak, nie niejasne). Dla Bhoopalan 2019 stwierdzono brak jasno opisanej i chronologicznie przedstawionej historii pacjenta, w publikacji Nagel 2020 jako niejasne

określono zastosowane interwencje/procedury leczenia. Natomiast w opisie Kaczmarek 2019 nie zidentyfikowano ograniczeń za pomocą zastosowanej skali.

Jakość opracowania wtórnego Chung 2020 oceniono na krytycznie niską w skali AMSTAR II (szczegóły na str. 106 AKL wnioskodawcy).

Szczegółowa analiza jakości wszystkich włączonych publikacji znajduje się w Aneksach B.3 (str. 154-159), C.4. (str. 169) oraz D.2. (str. 173) AKL wnioskodawcy.

Analitik zweryfikował ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdził różnic w ocenie.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „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 aTTP .
  - b. Badanie w kierunku obecności inhibitora ADAMTS13 ma na celu różnicowanie postaci nabytej (aTTP) od postaci wrodzonej TTP (cTTP, congenital TTP). Istotne znaczenie 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 (...).
  - 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 wnioski 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.”
- „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.”
- „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 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”
- „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”

- „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.”

- „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”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, ponad te wskazane przez wnioskodawcę.

### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „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 Cabliwi. Wyniki badania II fazy TITAN przedstawiono natomiast w Aneksie.”
- „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 wyniósł 7 oraz 8 dni”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, ponad te wskazane przez wnioskodawcę.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

##### **Analiza kliniczna w populacji dorosłych**

W ramach AWA poniżej przedstawiono wybrane wyniki badania klinicznego III fazy HERCULES. Pozostałe wyniki tego badania oraz badania TITAN znajdują się w Aneksie E oraz F AKL wnioskodawcy (str. 174).

##### **Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie**

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu HERCULES tj. odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako normalizację liczby płytek krwi ( $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ ), umożliwiającą zaprzestanie zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni.

Leczenie KPL + SoC istotnie statystycznie skracało czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do PLC + SoC (wskaźnik częstości zdarzenia ERR=1,55, p=0,01).

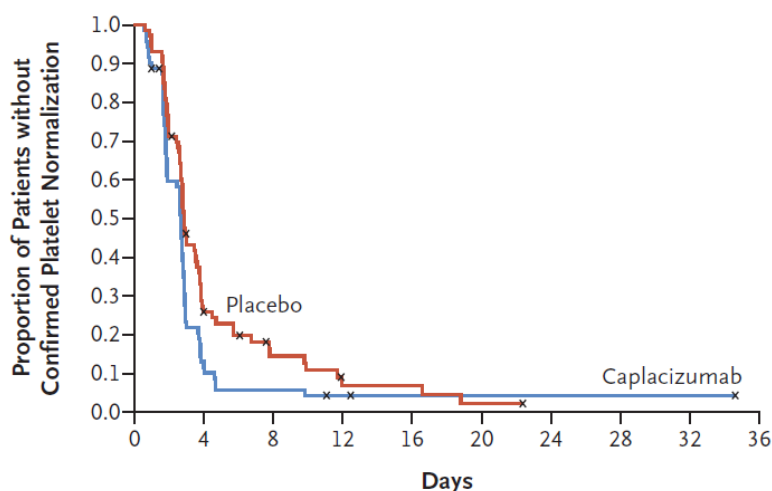
Tabela 14. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy	KPL + SoC		PLC + SoC		ERR * [95% CI], (p)
	N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	
Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie	72	2,69 [1,89; 2,83]	73	2,88 [2,68; 3,56]	<b>1,55 [1,09; 2,19], 0,01</b>

\* 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 15. Szczegółowe wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC
Czas do uzyskania odpowiedzi (dni [95% CI])		
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]



## No. at Risk

Placebo	73	17	8	3	3	1	0
Caplacizumab	71	9	4	2	1	1	1

Rysunek 1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (HERCULES)

## Przebieg epizodu aTTP

Nawrót aTTP ogółem (wczesny lub późny) obserwowano około 3-krotnie rzadziej w grupie leczonej KPL + SoC niż w grupie PLC + SoC, redukcja ryzyka wystąpienia nawrotu wyniosła 67% i była istotna statystycznie (12% vs 38%; RR=0,33, NNT = 4, p<0,001). Również ryzyko wczesnego nawrotu/zaostrenia ≤30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL/PLC było istotnie niższe w grupie badanej KPL + SoC niż w grupie kontrolnej (4% vs 38%; RR = 0,11, NNT = 3).

Późny nawrót aTTP >30 dni po zakończeniu PEX raportowano częściej w ramieniu KPL + SoC, tj. u 6 pacjentów (8%), natomiast w grupie PLC + SoC późny nawrót choroby nie wystąpił u żadnego pacjenta. Istotność statystyczna tej różnicy nie jest jednoznaczna, gdyż parametr RR wskazuje na brak istotności (13,18 [95%CI: 0,76; 229,70]), natomiast RD wskazuje na istotną różnicę (obliczenia Agencji: RD = 0,08 [95%CI: 0,02; 0,15]). Wnioskodawca zaznacza,

oraz, że u każdego z tych pacjentów poziom aktywności ADAMTS13, po zakończeniu okresu leczenia KPL, był niższy niż 10% (Rysunek 3, poniżej).

Oporną aTTP zgodnie z definicją przyjętą w protokole badania nie zidentyfikowano u żadnego pacjenta w grupie leczonej KPL, natomiast w grupie przyjmującej PLC rozpoznano u 3 (4%) pacjentów (wg innej definicji przyjętej w Scully 2017, liczba opornych przypadków wyniosła 5), różnica nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Nawrót aTTP ogółem (wczesny nawrót/zaostrenie oraz późny nawrót)		9/72 (12%) <sup>a</sup>	28/73 (38%) <sup>a</sup>	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%) <sup>b,c</sup>	28/73 (38%)	0,11 [0,03; 0,34]	NNT = 3 [3; 5]
Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX	Ogółem	6/72 (8%) <sup>c</sup>	0/73 (0%)	13,18 [0,76; 229,70]	NNH = 12 [6; 64] Obliczenia Agencji <sup>^</sup> : RD = 0,08 [95%CI: 0,02; 0,15]
Oporna aTTP	Zgodnie z definicją przyjętą w protokole <sup>g</sup>	0/72 (0%) <sup>f</sup>	3/73 (4%) <sup>f</sup>	0,14 [0,01; 2,75]	-0,04 [-0,09; 0,01]
	Zgodnie z definicją przyjętą wg Scully 2017 <sup>h</sup>	0/72 (0%) <sup>i</sup>	5/73 (7%) <sup>i</sup>	0,09 [0,01; 1,64]	NNT = 15 [8; 173] Obliczenia Agencji <sup>^</sup> : RD = -0,07 [-0,13; -0,01]

nd – nie dotyczy. \* Dane pochodzą z raportu EMA 2018. <sup>^</sup> Obliczenia Agencji wykonane w programie Review Manger 5.3

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.

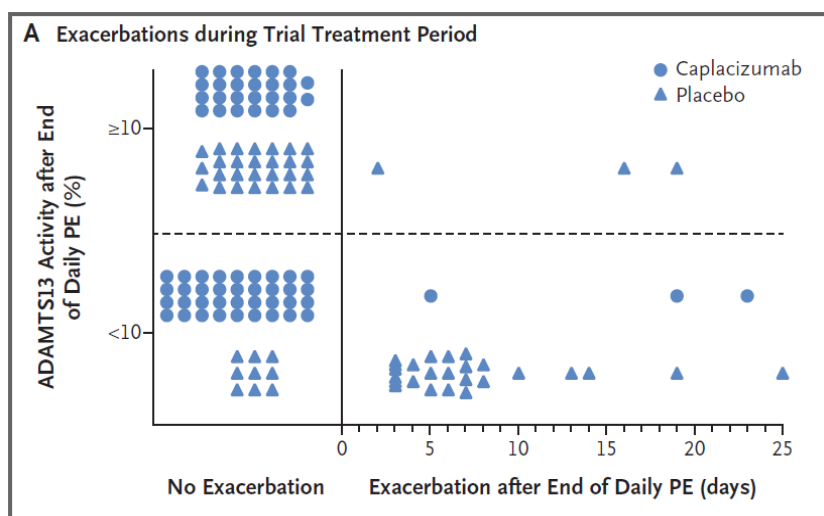
f) Wartość p raportowana w publikacji: 0,06.

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

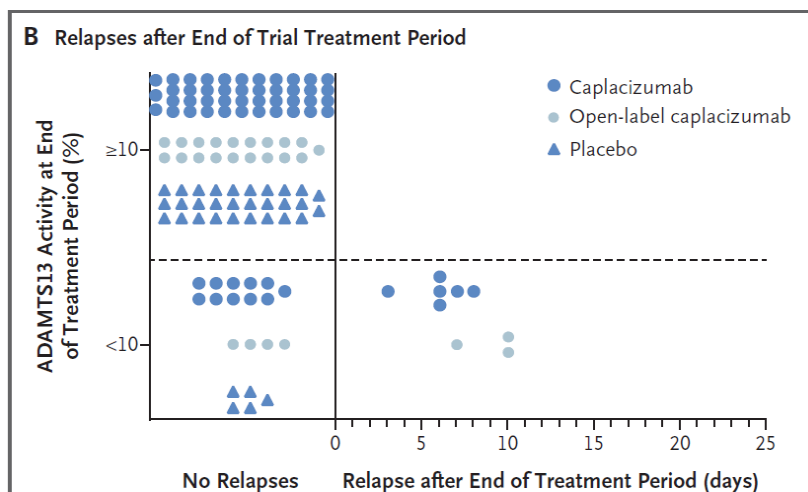
h) Brak utrzymującego się wzrostu liczby płytek krwi lub liczba płytek krwi <50 x10<sup>9</sup>/l i trwale podniesiony poziom LDH (>1,5 x górna granica normy) pomimo 5 zabiegów PEX oraz leczenia GKS.

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

U wszystkich pacjentów leczonych KPL, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostrenie choroby poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX wynosił <10%.



Rysunek 2. 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



Rysunek 3. 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

**Zgony**

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu.

Tabela 17. Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zgon	Ogółem	1/71 (1%)	3/73 (4%)	0,34 [0,04; 3,22]	-0,03 [-0,08; 0,03]
	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]

Wszystkie zgony zostały uznane za związane z aTTP.  
 \* Uznany za niezwiązany ze stosowanym leczeniem.

W ramieniu KPL + SoC odnotowano jeden zgon, który wystąpił podczas okresu obserwacji, po zakończeniu leczenia KPL, natomiast w ramieniu PLC + SoC w trakcie leczenia zmarło 3 pacjentów, wszyscy w trakcie fazy podwójnie zaślepionej. Wszystkie zgony odnotowane w badaniu zostały uznane za związane z aTTP.

**Zdarzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne oraz zakrzepowo-zatorowe**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń neurologicznych oraz odnośnie do ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 18. [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]

a) W ramieniu KPL + SoC 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu i nie rozpoczął przypisanego leczenia.

Tabela 19. Poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Udar mózgu	2/71 (3%) <sup>a</sup>	3/73 (4%)	0,69 [0,12; 3,98]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Zawał mięśnia sercowego	1/71 (1%) <sup>a</sup>	1/73 (1%)	1,03 [0,07; 16,12]	0,0004 [-0,04; 0,04]
Zator tętnicy płucnej	1/71 (1%) <sup>a</sup>	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zakrzepica żył głębokich (spontaniczna)	0/71 (0%) <sup>a</sup>	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zakrzepica żył głębokich (związana z cewnikowaniem)	3/71 (4%) <sup>a</sup>	2/73 (3%)	1,54 [0,27; 8,96]	0,01 [-0,05; 0,07]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. follow-up) wynosił 1 mies.  
Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2017.  
a) W ramieniu KPL + SoC 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu i nie rozpoczął przypisanego leczenia.

### Złożony punkt końcowy

Złożony punkt końcowy w badaniu HERCULES obejmował wystąpienie w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia: zgonu związanego z aTTP lub wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Stosowanie KPL + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnej 75% redukcji ryzyka wystąpienia tego złożonego punktu końcowego.

Tabela 20. Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

	Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Ogółem		9/72 (12%)	36/73 (49%)	<b>0,25 [0,13; 0,49]</b>	<b>NNT = 3 [2; 5]</b>	<0,001
W tym:	Zgon związany z aTTP <sup>a,b</sup>	0/72 (0%)	3/73 (4%)	0,14 [0,01; 2,75]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
	Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX <sup>a</sup>	3/72 (4%) <sup>c</sup>	28/73 (38%)	<b>0,11 [0,03; 0,34]</b>	<b>NNT = 3 [3; 5]</b>	bd
	Poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe <sup>a,b</sup>	6/72 (8%)	6/73 (8%)	1,01 [0,34; 3,00]	0,001 [-0,09; 0,09]	bd

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).

### Plazmaferezy

Analiza wykonanych zabiegów PEX w okresie łącznym dla fazy podwójnego zaślepienia wraz z otwartą fazą leczenia wykazała, że 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, różnice te były istotne statystycznie. W AKL wnioskodawcy skomentowano te wyniki: „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”.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Objętość i liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy	KPL + SoC (N = 71)	PLC + SoC (N = 73)	MD [95% CI]**

Punkt końcowy		KPL + SoC (N = 71)	PLC + SoC (N = 73)	MD [95% CI]**
<b>Podwójnie zaślepią faza badania (BD) + otwarta faza leczenia (OL)**</b>				
Liczba dni stosowania PEX	Średnia (SE)	5,8 [4,8; 6,8] <sup>a</sup>	9,4 [7,8; 11,0]	<b>-3,6 [-5,44; -1,76]</b>
	Mediana (zakres)	5,0 (1,0–35,0) <sup>a</sup>	7,0 (3,0–46,0)	nd
Objętość PEX [l]	Średnia (SE)	21,3 [18,1; 24,6] <sup>a</sup>	35,9 [27,6; 44,2]	<b>-14,60 [-23,30; -5,90]</b>
	Mediana (zakres)	18,1 (5,3–102,2) <sup>a</sup>	26,9 (4,0–254,0)	nd
** Obliczenia własne wnioskodawcy. *** Oceniane w trakcie trwania leczenia, dane analizowane były zgodnie ze schematem leczenia przypisanym w trakcie randomizacji. a) Dane raportowane dla 72 pacjentów.				

## Hospitalizacje

Analiza hospitalizacji w okresie łącznym dla fazy podwójnego zaślepienia wraz z otwartą fazą leczenia wykazała, że średni czas trwania hospitalizacji pacjentów w ramieniu KPL + SoC był o 4,5 dnia krótszy niż w ramieniu PLC + SoC, natomiast średni czas przebywania pacjentów na oddziale intensywnej terapii był o 6,3 dnia krótszy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice pomiędzy KPL + SoC i PLC + SoC odnośnie do czasu trwania hospitalizacji pacjentów oraz czasu przebywania chorych na oddziale intensywnej terapii były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy*		KPL + SoC (N = 71)	PLC + SoC (N = 73)	MD [95% CI]**
<b>Podwójnie zaślepią faza badania (BD) + otwarta faza badania (OL)**</b>				
Liczba dni hospitalizacji	Średnia [95% CI]	9,9 [8,5; 11,3] <sup>b</sup>	14,4 [12,0; 16,9]	<b>-4,50 [-7,26; -1,74]</b>
	Mediana (zakres)	9,0 (2,0–37,0) <sup>b</sup>	12,0 (4,0–53,0)	nd
Liczba dni na oddziale intensywnej terapii <sup>a</sup>	Średnia [95% CI]	3,4 [2,6; 4,2] <sup>b</sup>	9,7 [5,3; 14,1]	<b>-6,30 [-10,67; -1,93]</b>
	Mediana (zakres)	3,0 (1,0–10,0) <sup>b</sup>	5,0 (1,0–47,0)	nd
** Obliczenia własne wnioskodawcy. *** Oceniane w trakcie trwania leczenia, dane analizowane były zgodnie ze schematem leczenia przypisanym w trakcie randomizacji). b) Dane raportowane dla 72 pacjentów.				



### Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów

Czas do uzyskania normalizacji 3 markerów uszkodzenia narządów (LDH, troponiny sercowej I, kreatyniny w surowicy), był krótszy w ramieniu KPL + SoC w porównaniu z ramieniem PLC + SoC. Mediana w grupie KPL + SoC wyniosła 2,86 dnia, natomiast w grupie kontrolnej 3,36 dnia, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie ( $p = 0,0748$ ).

Tabela 23. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

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]	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*

ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. event rate ratio); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)

### Analiza efektywności rzeczywistej

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki z badań Dutt 2020 oraz Coppo 2020, odstąpiono od prezentacji wyników dla Volker 2020 ze względu na brak porównania do grupy kontrolnej. Szczegółowe wyniki analizy efektywności rzeczywistej, w tym wyniki Volker 2020 znajdują się w rozdz. 5 oraz aneksie G AKL wnioskodawcy (str. 73).

#### Dutt 2020

W badaniu Dutt 2020 ramię porównawcze SoC stanowiła kohorta historyczna. Wyniki zaprezentowano dla populacji ogólnej badania, oraz dodatkowo wyodrębniono wyniki pacjentów <18 r.ż (4 pacjentów). Mediana okresu obserwacji w populacji ogólnej wyniosła 80 dni (IQR: 59–166), a w populacji <18 r.ż 92 dni (IQR: 61–130).

#### Czas normalizacji liczby płytek krwi

Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi od momentu przeprowadzenia 1 zabiegu PEX była istotnie krótsza ( $p=0,011$ ) o 2 dni w grupie pacjentów leczonych KPL + SoC w porównaniu z grupą chorych otrzymujących wyłącznie SoC.

Tabela 24. Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (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 <sup>a</sup>	3 dni (2–4)	39	bd	bd
Czas od 1. PEX do normalizacji liczby płytek krwi	81 <sup>a</sup>	4 dni (3–8)	39	6 dni (4–10)	0,011

\* 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.

W populacji czterech pacjentów w wieku <18 r.ż. czas do normalizacji płytek wyniósł 3 dni u dwóch pacjentów, oraz 4 dni i 25 dni u pojedynczych pacjentów.

Tabela 25. Czas do normalizacji liczby płytek krwi – populacja &lt;18 r.ż. (Dutt 2020)

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

### Przebieg epizodu aTTP

Normalizację liczby płytek krwi osiągnęło 95% pacjentów leczonych KPL + SoC, oraz 100% w kohorcie leczonej SoC ( $p=0,31$ ). Nawrót aTTP wystąpił u 5 pacjentów spośród leczonych KPL, w tym wczesny nawrót/zaostrenie u 2 pacjentów ( $\leq 30$  dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL), oraz późny nawrót u 3 pacjentów ( $>30$  dni po zakończeniu PEX).

Tabela 26. Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (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%) <sup>a</sup>	bd	bd
Wczesny nawrót/zaostrenie $\leq 30$ dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL	2/85 (2%) <sup>b</sup>	bd	bd
Późny nawrót $>30$ dni po zakończeniu PEX	3/85 (4%)	bd	bd

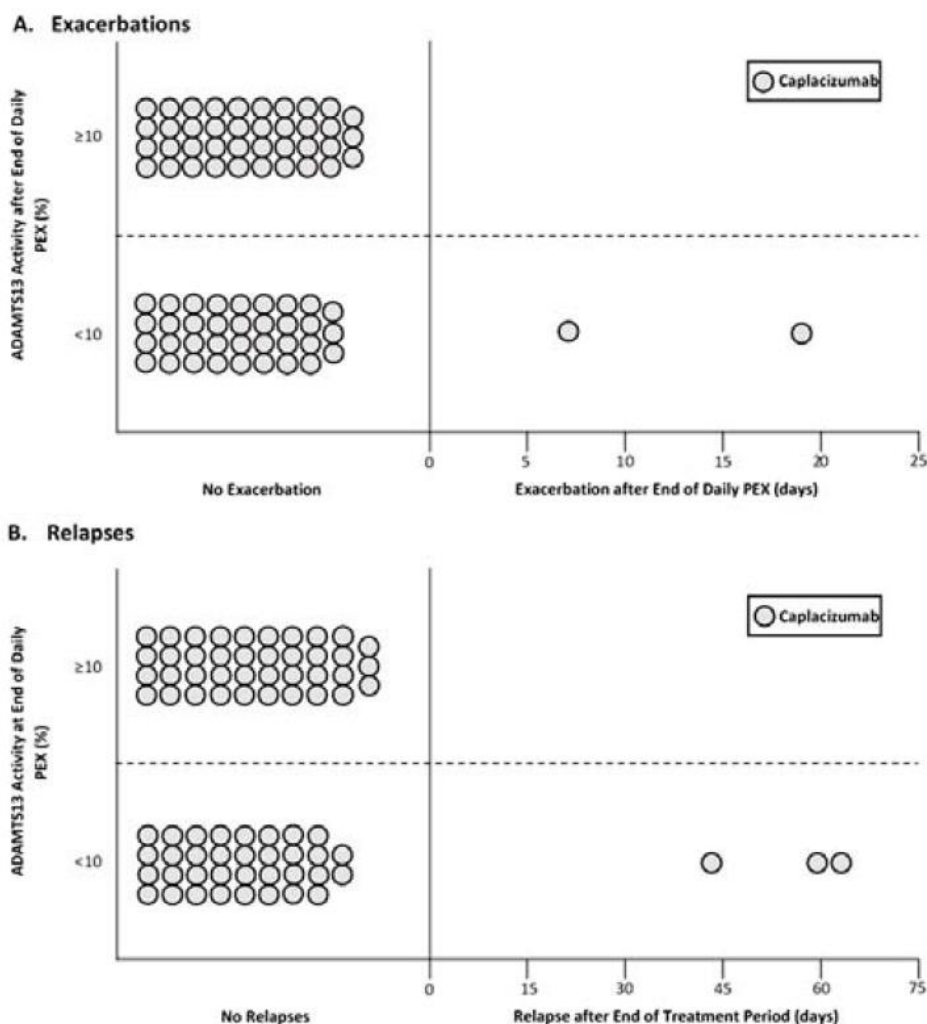
Mediana okresu obserwacji (IQR): 80 dni (59–166).

\* 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  $\leq 7$  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 wynosiła  $<5\%$  w momencie zakończenia codziennych PEX.

Poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX był niższy niż 10% u wszystkich pacjentów, u których wystąpił nawrót (rysunek poniżej).



Rysunek 4. Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP ( $\leq 30$  dni po zakończeniu PEX) dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX (Dutt 2020). Wyniki aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX dostępne były dla 76 pacjentów.

U żadnego pacjenta w wieku  $<18$  r.ż. leczonego KPL + SoC nie wstąpił nawrót aTTP.

Tabela 27. Przebieg epizodu aTTP – populacja  $<18$  r.ż. (Dutt 2020)

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

## Zgony

W pacjentów leczonych KPL + SoC raportowano 5 zgonów związanych z aTTP (6%), w porównaniu do pacjentów leczonych SoC, gdzie nie rejestrowano żadnego takiego zgonu, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

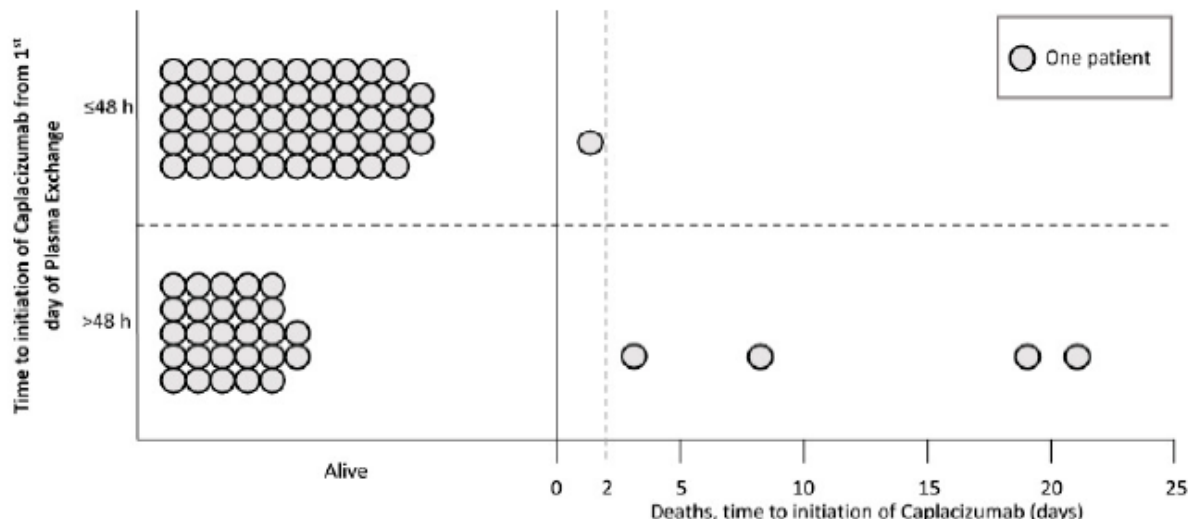
W AKL wnioskodawcy podkreślano, że „w kohorcie historycznej 10% pacjentów wymagało intubacji w porównaniu do 26% chorych w grupie KPL + SoC, co może sugerować, że pacjenci leczeni KPL + SoC charakteryzowali się cięższym fenotypem choroby niż pacjenci z kohorty historycznej.” Wśród 5 pacjentów, którzy zmarli, 4 wymagało intubacji, jak również u 4 pacjentów czas od rozpoczęcia zabiegów PEX do rozpoczęcia leczenia KPL był istotnie dłuższy niż u pacjenta który został przy życiu (rysunek poniżej,  $p = 0,007$ ). W opinii badacza wszystkie zgony zostały uznane za komplikacje ciężkiej lub odpornej aTTP.

Tabela 28. Zgony dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (Dutt 2020)

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

\* Raportowana w publi kacji.

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 odpornej aTTP.



Rysunek 5. Zgony w zależności od czasu do rozpoczęcia leczenia KPL

U żadnego pacjenta w wieku <18 lat leczonego KPL + SoC nie wystąpił zgon.

Tabela 29. Zgony – populacja <18 r.ż. (Dutt 2020)

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

### Plazmaferezy

W grupie leczonej KPL + SoC mediana dni stosowania PEX była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z kohortą leczoną SoC (7 dni vs 9 dni, p = 0,007). Wnioskodawca w AKL wskazuje, 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”.

Tabela 30. Liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (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) <sup>a</sup>	39	9 dni (8–16)	0,007

\* Raportowana w publi kacji.

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

U większości pacjentów w wieku <18 r.ż. leczonych KPL + SoC liczba dni stosowania PEX była zbliżona do wyniku populacji ogólnej i wynosiła 3–8 dni. Jednak u 1 pacjenta (pacjent nr 3., w wieku 3 lat, najmłodszy w badaniu), liczba dni stosowania PEX wynosiła 16. Opisano, iż pacjent ten w momencie przyjęcia do szpitala charakteryzował się złym stanem zdrowia, tj. bardzo niską liczbą płytek krwi (9 000/mm<sup>3</sup>), podwyższonym stężeniem troponiny i kreatyniny oraz występowaniem objawów neurologicznych, a także wystąpiła konieczność intubacji.

Tabela 31. Liczba dni stosowania PEX – populacja &lt;18 r.ż. (Dutt 2020)

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

### Hospitalizacje

W grupie leczonej KPL + SoC czasu trwania hospitalizacji był krótszy w porównaniu z terapią SoC (12 dni vs 14 dni), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Tabela 32. Liczba dni hospitalizacji dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (Dutt 2020)

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

\* Raportowana w publikacji.  
a) Nie uwzględniono 4 pacjentów, u których zgon wystąpił przed wypisem ze szpitala.

W populacji pacjentów w wieku <18 r.ż. podobnie jak w przypadku liczby dni stosowania PEX również liczba dni hospitalizacji była porównywalna z wynikiem w populacji ogółem (10–14 dni), z wyjątkiem 1 pacjenta (pacjent 3.) którego hospitalizacja trwała 28 dni.

Tabela 33. Liczba dni hospitalizacji – populacja &lt;18 r.ż. (Dutt 2020)

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

### Normalizacja markerów uszkodzenia narządów oraz objawów neurologicznych

U większości pacjentów leczonych KPL + SoC, u których stwierdzono ostre uszkodzenie nerek stężenie kreatyniny wróciło do normy (56%), oraz u 61% pacjentów, u których w momencie wystąpienia epizodu aTTP obecne były objawy neurologiczne uzyskano normalizację tych objawów.

Tabela 34. Normalizacja markerów uszkodzenia narządów oraz objawów neurologicznych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (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%) <sup>a</sup>	bd	bd
Normalizacja objawów neurologicznych	33/54 (61%)	bd	bd

\*Raportowana w publikacji.  
a) Dane dla 32 spośród 35 pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek.  
b) Dane dla 54 spośród 55 pacjentów z objawami neurologicznymi.

Wśród pacjentów w wieku <18 r.ż. 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 35. Normalizacja markerów uszkodzenia narządów oraz objawów neurologicznych – populacja &lt;18 r.ż. (Dutt 2020)

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

**Coppo 2020**

W badaniu Coppo 2020 ramię porównawcze stanowiła kohorta historyczna; mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 127 dni (25. percentyl – 75. Percentyl: 47–200).

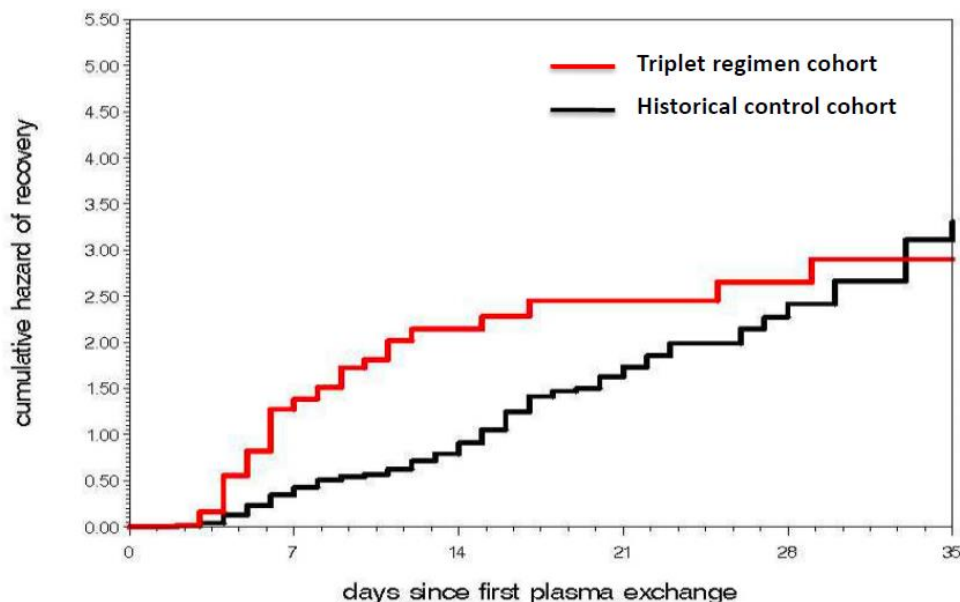
**Czas normalizacji liczby płytek krwi**

Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi była znamienne statystycznie niższa wśród pacjentów leczonych KPL + SoC w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie SoC (5 dni vs 12 dni,  $p < 0,01$ ).

Tabela 36. Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (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

\* Raportowana w publikacji.



Rysunek 6. Skumulowany dzienny wskaźnik regeneracji liczby płytek krwi po 1. zabiegu PEX w ciągu 35 dni (Coppo 2020)

**Przebieg epizodu aTTP**

Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP ( $\leq 30$  dni po zakończeniu PEX) odnotowano u 3 pacjentów (3%) leczonych KPL + SoC i odsetek ten był istotnie statystycznie niższy niż w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie SoC gdzie wczesny nawrót/zaostrenie wystąpiło u 44% chorych ( $p < 0,01$ ). Późny nawrót ( $> 30$  dni po zakończeniu PEX) zaobserwowano u 1 pacjenta leczonego KPL + SoC, u którego opisano, że poziom aktywności ADAMTS13 na koniec okresu codziennych PEX wyniósł  $< 10\%$ , a nawrót wystąpił 6 dni po zaprzestaniu terapii KPL.

Również oporna aTTP występowała istotnie rzadziej wśród pacjentów stosujących KPL + SoC, niż leczonych jedynie SoC (1% vs 18% pacjentów,  $p = 0,01$ ).

Tabela 37. Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (Coppo 2020)

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

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
<b>Oporna aTTP</b>	1/90 (1%)	16/180 (18%) <sup>c</sup>	0,01

\* 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.

## Zgony

W badaniu Coppo 2020 zaobserwowano 1 zgon (u 83-letniej pacjentki z powodu zatoru tętnicy płucnej) w grupie KPL + SoC, podczas gdy w grupie SoC liczba zgonów wyniosła 12, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej).

Tabela 38. Zgony dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (Coppo 2020)

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

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

## Złożony punkt końcowy

Na złożony punkt końcowy w badaniu Coppo 2020 składały się wystąpienie zgonu związanego z aTTP lub odpornej aTTP. W całej populacji badania ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego jak również wystąpienie odpornej aTTP, było istotnie niższe w grupie leczonej KPL + SoC (p=0,01).

Tabela 39. Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub oporna aTTP, I° punkt końcowy) dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (Coppo 2020)

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

\* 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.

Analiza w podgrupach podzielonych ze względu na ryzyko wczesnego zgonu z aTTP (zgodnie ze skalą *French severity score*) pokazała, że wśród pacjentów z niskim ryzykiem wczesnego zgonu różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (p<0,01; nie podano wartości p dla grupy wysokiego ryzyka).

Tabela 40. Złożony punkt końcowy (zgon lub oporna aTTP) dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach (Coppo 2020)

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

\* Raportowana w publikacji.  
a) Wynik  $\geq 3$  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 x GGN = 1,  $\leq 10$  x GGN = 0; wiek = >60 lat = 2, >40 i  $\leq 60$  lat = 1,  $\leq 40$  lat = 0.

## Plazmaferezy

W grupie KPL + SoC mediana liczby dni stosowania oraz objętości PEX do czasu remisji choroby były istotnie zredukowane w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie SoC (p<0,01).

Tabela 41. Liczba dni stosowania PEX oraz objętość PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (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

\* Raportowana w publ kacji.

### Hospitalizacje

Stosowanie KPL + SoC przyczyniło się do istotnej statystycznie redukcji czasu trwania hospitalizacji w porównaniu z terapią SoC (13 dni vs 22 dni, p = 0,01).

Tabela 42. Liczba dni hospitalizacji dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (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

\* Raportowana w publ kacji.

### Analiza populacji dzieci i młodzieży

Poniżej przedstawiono skrótowy opis włączonych przez wnioskodawcę opisów przypadków stosowania KPL w populacji pediatrycznej. Szczegółowy opis znajduje się w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy (str. 89).

Ponadto w ramach ww. rozdziału AKL wnioskodawcy zawarto opis modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego dla populacji dzieci i młodzieży, na podstawie którego określono dawkowanie w tej populacji. Jak opisano w ChPL Cablivi „Na podstawie danych zebranych z badań klinicznych u osób dorosłych opracowano populacyjny model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny (PK/PD), opisujący interakcję między kaplacyzumabem i antygenem czynnika von Willebranda (vWF:Ag), w różnych populacjach osób dorosłych po dożylnym i podskórnym podaniu kaplacyzumabu w różnych dawkach. Dla dzieci w wieku od 2 do 18 lat przeprowadzono symulacje w oparciu o ten model PK/PD przewidując, że ekspozycja i supresja vWF:Ag będą podobne jak u dorosłych, gdy 10 mg/dobę jest stosowane u dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg i gdy 5 mg/dobę jest stosowane u dzieci o masie ciała  $< 40$  kg.”

### Bhoopalan 2019

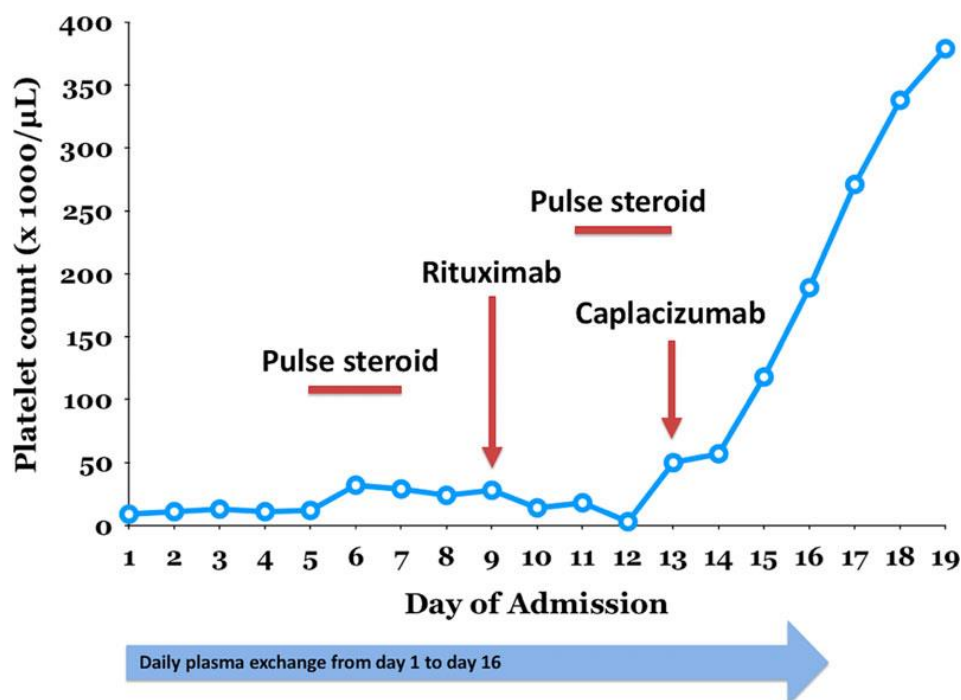
Opis dotyczy 15-letniej pacjentki oporną aTTP leczoną KPL. W dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi była na poziomie  $7\ 000/\text{mm}^3$ , aktywność ADAMTS13 była na niewykrywalnym poziomie, a miano inhibitora ADAMTS13 wynosiło 11,6 BU.

W pierwszej linii wdrożono leczenie SoC (PEX + GKS), po której liczba płytek wzrosła do  $17\ 000/\text{mm}^3$ . Ze względu na niewystarczającą odpowiedź dodatkowo dwukrotnie wdrożono GKS przez 3 dni x 1000 mg oraz RTX. W 13. dniu od przyjęcia do szpitala podano pierwszą dawkę KPL (rysunek poniżej).

Po 3 dniach stosowania KPL liczba płytek krwi wyniosła  $189\ 000/\text{mm}^3$  i stale wzrastała w kolejnych dniach. Po 16. dniach od przyjęcia do szpitala wstrzymano stosowanie 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 poniżej).

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





Rysunek 7. Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej (Bhoopalan 2019)

Tabela 43. Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019

Moment pomiaru	Liczba płytek krwi/mm <sup>3</sup>	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 <sup>a</sup>	bd	59%	bd

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

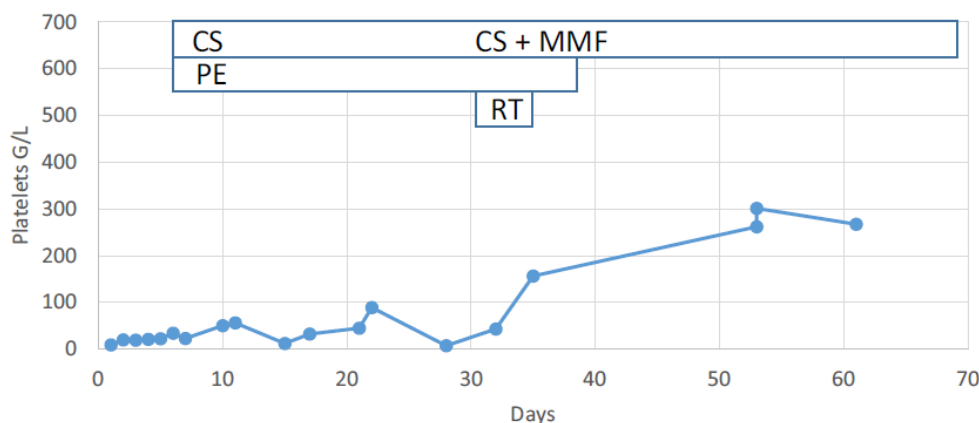
### Kaczmarek 2020

Opisu przypadku dotyczy pacjentki, u której wystąpiły 2 epizody aTTP, pierwszy w wieku 10 lat, a kolejny w wieku 13 lat.

#### Pierwszy epizod

W dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi u pacjentki wynosiła 9 000/mm<sup>3</sup>, w 4. dniu od przyjęcia aktywność ADAMTS13 była niższa niż 1%, a poziom przeciwciał anty-ADAMTS13 wynosił 85 IU/ml. Terapię PEX i GKS rozpoczęto w 6. dniu od przyjęcia.

W kolejnych dniach pomimo stosowanego leczenia liczba płytek krwi nie przekroczyła 100 000/mm<sup>3</sup>. Do terapii dodano mykofenolan mofetylu, 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/mm<sup>3</sup>. W trakcie terapii zastosowano jednorazowe podanie RTX. Pacjentka opuściła szpital i kontynuowała terapię mykofenolanem mofetylu, którą zakończyła 5 mies. od przyjęcia do szpitala.



Rysunek 8. Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie pierwszego epizodu aTTP. [G/L oznacza tys./mm<sup>3</sup>]

Tabela 44. Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki w trakcie pierwszego epizodu aTTP (Kaczmarek 2019)

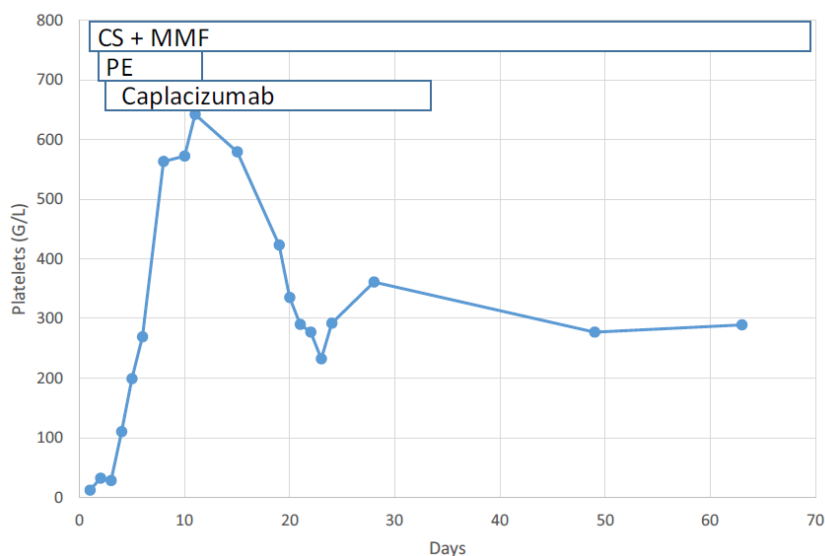
Moment pomiaru	Liczba płytek krwi/mm <sup>3</sup>	Aktywność ADAMTS13	Przeciwciała anti ADAMTS13 <sup>a</sup>	Antygen ADAMTS13 <sup>a</sup>
W momencie przyjęcia do szpitala (dzień 0.)	9 000	bd	bd	bd
W 4. dniu	20 000 <sup>c</sup>	<1%	>85 IU/ml	0,07 µg/ml <sup>b</sup>
W 17. dniu	35 000 <sup>c</sup>	32%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

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.

### Drugi epizod

Drugi epizod aTTP u pacjentki miał miejsce po 3 latach. W dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi u pacjentki wynosiła 12 000/mm<sup>3</sup>, w 2. dniu od przyjęcia aktywność ADAMTS13 była niższa niż 1%, a poziom przeciwciał anti-ADAMTS13 wynosił 57,4 IU/ml. Terapię PEX, GKS oraz mykofenolanem mofetylu rozpoczęto w 2. dniu od przyjęcia ze względu na historię choroby.

KPL podawano od 3. dnia po przyjęciu do szpitala i stosowano przez 30 dni. Po 4 dniach od rozpoczęcia KPL liczba płytek krwi wynosiła 570 000/mm<sup>3</sup>. W kolejnych dniach wartość ta uległa obniżeniu, jednak nie spadła poniżej 200 000/mm<sup>3</sup> i od 20. dnia utrzymywała się na stałym poziomie. Zabiegi PEX wstrzymano po 14 dniach od przyjęcia i wypisano pacjentkę a terapia KPL kontynuowana była poza ośrodkiem.



Rysunek 9. Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki w trakcie drugiego epizodu aTTP (Kaczmarek 2019) [G/L oznacza tys./mm<sup>3</sup>]

Tabela 45. Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki w trakcie drugiego epizodu aTTP (Kaczmarek 2019)

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

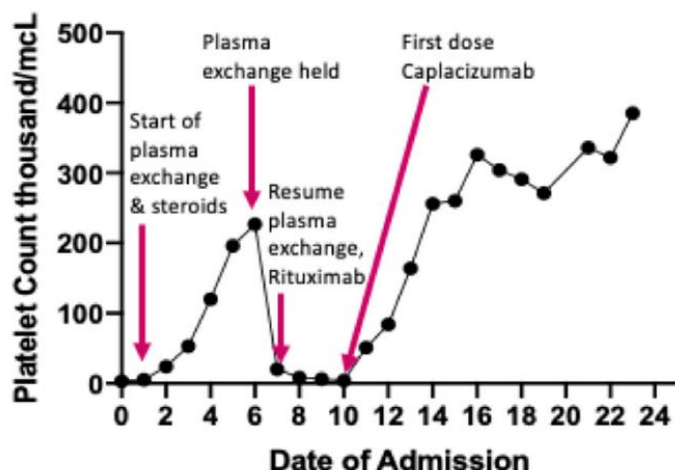
## Nagel 2020

Opisu dotyczy przypadku dotyczy 16-letniej pacjentki, z oporną aTTP. Dodatkowo u pacjentki rozpoznano zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy przed diagnozą aTTP.

W dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi wynosiła 2 000/mm<sup>3</sup>, aktywność ADAMTS13 była na poziomie <3% oraz wykryto obecność inhibitora ADAMTS13 na poziomie 6 BU. Kolejnego dnia po przyjęciu wdrożono leczenie PEX+GKS. W dniu 6. wstrzymano PEX ze względu na liczbę płytek krwi utrzymującą się >150 000/mm<sup>3</sup> przez kolejne 2 dni, jednak powstrzymaniu stosowania plazmaferez poziom ten znów spadł do 26 000/mm<sup>3</sup>, po czym ponownie rozpoczęto zabiegi PEX z dodaniem RTX do terapii. Poziom płytek krwi utrzymywał się w kolejnych dniach na poziomie 4-8 tys./mm<sup>3</sup>, po czym stwierdzono oporność na terapię PEX i immunosupresję.

Terapię KPL rozpoczęto w 10. dniu od przyjęcia do szpitala, po czym liczba płytek zaczęła wzrastać od dnia następnego, w 6. dniu leczenia KPL osiągając poziom >300 000/mm<sup>3</sup>. Obserwowano również w kolejnych dniach terapii stopniowy wzrost aktywności ADAMTS13 do 10% oraz spadek miana inhibitora ADAMTS13 do 0,8 BU w 13. dniu stosowania KPL. Nie podano całkowitego czasu stosowania KPL.

Po 1 roku od zakończenia terapii KPL poziom liczby płytek krwi utrzymuje się w normie.



Rysunek 10. Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP (Nagel 2020)

Tabela 46. Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP (Nagel 2020)

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

a) Dane odczytane z wykresu.  
b) Wyniki otrzymano po rozpoczęciu leczenia.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Analiza kliniczna w populacji dorosłych

W ramach AWA poniżej przedstawiono wybrane wyniki badania klinicznego III fazy HERCULES. Pozostałe wyniki tego badania oraz badania TITAN znajdują się w Aneksie E oraz F AKL wnioskodawcy (str. 174).

##### **Zdarzenia niepożądane**

Leczenie KPL + SoC w porównaniu do leczenia PLC + SoC związane było z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AEs ogółem, związanych z krwawieniem, NNH = 5
- SAE ogółem (bez aTTP), NNH = 6
- SAE ogółem związanych z krwawieniem NNH = 10.

Nie obserwowano istotnej różnicy między grupami w zakresie zgonów, AEs ogółem, SAE oraz AEs uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem czy AEs prowadzących do zaprzestania terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane (AEs) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AEs ogółem	Bez aTTP <sup>a</sup>	68/71 (96%)	66/73 (90%)	1,06 [0,97; 1,16]	0,05 [-0,03; 0,14]

Punkt końcowy		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	W tym aTTP	69/71 (97%)*	71/73 (97%)*	1,00 [0,95; 1,06]	-0,001 [-0,05; 0,05]
	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]
AEs uznane za przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem ( <i>considered at least possibly treatment-related</i> )		41/71 (58%)*	32/73 (44%)*	1,32 [0,95; 1,83]	0,14 [-0,02; 0,30]
AEs związane z krwawieniem		46/71 (65%) <sup>b</sup>	35/73 (48%) <sup>b</sup>	<b>1,35 [1,01; 1,81]</b>	<b>NNH = 5 [3; 113]</b>
AEs 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 <sup>a</sup>	23/71 (32%)	12/73 (16%)	<b>1,97 [1,06; 3,65]</b>	<b>NNH = 6 [3; 46]</b>
	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 ( <i>considered at least possibly treatment-related</i> )		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%)	<b>8,23 [1,06; 64,09]</b>	<b>NNH = 10 [5; 48]</b>
Zgony	Ogółem	1/71 (1%) <sup>c</sup>	3/73 (4%) <sup>c</sup>	0,34 [0,04; 3,22]	-0,03 [-0,08; 0,03]
	W trakcie trwania podwójnie zaślepionej fazy badania (DB)	0/71 (%)	3/73 (4%) <sup>c</sup>	0,15 [0,01; 2,79]	-0,04 [-0,09; 0,01]
	W trakcie FU	1/71 (1%) <sup>c</sup>	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2018. \*\* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Coppo 2018.

a) Z wyjątkiem AEs/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 AEs o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości. AEs 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 krwotoczny).

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

W tabeli poniżej przedstawiono AEs raportowane dla  $\geq 10\%$  pacjentów w dowolnym ramieniu badania. W grupie KPL + SoC zaobserwowano istotnie częstsze występowanie krwawienia z dziąseł (NNH = 5), bólu głowy (NNH = 6) oraz krwawienia z nosa (NNH = 3) niż w grupie PLC + SoC. Więcej szczegółowych danych znajduje się w Tabeli 26 AKL wnioskodawcy (str. 69-71).

Tabela 48. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AEs)\* raportowane dla  $\geq 10\%$  pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
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]
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%)	<b>13,37 [1,80; 99,51]</b>	<b>NNH = 5 [3; 13]</b>
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 głowy	16/71 (23%)	6/73 (8%)	<b>2,74 [1,14; 6,61]</b>	<b>NNH = 6 [3; 36]</b>
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]
Krwawienie z nosa	23/71 (32%)	2/73 (3%)	<b>11,82 [2,89; 48,31]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>
Duszność	7/71 (10%)	2/73 (3%)	3,60 [0,77; 16,74]	0,07 [-0,01; 0,15]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Hipokalemia	6/71 (9%)	14/73 (19%)	0,44 [0,18; 1,08]	-0,11 [-0,22; 0,004]
Bezsennaść	6/71 (9%)	8/73 (11%)	0,77 [0,28; 2,11]	-0,03 [-0,12; 0,07]
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]
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	10/71 (14%)	12/73 (16%)	0,86 [0,40; 1,86]	-0,02 [-0,14; 0,09]

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

W tabeli poniżej przedstawiono SAE raportowane u co najmniej 2 pacjentów w dowolnym ramieniu badania. W grupie leczonej KPL + SoC w ciężkim nasileniu wystąpiły krwawienie z nosa u 4 pacjentów i ból głowy u 2 pacjentów, natomiast w grupie PLC + SoC u 2 pacjentów wystąpił wstrząs septyczny oraz u 3 pacjentów reakcja anafilaktyczna na transfuzję. Różnica częstości występowania między grupami nie była statystycznie istotna.

Tabela 49. Z Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)\* raportowane u  $\geq 2$  pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC (HERCULES)

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Krwawienie z nosa	4/71 (6%) <sup>a</sup>	0/73 (0%)	9,25 [0,51; 168,73]	0,06 [-0,003; 0,12]
Ból głowy	2/71 (3%)	0/73 (0%)	5,14 [0,25; 105,20]	0,03 [-0,02; 0,08]
Wstrząs septyczny	0/71 (0%)	2/73 (3%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Reakcja anafilaktyczna na transfuzję	0/71 (0%)	3/73 (4%)	0,15 [0,01; 2,79]	-0,04 [-0,09; 0,01]

\* 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.

Więcej szczegółowych danych dot. wszystkich SAE znajduje się w Tabeli 27 AKL wnioskodawcy (str. 71-72).

## **Analiza efektywności rzeczywistej**

### **Dutt 2020**

W badaniu obserwacyjnym Dutt 2020 AEs ogółem doświadczyło 31% pacjentów leczonych KPL + SoC, w tym krwawienia obserwowano u 18% pacjentów, co było istotnie częstsze niż w grupie kontrolnej SoC, gdzie nie zaobserwowano krwawienia u żadnego pacjenta. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych była podobna w obu porównywanych grupach, raportowana na poziomie 5%.

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (Dutt 2020)

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

Wśród pacjentów leczonych KPL + SoC w wieku <18 lat w okresie obserwacji nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP – populacja <18 lat (Dutt 2020)

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

W trakcie badania obserwowano 17 epizodów krwawienia ogółem, w tym 6 prowadzących do przerwania terapii KPL, oraz 5 poważnych epizodów krwawienia. Najczęściej występującym krwawieniem w grupie leczonej KPL

były krwawienia z dziąseł (6 epizodów, w tym 1 poważne). Najczęstszym poważnym krwawieniem było krwawienie wewnątrzczaszkowe, które wystąpiło 2 razy (w obu przypadkach prowadziło do przerwania terapii KPL). Zdarzeń innych niż krwawienie zareportowano 14 epizodów ogółem, w tym 10 epizodów prowadzących do przerwania terapii KPL. Najczęstszym zdarzeniem innym niż krwawienie było 5 epizodów zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym 4 epizody prowadzące do przerwania terapii KPL. Szczegółowe dane o zdarzeniach niepożądanych przedstawiono w Tabeli 49 AKL wnioskodawcy (str. 83).

### Coppo 2020

W badaniu obserwacyjnym Coppo 2020 przynajmniej 1 AEs związanego z leczeniem doświadczyło 51% pacjentów leczonych KPL + SoC. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów w grupie KPL + SoC oraz w grupie SoC (12% vs 11%).

Tabela 52. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP (Coppo 2020)

Punkt końcowy	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
AEs związane z leczeniem ( <i>drug-related AEs</i> )	46/90 (51%)	bd	bd
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	11/90 (12%) <sup>a</sup>	20/180 (11%)	0,79

\* Raportowana w publ kacji.  
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.

Wśród najczęściej występujących AEs u pacjentów leczonych KPL + SoC raportowano krwawienia (dotyczyły 33% pacjentów). Poważne krwawienia wystąpiły u 2 pacjentów (2%), u pozostałych były to istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (12%) lub nie istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (19%). Reakcje w miejscu podania odnotowano u 7% chorych, a trombocytopenię u 21%.

Tabela 53. Szczegółowe zdarzenia niepożądane w terapii epizodu aTTP (Coppo 2020)

Zdarzenie niepożądane		KPL + SoC
		n/N (%)
Krwawienia		30/90 (33%)
Poważne ( <i>major</i> ) krwawienia	Ogółem	2/90 (2%)
	Szok krwotoczny z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	1/90 (1%)
	Obfita miesiączka	1/90 (1%)
Istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne ( <i>non-major</i> )	Ogółem	11/90 (12%)
	Makroskopowy krwotok z przewodu pokarmowego	3/90 (3%)
	Krwawienie z nosa	7/90 (8%)
	Krwiak podskórny	1/90 (1%)
Nie istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne ( <i>non-major</i> )	Ogółem	17/90 (19%)
	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

### Analiza populacji dzieci i młodzieży

W publikacjach Bhoopalan 2019, Kaczmarek 2019 oraz Nagel 2020 będącymi opisami przypadków opisano brak wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli badania:

- Peyvandi, F; Scully, M; Kremer Hovinga, JA; Cataland, S; Knöbl, P; Wu, H; Artoni, A; Westwood, JP; Mansouri Taleghani, M; Jilma, B; et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016; 374:511-522. DOI:10.1056/NEJMoa1505533
- 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. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 HERCULES Study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Medicine Experimental* 2018; 6 (Suppl 2): 40 (p. 524). DOI:10.1186/s40635-018-0201-6
- 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. Toutcomes of patients with worsening acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ttp) despite daily therapeutic plasma exchange (TPE) in the phase 3 hercules trial. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2020; 4 (SUPPL 1):699-700. DOI:10.1002/rth2.12393

Wnioskodawca uwzględnił powyższe publikacje w ramach uzupełnienia analizy klinicznej (Scully 2018 oraz Scully 2020 ostatecznie wykluczono z analizy, oraz wyjaśniono, że pierwotna wersja AKL uwzględnia publikację Peyvandi 2016, jednak podano zły odnośnik do publikacji, który skorygowano w uzupełnieniu analiz).

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W dniu 20.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kaplacyzumabu.

#### **Podsumowanie bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cablivi:**

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych były: krwawienie z nosa, ból głowy i krwawienie z dziąseł. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym było krwawienie z nosa.

Zgodnie z ChPL Cablivi działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ) są: ból głowy, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, pokrzywka, gorączka, zmęczenie.

#### **Najważniejsze ostrzeżenia wg ChPL Cablivi**

##### Krwawienie

##### *Aktywne, istotne klinicznie krwawienie*

W przypadku wystąpienia aktywnego, istotnego klinicznie krwawienia należy przerwać leczenie produktem leczniczym Cablivi. W razie potrzeby można rozważyć zastosowanie koncentratu czynnika von Willebranda (vWF) w celu przywrócenia hemostazy. Stosowanie produktu leczniczego Cablivi można wznowić wyłącznie po konsultacji z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych.

##### *Zwiększone ryzyko krwawienia*

- W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny w dużej dawce. Z uwagi na potencjalnie zwiększone ryzyko krwawienia, włączenie lub kontynuowanie leczenia z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny w dużej dawce wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka i uważnego monitorowania klinicznego.
- W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwpytkowych i (lub) heparyny drobnocząsteczkowej (ang. low molecular weight heparin, LMWH). Podczas badań klinicznych nie obserwowano wzrostu ryzyka krwawienia, jednakże jednoczesne stosowanie leków przeciwpytkowych i (lub) LMWH wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka i uważnego monitorowania klinicznego.
- W przypadku pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi (koagulopatiami). Z uwagi na potencjalnie zwiększone ryzyko krwawienia, stosowanie produktu leczniczego Cablivi u pacjentów z podstawowymi koagulopatiami (takimi jak hemofilia lub inne niedobory czynników krzepnięcia) wymaga uważnego monitorowania klinicznego.



- W przypadku pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym. Pacjentom, u których planuje się wykonanie zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poradzić, aby poinformowali lekarza lub lekarza dentystę o przyjmowaniu produktu leczniczego Cablivi, wówczas leczenie należy przerwać co najmniej 7 dni przed planowanym zabiegiem. Pacjent powinien również powiadomić lekarza nadzorującego leczenie produktem leczniczym Cablivi o planowanym zabiegu. W przypadku nagłej operacji należy rozważyć zastosowanie koncentratu czynnika von Willebranda w celu przywrócenia hemostazy.

#### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących stosowania kaplacyzumabu u pacjentów z przewlekłą lub ostrą niewydolnością wątroby o ciężkim nasileniu. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania kaplacyzumabu w tej grupie pacjentów. W tym przypadku stosowanie produktu leczniczego Cablivi wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka i uważnego monitorowania klinicznego.

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia – Chung 2020. Nie odnaleziono innych przeglądów systematycznych w odniesieniu do populacji określonej przez wnioskodawcę.

Tabela 54. Podsumowanie wyników/wniosków z przeglądu systematycznego odnalezionego przez wnioskodawcę – Chung 2020

Cel przeglądu	Wnioski
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu TMA (KPL, rawulizumabu)	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z TMA (aTTP lub aHUS)</p> <p><b>Źródła informacji:</b> PubMed (styczeń 2017 do maj 2020), clinicaltrials.gov</p> <p><b>Metodyka badań włączonych:</b> Badania kliniczne, opisy przypadków, analizy farmakoekonomiczne opublikowane w języku angielskim</p> <p><b>Interwencje oceniane:</b> KPL, rawulizumab</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> I-rzędowy punkt końcowy: czas do normalizacji liczby płytek krwi</p> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Włączono 4 badania dla KPL, w tym 2 badania uwzględnione w AKL wnioskodawcy (HERCULES, TITAN) oraz 2 badania oceniające jego farmakokinetykę i farmakodynamikę.</p> <p>W przeglądzie w części oceniającej skuteczność z badań klinicznych opisano przewagę KPL nad komparatorem (terapia standardowa) w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas normalizacji liczby płytek krwi, - liczby dni stosowania PEX, - częstości występowania zaostrzeń/wczesnego nawrotu w trakcie 30 dni od zakończenia PEX. Ponadto, w grupie pacjentów stosujących KPL częściej obserwowano krwawienia niż w grupie leczonych SoC.</li> </ul>

Wnioskodawca ocenił jakość odnalezionego przeglądu systematycznego w skali AMSTAR II na krytycznie niską. W odnalezionym przeglądzie systematycznym uwzględniono te same badania co w AKL wnioskodawcy, stąd wnioski z przeglądu Chung 2020 są spójne z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy.

Porównanie kaplacyzumabu dodanego do terapii standardowej z samą terapią standardową w analizie wnioskodawcy oparto głównie na badaniu klinicznym III fazy HERCULES (KPL + SoC vs PLC + SoC), trzech badaniach efektywności rzeczywistej (jednoramienne badanie Volker 2020, oraz badania z porównaniem do historycznej grupy kontrolnej – Dutt 2020 i Coppo 2020) oraz trzech opisach przypadków dla populacji pediatrycznej. Badania skuteczności rzeczywistej potwierdzają wyniki próby klinicznej HERCULES m. in. w zakresie profilu bezpieczeństwa, skrócenia czasu do uzyskania normalizacji liczby płytek krwi i czasu stosowania PEX (Coppo 2020, Dutt 2020), czy też zmniejszenia ryzyka wczesnego nawrotu lub redukcji czasu hospitalizacji (Coppo 2020).

Należy mieć na względzie że odpowiedź na leczenie – zwiększenie poziomu płytek krwi – jest zastępczym punktem końcowym. W badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów. Ponadto, w dokumencie NICE 2020d zaznaczono, że badanie HERCULES nie dostarcza dowodów krótkoterminowego i długoterminowego wpływu na redukcję śmiertelności aTTP. Dodatkowo, w badaniu tym odnotowano wysoki odsetek naruszeń protokołu badania, który w obu ramiona był zbliżony (43% oraz 45% pacjentów) co w AKL tłumaczono prawdopodobnym związkiem z jednostką chorobową która charakteryzuje się stanem nagłym.

Wnioskowana populacja dotyczy również populacji dzieci i młodzieży powyżej 12 r.ż. o masie ciała  $\geq 40$  kg. Choć odnalezione w ramach AKL dowody skuteczności i bezpieczeństwa są ograniczone, gdyż dotyczą 3 opisów przypadków oraz podgrupy 4 pacjentów z badania obserwacyjnego Dutt 2020, to zastosowanie wnioskowanego leku w takiej populacji jest zgodne z ChPL Cablivi.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności kaplacyzumabu (Cablivi, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. standard of care, SoC) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP).

##### Porównywane interwencje

- Kaplacyzumab (Cablivi, KPL) dodany do standardowego postępowania (SoC, ang. standard of care), czyli plazmaferezy (PEX) i leczenia immunosupresyjnego.
- Standardowe postępowanie (SoC, ang. standard of care), czyli plazmafereza (PEX) i leczenie immunosupresyjne

##### Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Jedynie koszty leczenia immunosupresyjnego obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów. W przypadku pozostałych kategorii kosztowych nie dochodzi do współpłacenia pacjentów. Ponieważ różnica w wartościach ICUR między perspektywami wyniosła jedynie  , w dokumencie analizy ekonomicznej wnioskodawca zaprezentował jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów dostępne są w pliku obliczeniowym.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę efektywności kosztów (CEA)

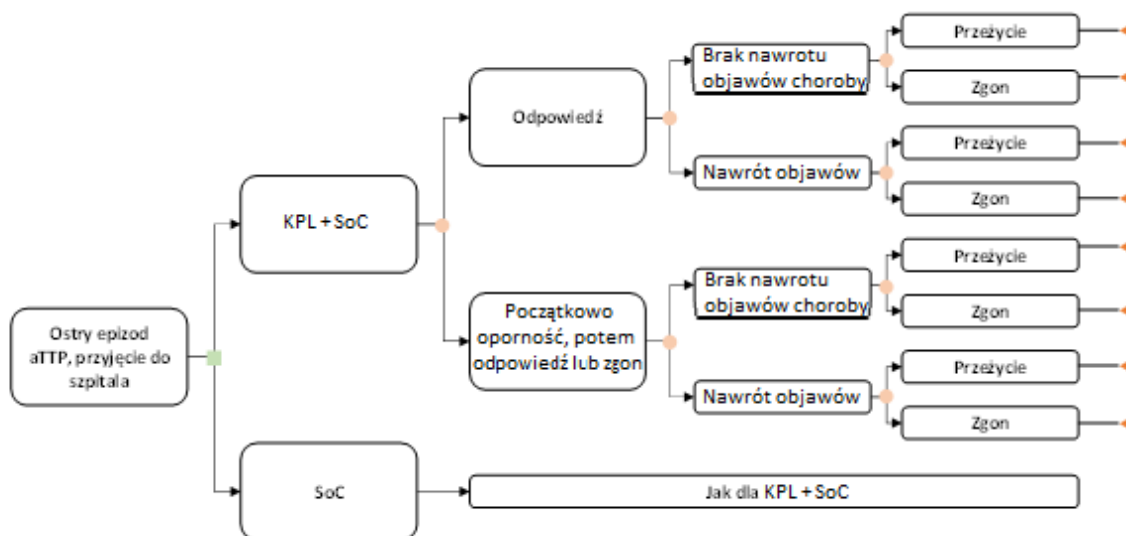
##### Typ i konstrukcja modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym, który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Adaptowany model umożliwia symulowanie przebiegu choroby u pacjentów z populacji docelowej w dożywotnym horyzoncie czasowym w oparciu o dwa submodele. W pierwszym cyklu modelu, który trwa 90 dni i obejmuje okres 1. epizodu aTTP uwzględnionego w analizie, zastosowano drzewo decyzyjne. Modelowanie przebiegu choroby w kolejnych cyklach u pacjentów, którzy nadal żyją po zakończeniu pierwszego cyklu, przeprowadzono za pomocą kohortowego modelu Markowa obejmującego 3 stany: „remisja”, „kolejny epizod aTTP” i „zgon”.

W pierwszym węźle drzewa decyzyjnego u pacjentów, którzy zostali przyjęci do szpitala z potwierdzoną diagnozą aTTP, rozpoczynana jest terapia z zastosowaniem KPL w skojarzeniu z SoC albo tylko SoC (zależnie od ramienia). W wyniku zastosowanego leczenia u części pacjentów stwierdzana jest odpowiedź na leczenie lub oporność, przy czym u pacjentów, u których początkowo stwierdzono oporność, ostatecznie wystąpi odpowiedź na leczenie lub zgon. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u części pacjentów może wystąpić nawrót objawów choroby. Założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia jest niezależne od tego, czy u pacjenta wystąpiła wcześniej oporność na leczenie. W modelu założono konserwatywnie, że pacjenci mogą doświadczyć tylko jednego nawrotu objawów choroby. W praktyce pacjenci mogą doświadczać większej liczby tych zdarzeń, ale zgodnie z odnalezionymi badaniami klinicznymi terapia z zastosowaniem KPL istotnie redukuje częstość ich występowania. Pacjenci, którzy nadal żyją po 90 dniach od wystąpienia pierwszego analizowanego epizodu aTTP

(koniec pierwszego cyklu w modelu i modelowania w ramach drzewa decyzyjnego) przechodzą do modelu Markowa.



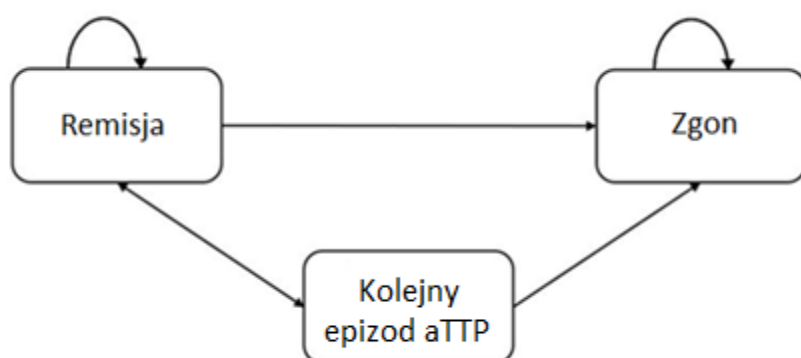
Rysunek 11. Struktura modelu, ostry epizod aTTP – drzewo decyzyjne

W modelu Markowa pacjenci rozpoczynają symulację w stanie „remisja”. Pod koniec każdego cyklu modelu pacjenci mogą przejść do stanu „kolejny epizod aTTP”, „zgon” lub pozostać w stanie „remisja”. Stany „kolejny epizod aTTP” i „zgon” są stanami pochłaniającymi.

Stan zdrowia „remisja” został dodatkowo podzielony na 4 podstany związane z występowaniem powikłań długoterminowych:

- „zaburzenia funkcji poznawczych”,
- „zaburzenia neuropsychologiczne”,
- „jednoczesne zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia neuropsychologiczne”,
- „brak powikłań długoterminowych”.

Ze względu na brak różnic w przeżyciu pacjentów w wymienionych podstanach stanu „remisja” generowane w nich koszty i efekty są modelowane w sposób uproszczony przy uwzględnieniu w każdym cyklu modelu stałego rozkładu pacjentów między wymienione podstany.

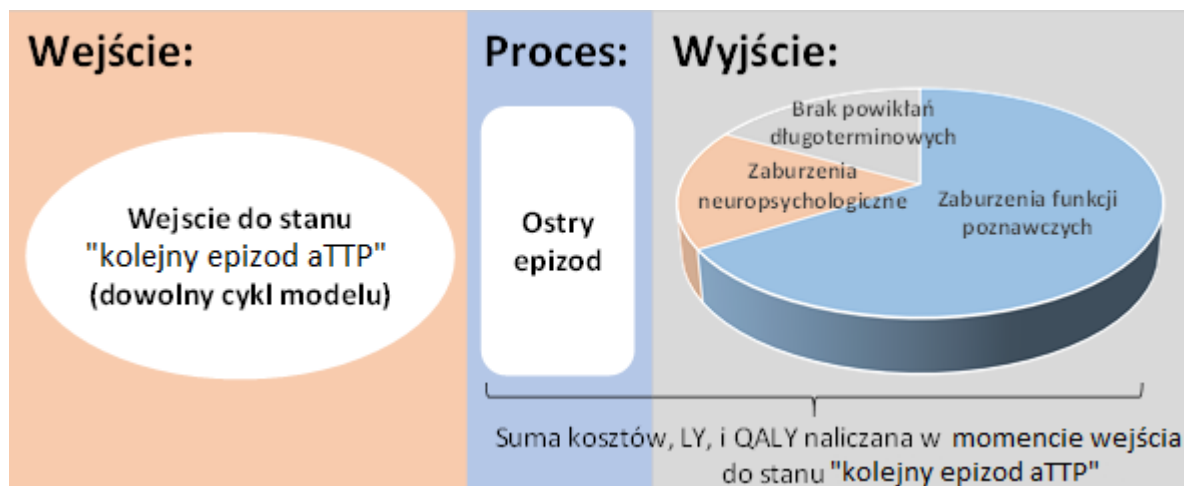


Rysunek 12. Struktura modelu, pacjenci w remisji i po kolejnym epizodzie aTTP – model Markowa

Stan zdrowia „remisja” został podzielony na podstany związane z występowaniem powikłań długoterminowych („zaburzenia funkcji poznawczych”, „zaburzenia neuropsychologiczne”, „jednoczesne zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia neuropsychologiczne”, „brak powikłań długoterminowych”).

W przypadku przejścia do stanu „kolejny epizod aTTP”, koszty i efekty, które występują w dalszym życiu pacjenta, są w modelu naliczane jednorazowo (jako ryczałt) w momencie wejścia do tego stanu zgodnie z podejściem „payoff” opisanym w wytycznych NICE (NICE 2017).

Na poniższym schemacie zaprezentowano przepływ pacjentów w przypadku wystąpienia kolejnego epizodu aTTP. Uwzględniono przy tym zarówno stan związany z kolejnym epizodem aTTP, jak również podstany wyodrębnione w ramach stanu „remisja” i stan „zgon”, do których pacjenci przechodzą w kolejnych cyklach modelu.



Rysunek 13. Struktura modelu po wystąpieniu kolejnego epizodu aTTP

Do każdego stanu przypisano koszty oraz użyteczności stanu zdrowia. Założono, że koszty i użyteczności związane z podstanami stanu „remisja” są jednakowe, niezależnie czy występują u pacjentów po wystąpieniu pierwszego czy kolejnego epizodu aTTP.

W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia tylko jednego kolejnego epizodu aTTP. Według wnioskodawcy uwzględnienie możliwości wystąpienia większej liczby tych zdarzeń wiązałoby się z koniecznością znacznej komplikacji struktury modelu przy jednoczesnym znikomym wpływie na wyniki modelowania (ze względu na niskie roczne prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP). Dla porównania wyniki dotyczące nawrotów zamieszczono w tabeli 16 w części klinicznej niniejszej AWA.

### Horyzont czasowy analizy

Do modelu zaimplementowano 55-letni horyzont czasowy (średni wiek pacjentów z aTTP zgodny z badaniem HERCULES wynosi [ ] lat, przyjęcie takiego horyzontu czasowego odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu). W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 10 lat.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące efektywności oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z danych z dostępnych badań obserwacyjnych oraz badania HERCULES odnalezionego w ramach analizy klinicznej.

W związku ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy badaniami, wnioskowanie w analizie klinicznej oparto o rejestracyjne badanie III fazy (HERCULES). Zgodnie z analizą kliniczną w ramach analizy ekonomicznej również uwzględniono jedynie wyniki badania HERCULES.

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- śmiertelność z powodu epizodu aTTP,
- śmiertelność w okresie remisji,
- częstość występowania oporności na leczenie,
- częstość występowania nawrotów objawów aTTP,
- długość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii i oddziale ogólnym,
- długość okresu stosowania wymiany osocza,

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych,
- częstość występowania powikłań długoterminowych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, 3.5.3 i 3.3. AE wnioskodawcy.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

### Uwzględnione koszty

W poniższej tabeli zamieszczono uwzględnione w analizie kategorie kosztowe.

Tabela 55. Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie ekonomicznej

Kategoria kosztu	Źródło
Koszty kaplacyzumabu	<p>Cenę zbytu netto Cabliwi pozyskano od podmiotu odpowiedzialnego.</p> <p><b>Koszty podania kaplacyzumabu</b></p> <p>Przez pierwszy okres leczenia kaplacyzumabem podawany jest w ramach hospitalizacji. Po zakończeniu leczenia szpitalnego pacjenci nadal stosują kaplacyzumab we wstrzyknięciach podskórnych do powłok jamy brzusznej. Zgodnie z ChPL Cabliwi, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub ich opiekunowie mogą sami wstrzykiwać produkt leczniczy, dlatego w analizie nie naliczono dodatkowych kosztów podania leku. Założono, że kaplacyzumab będzie wydawany pacjentom w ramach wizyt monitorujących.</p>
Koszty SoC (plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego)	<p><b>Koszt plazmaferezy</b></p> <p>Zabieg plazmaferezy leczniczej w Polsce finansowany jest ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ oraz Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ zabieg PEX rozliczany jest w katalogu produktów do sumowania (kod produktu: 5.53.01.0000938).</p> <p>W Polsce ze środków publicznych refundowany jest także zabieg plazmaferezy leczniczej z hospitalizacją w ramach katalogu świadczeń odrębnych (kod produktu: 5.52.01.0000938), jednak jest to procedura jednodniowa, co nie odpowiada postępowaniu terapeutycznemu stosowanemu w przypadku leczenia epizodu aTTP, w związku z czym świadczenie to prawdopodobnie nie obejmuje pacjentów z aTTP.</p> <p>Koszt zabiegu plazmaferezy określono na podstawie wyceny świadczenia Plazmafereza lecznicza (kod świadczenia: 5.53.01.0000938) zgodnej z Zarządzeniami Nr 97/2020/DSOZ. Świadczenie obejmuje substytucję osocza do 3000 ml, bez uwzględnienia związanej z nią hospitalizacji. Jest to świadczenie z katalogu świadczeń do sumowania. Przyjęto, że będzie rozliczane razem z założoną wyceną hospitalizacji.</p> <p><b>Koszty leczenia immunosupresyjnego</b></p> <p>Koszt jednostkowy prednizonu i metyloprednizolonu ponoszony przez płatnika publicznego, oszacowano jako średni koszt za mg ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych opakowań leków za okres 09.2019 – 08.2020 [IkarPro]. Dla metyloprednizolonu uwzględniono tylko podanie doustne, ponieważ koszty kortykosteroidów są naliczane w modelu już po zakończeniu hospitalizacji.</p>
Koszty hospitalizacji	<p><b>Hospitalizacja w OAiIT</b></p> <p>Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii określa się na podstawie liczby punktów w skali TISS-28 [184/2019/DSOZ, 155/2020/DSOZ]. Ze względu na brak danych o średniej liczbie punktów TISS-28 u pacjentów hospitalizowanych ze względu na epizod TTP, przyjęto koszt osobodnia hospitalizacji zgodnie z najmniejszą liczbą punktów dla dorosłych wykazaną w Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ oraz Nr 155/2020/DSOZ, co stanowi podejście konserwatywne. Nie uwzględniono hospitalizacji w OAiIT wycenionej dla dzieci ze względu na niewielką ich liczbę w populacji docelowej oraz znikomy wpływ jej uwzględnienia na wyniki analizy.</p> <p><b>Hospitalizacja na oddziale ogólnym</b></p> <p>Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym określono na podstawie katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w analizie uwzględniono grupę H96D - Układowe choroby tkanki łącznej &gt; 3 dni.</p> <p>Rozliczenie hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 M31.1 Zakrzepowa mikroangiopatia, przeprowadzono zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 97/2020/DSOZ oraz Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 155/2020/DSOZ.</p>

<p>Koszty diagnostyki aTTP (w tym kwalifikacji do programu lekowego)</p>	<p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> </ul> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>Koszty monitorowania pacjenta</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p><b>Koszt monitorowania pacjentów poza programem</b></p> <p>W analizie przyjęto, że pacjenci po zakończeniu hospitalizacji z powodu epizodu aTTP (dla ramienia SoC) lub udziału w proponowanym programie lekowym (dla ramienia KAP + SoC), u których nie wystąpiło upośledzenie funkcji poznawczych i neuropsychologicznych, będą monitorowani w ramach wizyt u hematologa.</p> <p>[Redacted]</p> <p>koszt wizyty u hematologa przyjęto na podstawie wyceny świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z Zarządzeniami Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ [25/2020/DSOZ] oraz Nr 105/2020/DSOZ [105/2020/DSOZ]. W analizie przyjęto wycenę obowiązującą od 1 stycznia 2021 r.</p> <p>Na podstawie średniej liczby wizyt monitorujących w kolejnych cyklach po epizodzie aTTP oraz przyjętego kosztu wizyty ambulatoryjnej u hematologa wyznaczono średni koszt monitorowania pacjentów, u których nie wystąpiło upośledzenie funkcji poznawczych i neuropsychologicznych.</p> <p>W przypadku pacjentów z zaburzeniami poznawczymi lub neuropsychologicznymi założono, że koszt ich monitorowania jest ujęty w kosztach leczenia powikłań długoterminowych w remisji</p>
<p>Koszty leczenia powikłań długoterminowych</p>	<p>Zdaniem wnioskodawcy rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika u pacjentów, którzy po epizodzie aTTP doświadczają zaburzeń poznawczych lub neuropsychologicznych w Polsce, jest trudny do oszacowania ze względu na brak dostępnych danych o postępowaniu u takich pacjentów. W celu uproszczenia obliczeń poszukiwano kosztów leczenia odpowiadających jednostkom chorobowym zbliżonym do aTTP. W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono publikację Hałdaś 2015 [Hałdaś 2015] opisującą koszty powikłań cukrzycy w Polsce, m.in. koszty leczenia zawału serca i udaru mózgu. Koszty leczenia powikłań oszacowano przy uwzględnieniu danych NFZ za rok 2014.</p> <p>Należy zauważyć, że koszt leczenia udaru mózgu na cykl jest niższy niż koszt monitorowania na cykl w pierwszym roku po epizodzie aTTP u pacjentów bez zaburzeń poznawczych i neuropsychologicznych przyjęty w modelu. Stan taki wydaje się nieadekwatny ze względu na cięższy stan pacjentów z powikłaniami niż bez nich. W związku z tym w analizie podstawowej jako koszt leczenia powikłań długoterminowych przyjęto koszt leczenia zawału serca z badania Hałdaś 2015. Koszt ten jest najpewniej znacznie zawyżony względem jego rzeczywistej wartości, niemniej przyjęcie w analizie wrażliwości niższego kosztu leczenia udaru mózgu z badania Hałdaś 2015 pokazuje, że wpływ tego parametru na wyniki analizy jest nieistotny.</p>
<p>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</p>	<p>W analizie podstawowej założono, że leczenie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. <i>adverse events</i>) odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu aTTP i nie generuje dodatkowych kosztów.</p> <p>W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowe koszty związane z występowaniem u pacjentów zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń serca, zaburzeń</p>

	<p>układu nerwowego, zaburzeń naczyniowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń nerek i układu moczowego.</p> <p>Koszty związane z występowaniem ww. zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie wyceny hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach których istnieje możliwość rozliczenia świadczeń związanych z AE uwzględnionymi w niniejszej analizie.</p> <p>Koszty hospitalizacji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 97/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 lipca 2020 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [97/2020/DSOZ] oraz Zarządzeniem Nr 155/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 października 2020 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [155/2020/DSOZ], zaś liczby hospitalizacji wyznaczono w oparciu o dane NFZ za rok 2019 prezentowane na stronie Statystyki NFZ [Statystyki NFZ].</p> <p>Finalne koszty leczenia AE przyjęte w modelu określono jako średnie koszty leczenia wskazań szczegółowych należących do grup zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie ważone częstością ich występowania wśród pacjentów w badaniu HERCULES.</p>
--	---

## Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględnione zostały następujące parametry związane z jakością życia pacjentów z aTTP:

- użyteczności w fazie ostrej aTTP:
  - wartość bazowa - przed epizodem,
  - mnożnik użyteczności związany z pobytem pacjenta w szpitalu,
  - mnożnik użyteczności dla pacjentów po wypisie ze szpitala,
- użyteczności w remisji aTTP:
  - wartość bazowa użyteczności w remisji aTTP,
  - mnożnik użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych,
  - mnożnik użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych,
  - mnożnik użyteczności dla wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych,
- spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

## Dane z przeglądu literatury

### Przegląd literatury ukierunkowany na aTTP/TTP

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z epizodem aTTP wykorzystano systematyczny przegląd literatury ukierunkowany na aTTP/TTP przeprowadzony w ramach oryginalnego modelu [NICE 2019] obejmujący przeszukanie 8 baz: MEDLINE, PubMed, Embase, EconLit, Cochrane, HTA database, NHS EED oraz ScHARRHUD. Dodatkowo w ramach niniejszej analizy przeszukano bazę ISPOR.

W przeglądzie zidentyfikowano 6 badań raportujących użyteczności stanów zdrowia u chorych w remisji aTTP. W dwóch badaniach (Cataland 2011 i Lewis 2009) przedstawiono użyteczności za pomocą kwestionariusza SF-36, w trzech (Chaturvedi 2017, Falter 2017 i Han 2015) zastosowano specyficzne dla choroby instrumenty związane z zaburzeniami neuropsychologicznymi i poznawczymi. We wszystkich badaniach dotyczących miar specyficznych dla choroby odnotowano wysoki odsetek zaburzeń poznawczych i zaburzeń neuropsychologicznych w stosunku do populacji ogólnej. Jedna publikacja, będąca abstraktem konferencyjnym (Burns 2018), opisuje analizę mapowania wyników SF-36 dla pacjentów z remisją aTTP z rejestru z Oklahomy w USA na wartości użyteczności EQ-5D. To jedyne badanie odnalezione w ramach przeglądu systematycznego ukierunkowanego na aTTP włączone do dalszej analizy.

### Przegląd literatury ukierunkowany na inne choroby

Biorąc pod uwagę niedostatek danych o jakości życia pozwalających określić użyteczności dla wszystkich uwzględnionych w modelu stanów zdrowia, w ramach oryginalnego modelu przeprowadzono dodatkowe przeszukanie ukierunkowane na choroby, których jakość życia mogłaby być reprezentatywna dla aTTP. Na podstawie opinii ekspertów wybrano choroby o podobnym charakterze do aTTP: uszkodzenie mózgu, zakrzepica żył mózgowych, zespół Guillain-Barré, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dorosłych. Ponadto poszukiwano danych o pacjentach otrzymujących plazmaferezę oraz przebywających na oddziale intensywnej terapii niezależnie od choroby. Na podstawie przeglądu wnioskodawca zidentyfikował 33 badania, które następnie

sklasyfikowano według stopnia przydatności zawartych w nich danych dla opracowywanego modelu (wysoka, średnia, niska). Jedynie 7 badań uznanych za wysoce przydatne uwzględniono w dalszych rozważaniach na potrzeby modelu ekonomicznego (Burns 2018, Davies 2005, Ersson 2018, Hernandez 2013, Kim 2011, Pappas 2018, Shankar 2017).

### Podsumowanie wartości przyjętych w modelu

Ostatecznie w analizie uwzględniono następujące źródła użyteczności:

- 1) w fazie ostrej aTTP
  - wartość bazowa użyteczności w fazie ostrej aTTP (przed epizodem): badanie HERCULES, Ara 2010;
  - mnożnik użyteczności związany z pobytem pacjenta w szpitalu oraz mnożnik użyteczności dla pacjentów po wypisie ze szpitala: Pappas 2018, McPhail 2010, Chit 2015.
- 2) wartość bazowa użyteczności w remisji aTTP przyjęta w analizie podstawowej: Burns 2018, Sullivan 2011, Chaturvedi 2017
- 3) wartości mnożnika użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych przyjęta w analizie podstawowej Burns 2018, w analizie
- 4) wartości mnożnika użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych przyjęta w analizie podstawowej: Gage 1996, Freeman 2011, w analizie wrażliwości: Sorensen 2011
- 5) wartość mnożnika użyteczności dla wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych przyjęta w analizie podstawowej: Sullivan 2011

Ponieważ wraz z upływem czasu w modelu, wiek pacjentów będzie wzrastał, a tym samym wartość użyteczności może się zmniejszać, w modelu Markowa w każdym cyklu uwzględniono mnożnik zmniejszający wartość użyteczności w danym stanie związany z wiekiem - iloraz użyteczności odpowiadającej populacji ogólnej ze względu na aktualny wiek i rozkład płci pacjentów w danym stanie modelu wyznaczonej na podstawie modelu Ara 2010 oraz wartości bazowej użyteczności w fazie ostrej aTTP przed epizodem [redacted]. W ramach analizy wrażliwości rozważono brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego z wiekiem, tj. stałą wartość tego mnożnika równą 1.

### **Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego**

W modelu uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych. Ponieważ w wyniku systematycznego przeszukania literatury nie zidentyfikowano żadnych badań raportujących użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, do określenia spadków użyteczności wykorzystano dane z wcześniejszych raportów NICE i standardowych źródeł literaturowych [NICE 2019, NICE TA327, NICE TA420, Sullivan 2011, Wu 2018].

### **Dyskontowanie**

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## **5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

### **5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

[redacted]

[redacted]



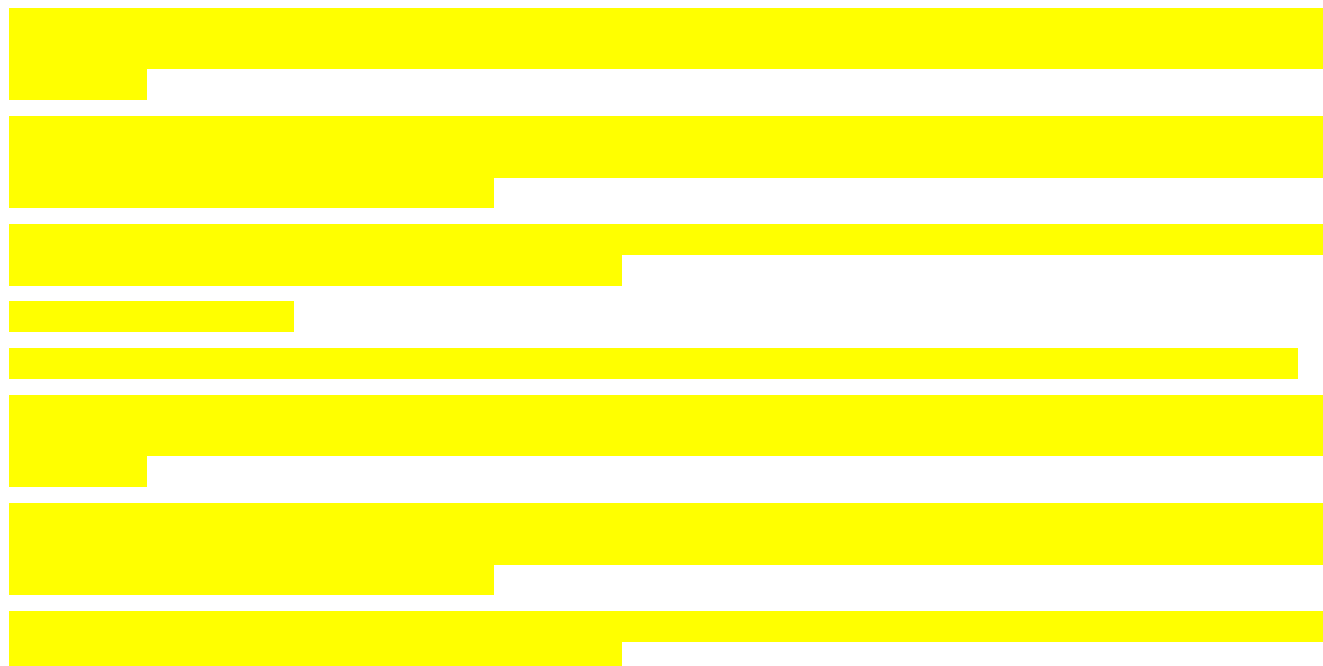


Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

	Wariant A		Wariant B	
	ICER	LYG	ICER	LYG
Wariant A	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant B	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant C	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant D	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant E	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant F	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant G	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant H	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant I	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant J	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant K	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant L	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant M	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant N	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant O	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant P	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant Q	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant R	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant S	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant T	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant U	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant V	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant W	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant X	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant Y	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł
Wariant Z	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł	155 514 zł

Wyniki dla parametrów LYG oraz ICER zamieszczono w tabelach 85, 87 i 90 w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

W związku z dostępnością w analizie klinicznej badania randomizowanego, gdzie wykazano w porównaniu bezpośrednim przewagę KPL+SoC nad refundowanym komparatorem tj. SoC, w opinii Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

<sup>1</sup> 155 514 zł

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

##### Scenariusze analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowania,
- śmiertelności z powodu epizodu aTTP,
- odsetka pacjentów z opornością na leczenie,
- odsetka pacjentów z zaburzeniami poznawczymi,
- odsetka pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi,
- wartości RR dla powikłań długoterminowych
- czasu trwania powikłań długoterminowych,
- częstości występowania kolejnych epizodów aTTP,
- SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie aTTP,
- stosowania terapii KPL u pacjentów z nawrotem objawów choroby po 30 dniach od momentu zakończenia stosowania PEX,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,
- kosztów leczenia powikłań długoterminowych.

Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli. W kolejnej tabeli zamieszczono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 57. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Sc.	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy (55 lat)	10 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy
2	Stopy dyskontowania (koszty - 5%, efekty zdrowotne - 3,5%)	Koszty - 0%, efekty zdrowotne - 0%	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
3a			Alternatywne dane o śmiertelności
3b			
4	Odsetek pacjentów z opornością na leczenie (SoC - 6,8%, KPL+SoC - 0,0%)	(badanie )	Alternatywne dane dot. oporności
5	Odsetek pacjentów z zaburzeniami poznawczymi (badanie Kennedy 2009 - 75,0%)	Dane z badania Cataland 2011 - 63,0%	Alternatywne dane
6			Alternatywne dane
7			
8a	Odsetek pacjentów z zaburzeniami neuropsychologicznymi (badanie Chaturvedi 2015 - 36,8%)	Dane z badania Falter 2017 - 14,3%	Minimalna i maksymalna wartość odsetka
8b		Dane z badania Falter 2013 - 47,6%	
		2%	
11	SMR dla pacjentów w remisji po epizodzie aTTP (badanie Deford 2013 - 7,8)	Dane z badania Upreti 2019 - 6,6	Alternatywne dane dot. SMR

Sc.	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
12	Brak uwzględnienia stosowania KPL u pacjentów z nawrotem objawów choroby po 30 dniach od momentu zakończenia stosowania PEX	Uwzględnienia stosowania KPL u pacjentów z nawrotem objawów choroby po 30 dniach od momentu zakończenia PEX	Alternatywne założenie dla długości leczenia KPL
13	Mnożnik użyteczności dla wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (badanie Burns 2018 – 0,93)	Wartość na podstawie badania Gage 1996 – 0,61	Alternatywne dane dot. użyteczności
14	Mnożnik użyteczności dla wystąpienia umiarkowanych / ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych (stawie badania Gage 1996 – 0,61)	Wartość na podstawie badania Sorensen 2011 – 0,83	Alternatywne dane dot. użyteczności
15	Uwzględnienie spadku użyteczności związanego z wiekiem	Brak uwzględnienia spadku użyteczności związanego z wiekiem	Alternatywne założenie dot. użyteczności
16	Uwzględnienie spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi	Brak uwzględnienia spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.	Alternatywne założenie dot. użyteczności
17	Uwzględnienie spadku użyteczności w trakcie hospitalizacji u pacjentów leczonych SoC w porównaniu z KPL+SoC (brak uwzględnienia - 0%)	25%	Alternatywne założenie
18	Brak uwzględnienia dodatkowych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	Uwzględnienie dodatkowych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	Alternatywne założenie dot. kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych
19	Koszt powikłań długoterminowych / cykl (jak dla zawału serca – 792,23 zł)	117,87 zł	Przyjęcie kosztu jak dla udaru mózgu

Skróty: Standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. Standardised Mortality Ratio)

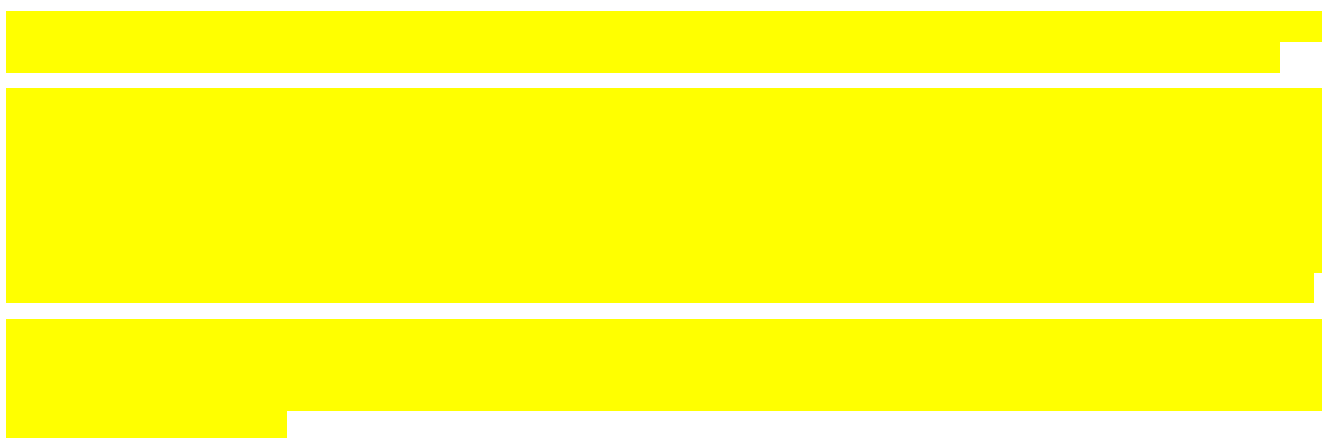
Tabela 58. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]



Rysunek 14. Diagram „tornado” prezentujący zmiany wartości parametru ICUR w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted]. Na osi pionowej oznaczono numer scenariusza analizy wrażliwości.



Szczegółowe wartości parametru LYG, ICER oraz wartości cen progowych dla parametru ICER znajdują się w tabelach 93 i 94 w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej na poniższych wykresach.



Rysunek 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości



Rysunek 16. Krzywa opłacalności –



Rysunek 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości



Rysunek 18. Krzywa opłacalności

W poniższej tabeli zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania KPL+SoC vs SoC znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 59. Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
I		
II		

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
III	■	■
IV	■	■

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	55 lat (tożsamy z horyzontem dożywoć)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz analizy jednokierunkowe

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca zastosował prawidłową technikę analityczną, jak również dobrał właściwy komparator. Długość horyzontu czasowego także należy uznać za prawidłową.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że wyniki kliniczne były ekstrapolowane na długo okres, co może wiązać się z niepewnością wyników analizy ekonomicznej.

Wnioskodawca uwzględnił w swojej analizie tylko pojedynczy epizod aTTP, natomiast dane literaturowe [Szczeklik 2018] podają, że choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ~15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 42% w ciągu 7,5 roku. W badaniu HERCULES skumulowana częstość występowania nawrotu objawów aTTP wyniosła 12,7% w ramieniu KPL+SoC i 38,4% w ramieniu PLC+SoC.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Należy uznać, że oszacowania parametrów dokonane przez wnioskodawcę bazowały na najlepszych dostępnych danych literaturowych, choć same źródła danych były niskiej jakości.

W przypadku niektórych oszacowań użyteczności, stosowano mnożniki użyteczności, co może wpływać na niepewność wyników.



Ponadto część oszacowań [redacted], co może stanowi najlepsze dostępne źródło danych, jednak zważywszy na duże zróżnicowanie [redacted], może wpływać na stabilność wyników.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz konwergencji. Zakres walidacji opisano poniżej.

#### Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Analitycy Agencji nie zidentyfikował błędów w obliczeniach wnioskodawcy.

#### Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

W ramach przeprowadzonego przeszukania wnioskodawca odnalazł analizy, gdzie raportowano zarówno LY jak i QALY: CADTH [CADTH 2020b], NICE [redacted], PBAC [PBAC 2020] i Di Minno 2020 [Di Minno 2020], w ramach których dostępne były wyniki zarówno w zakresie LY, jak i QALY.



Tabela 61. Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności dla KPL

Analiza	Porównanie	QALY		
		KPL+SoC	SoC	Różnica
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CADTH – analiza złożona [CADTH 2020b]	KPL+SoC vs SoC	21,919	18,849	3,069
Raport CADTH [CADTH 2020b]	KPL+SoC vs SoC	15,576	14,536	1,040
Analiza PBAC [PBAC 2020]	KPL+SoC vs SoC	<b>14,185</b>	<b>12,768</b>	<b>1,416</b>
Di Minno 2020 [Di Minno 2020]	KPL+SoC vs SoC	<b>20,20</b>	<b>17,40</b>	<b>2,80</b>

Porównanie wyników w zakresie LY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności dla KPL zamieszczono w rozdziale 7.2. AE wnioskodawcy.

#### Walidacja zewnętrzna



Tabela 62. Śmiertelność z powodu epizodu aTTP - [REDACTED]

Terapia	Śmiertelność	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Nie zidentyfikowano również istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z powyższym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Charakterystykę odnalezionych przez wnioskodawcę opublikowanych analiz ekonomicznych zamieszczono w poniższej tabeli. Komentarz odnoszący się do odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale dotyczącym walidacji konwergencji (5.3.3.). We wszystkich analizach porównywane interwencje stanowiły: KPL+SoC i SoC. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych. W poniższej tabeli zaprezentowano wyłącznie wyniki odnoszące się do ICUR, wyniki dla ICER zamieszczono w tabeli 121 w AE wnioskodawcy

Tabela 63. Odnalezione przez wnioskodawcę analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Analiza NICE [REDACTED]	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	Dożywotni (50 lat), 3 miesiące	Wielka Brytania, płatnik publiczny	[REDACTED]  <b>Final appraisal document:</b> ICUR: £29 537	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Analiza SMC [SMC 2020]	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	Dożywotni (55 lat), 3 miesiące	Szkocja, płatnik publiczny	LY: KPL+SoC: 21,99 SoC: 16,23 Różnica w LY: 5,76 ICUR: £27 972	bd

Autor, rok	Populacja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>Analiza CADTH [CADTH 2020b]</b>	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	Model Markowa, CUA	Dożywotni (60 lat), 3 miesiące	Kanada, płatnik publiczny	<b>Analiza złożona do CADTH:</b> <b>QALY:</b> KPL+SoC: 21,919 SoC: 18,849 <b>Różnica w QALY: 3,069</b> <b>ICUR:</b> 72 786 \$  <b>Raport CADTH:</b> <b>QALY:</b> KPL+SoC: 15,576 SoC: 14,536 <b>Różnica w QALY: 1,040</b> <b>ICUR:</b> 237 053 \$	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
<b>Di Minno 2020 [Di Minno 2020]</b>	Pacjenci z epizodem aTTP	Model Markowa, CUA	Dożywotni (60 lat)	Włochy, płatnik publiczny	<b>QALY:</b> KPL+SoC: 20,20 SoC: 17,40 <b>Różnica w QALY: 2,80</b> <b>ICUR:</b> 45 049 €	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
<b>Analiza PBAC [PBAC 2020]</b>	Dorośli pacjenci z epizodem aTTP	Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA	Dożywotni (60 lat), 3 miesiące	Australia	<b>QALY:</b> KPL+SoC: 14,185 SoC: 12,768 <b>Różnica w QALY: 1,416</b>	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych

Ograniczenia analizy ekonomicznej opisane przez wnioskodawcę:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Zgodnie z opinią ekspertów biorących udział w przygotowywaniu oryginalnego modelu złożonego do NICE [NICE 2019], śmiertelność zaobserwowana w badaniu HERCULES jest zaniżona w porównaniu ze śmiertelnością u pacjentów z ostrym epizodem aTTP obserwowaną w praktyce klinicznej. Dlatego w analizie śmiertelność związaną z ostrym epizodem aTTP określono na podstawie danych z badań obserwacyjnych.
- W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia tylko jednego kolejnego epizodu aTTP. Uwzględnienie możliwości wystąpienia większej liczby epizodów wiązałoby się z koniecznością znacznej komplikacji struktury modelu przy jednoczesnym znikomym wpływie na wyniki modelowania (ze względu na niskie roczne prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP).

• [Redacted]

• [Redacted]

- Ze względu na brak odpowiednich danych mnożniki użyteczności dla zaburzeń poznawczych i zaburzeń neuropsychologicznych określono odpowiednio na podstawie badań dla udaru mózgu i depresji.

- W celu uproszczenia obliczeń przyjęto stały koszt dla zaburzeń poznawczych oraz neuropsychologicznych w remisji po epizodzie aTTP zgodny z dostępnymi danymi dla zawału serca z badania Hałdaś 2015. Przyjęta wartość kosztu jest najpewniej zawyżona, jednak parametr ten ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

Agencja przychyliła się do ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

Ponadto, należy podkreślić istotność kluczowego parametru modelu jakim jest śmiertelność w trakcie epizodu aTTP. Zgodnie z opinią ekspertów biorących udział w pracach nad oryginalnym modelem złożonym do NICE, śmiertelność zaobserwowana w badaniu HERCULES jest zaniżona w porównaniu ze śmiertelnością u pacjentów z ostrym epizodem aTTP obserwowaną w praktyce klinicznej.

Należy mieć więc na uwadze, że dane o śmiertelności dla porównywanych interwencji pochodzą z różnych źródeł.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy wg wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kaplacyzumabu (Cablivi, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).”

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W AWB wnioskodawcy wskazano, że jedynie koszty GKS obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów. W przypadku pozostałych kategorii kosztowych, w tym kosztów KPL, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów. Ponieważ różnica w wydatkach inkrementalnych między perspektywami wyniosła [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, zatem wyniki uzyskane w ramach obu perspektyw uznano za tożsame. W związku z tym, zgodnie z podejściem przyjętym w AE wnioskodawcy, zaprezentowano jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, natomiast wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dostępne są w pliku obliczeniowym wnioskodawcy.

##### Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów oraz młodzież 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). Ponadto, pacjenci z tak zdefiniowanej populacji muszą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (rozdział 3.1.2.2. AWA).

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – w którym KPL nie jest finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej (przyjęto, że obowiązuje standardowe postępowanie w leczeniu epizodów aTTP obejmujące stosowanie plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego),
- **Scenariusz nowy** – zakłada, że KPL jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. [redacted]

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów: oszacowania wielkości populacji docelowej, prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Cablivi w populacji docelowej, [redacted]

[redacted] ustawień modelu ekonomicznego, które generują największe zmiany wyników inkrementalnych analizy ekonomicznej w zakresie kosztów leczenia pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości

oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w AWB wnioskodawcy w aneksie A, str. 57-59.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Oszacowania populacji docelowej zostały oparte

[Redacted]

[Redacted]

### Koszty

W analizie wykorzystano dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych z analizy ekonomicznej (szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA). Kategorie kosztowe:

- koszty KPL,
- koszty SoC (plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego),
- koszty hospitalizacji,
- koszty diagnostyki aTTP (w tym kwalifikacji do programu lekowego),
- koszty monitorowania pacjenta,
- koszty leczenia powikłań długoterminowych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Cablivi wiązać się będzie z

[Redacted]

. Przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna są tożsame.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]				

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

Tabela 66. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Dane uzyskane przez Agencję mogą sugerować przeszacowanie populacji przez wnioskodawcę, jednak Agencja uznała oszacowania wnioskodawcy jako wystarczająco wiarygodne.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[Redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie występowało do NFZ o dane dot. sprzedaży leków.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	W AWB wnioskodawcy nie odnaleziono oszacowań dot. ilości opakowań leku dla przyjętej liczebności populacji w założonym horyzoncie, stąd nie ma możliwości oceny spójności z danymi określającymi roczną wielkość dostaw podanych we wniosku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów. Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów obciążonych niepewnością i głównych danych wejściowych do modelu ekonomicznego, m.in. liczebność populacji, prognozowane rozpowszechnienie preparatu Cabliwi w populacji docelowej [redacted] [redacted] Szczegóły w rozdziale 6.3.2.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Cabliwi ma być dostępny w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej zgodnie art. 15 ustawy o refundacji. Według wnioskodawcy leku Cabliwi nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, ponieważ brak jest grupy limitowej, w której byłyby leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do KPL lub, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do KPL, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Wskazano również w AKL, że stosowanie preparatu Cabliwi daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do alternatywnych sposobów postępowania u chorych z aTTP. Agencja nie zgłasza uwag do tej argumentacji.

Kategoria odpłatności w analizie wnioskodawcy jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji). [redacted] (rozdział 3.1.2.3. niniejszej AWA).

W AWB wykorzystano dane kosztowe z AE niniejszej AWA, które oceniano w rozdziale 5.3.2

Założenia AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały [redacted]

[redacted] . Dodatkowo ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak, [redacted]

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. W opinii wnioskodawcy objęcie refundacją leku Cabliwi nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie (rozdział 4.1 AWB wnioskodawcy, str. 40). Analizując aspekty społeczne i etyczne opisano, że „podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu KPL zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie produktu leczniczego Cabliwi w populacji pacjentów z epizodami aTTP” (rozdział 4.2 AWB wnioskodawcy, str. 41-42).



W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analiz wpływu na budżet.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości.

#### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Analiza wpływu na budżet opiera się na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.”

„Nie zidentyfikowano polskiego źródła danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności i chorobowości aTTP w Polsce. W związku z tym oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto

Agencja przychyliła się do ww. ograniczeń i zwraca uwagę na ich istotność w świetle interpretacji wyników AWB.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów obarczonych niepewnością i głównych danych wejściowych do modelu ekonomicznego. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w aneksie A.1 AWB wnioskodawcy (Tabela 31, str. 57).

Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wartość z analizy podstawowej	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczebność populacji (A1- wariant minimalny i A2- maksymalny)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1- Udziały opcji terapeutycznych	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Ustawienia modelu, które generują największe zmiany wyników analizy ekonomicznej w horyzoncie 2-letnim (D1- wariant minimalny i D2- maksymalny)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Szczegółowe wyniki dla wariantu maksymalnego i minimalnego przedstawiono w AWB wnioskodawcy w *aneksie A.1.2* (Tabela 32 oraz 33, str. 58).


### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system ochrony zdrowia stosowania kaplacyzumabu w leczeniu pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (ICD-10 M 31.1)”. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wskazano, że, wyniki perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) można uznać za tożsame. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy



Należy mieć na uwadze, że wnioskowane wskazanie należy do chorób rzadkich a kaplacyzumab jest lekiem sierocym zarejestrowanym w jej leczeniu.

Dotychczas w Agencji nie oceniano innych wniosków refundacyjnych we wskazaniu określonym we wniosku.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet

. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Proponowane w ramach AR wnioskodawcy rozwiązanie wykorzystuje możliwość obniżenia realnych cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. W analizie uwzględniono leki, którym wygasa decyzja refundacyjna oraz miały sprzedaż w ciągu ostatnich 12 raportowanych miesięcy. Oszczędności NFZ wynikające z obniżenia ceny realnej oszacowano jako 10% kwoty refundacji NFZ z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane sprzedażowe DGL, tj. od października 2019 roku do września 2020 roku. Dane sprzedażowe zaczerpnięto z serwisu IKAR Pro. Uwzględnione w analizie wnioskodawcy produkty lecznicze wraz z oszacowanymi oszczędnościami znajdują się w AR wnioskodawcy (Tabela 3, str. 7) oraz w załączonym przez wnioskodawcę pliku obliczeniowym w zakładce *Obliczenia*.

(tabela poniżej).

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

W opinii prof. dr hab. n med. Maryny Krawczuk-Rybak (konsultant wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) „w oparciu o dane literaturowe dodatkowe zastosowanie kaplacyzumabu znacząco poprawiłoby efekty leczenia TTP / skróciłoby czas terapii, liczbę plazmaferez/nawrotów i odsetek zgonów pacjentów”.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cablivi (kaplacyzumab) we wskazaniu zgodnym z programem lekowym: Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M 31.1), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 01–03.09.2021 przy zastosowaniu słów kluczowych: caplacizumab, cablivi. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (francuskie: HAS 2019, brytyjskie NICE 2020, niemieckie IQWIG 2018 oraz szkockie SMC 2020) i 2 rekomendacje negatywne (kanadyjskie CADTH 2020a oraz australijskie PBAC 2020).

Odnaleziono informację na stronie IQWIG, zgodnie z którą planowane jest wydanie kolejnej rekomendacji dla kaplacyzumabu stosowanego w leczeniu epizodu aTTP w populacji młodzieży w wieku 12-18 lat [IQWIG 2020]. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną, jaką przynosi terapia kaplacyzumabem w leczeniu epizodu aTTP. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak oceny skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP oraz na niepewność odnośnie do efektywności kosztowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 69. Rekomendacje refundacyjne dla Cablivi (kaplacyzumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych oraz w populacji młodzieży w wieku 12 lat i więcej o masie ciała co najmniej 40 kg	<u>Rekomendacja pozytywna</u> NICE wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania terapii kaplacyzumabem ze środków publicznych dodanej do PEX oraz immunosupresji Według NICE dodanie do terapii standardowej kaplacyzumabu prowadzi do redukcji czasu do normalizacji liczby płytek krwi, liczby zabiegów PEX oraz czasu hospitalizacji i czasu przebywania na oddziale intensywnej terapii. Kaplacyzumab jest zalecany pod warunkiem, że firma dostarcza kaplacyzumab zgodnie z umową handlową.
SMC 2020	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<u>Rekomendacja pozytywna</u> SMC wydał pozytywną opinie w sprawie finansowania kaplacyzumabu w połączeniu z terapią standardową. Według SMC kaplacyzumab w skrócił czas do normalizacji liczby płytek krwi oraz zmniejszył ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu z samą terapią standardową. Ponadto podano informację o uwzględnieniu poufnego rabatu oferowany przez firmę farmaceutyczną, który poprawia efektywność kosztową kaplacyzumabu.
HAS 2019	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<u>Rekomendacja pozytywna</u> HAS wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych kaplacyzumabu w terapii epizodu aTTP u dorosłych pacjentów, w skojarzeniu z PEX oraz immunosupresją Ponadto, zwrócono uwagę na wysoką korzyść kliniczną. Lek został przypisany do IV kategorii w skali ASMR.
IQWIG 2018	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Terapia kaplacyzumabem przynosi korzyść kliniczną. Wartość dodana terapii kaplacyzumabem w porównaniu ze standardowym leczeniem (PEX + immunosupresja) nie była oceniana. W przypadku produktów leczniczych, które posiadają status leku sierociego wykazanie przewagi klinicznej wnioskowanej interwencji nad odpowiednim komparatorem nie jest konieczne.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020a	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Badanie HERCULES nie zostało zaprojektowane w sposób umożliwiający ocenę skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP. Agencja nie była w stanie ocenić korelacji pomiędzy czasem do normalizacji liczby płytek krwi a ww. punktami końcowymi</p>
PBAC 2020	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Korzyści kliniczne terapii kaplacyzumabem w trakcie ostrej fazy epizodu aTTP zostały uznane za niewielkie, a długoterminowe korzyści tej terapii są nieznanne ze względu na fakt, że wyniki badania klinicznego nie wykazały istotnej poprawy w odniesieniu do ryzyka uszkodzenia narządów oraz zgonu. Ponadto efektywność kosztowa terapii kaplacyzumabem jest wysoka i niepewna, co spowodowane jest problemami strukturalnymi w modelu ekonomicznym.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 70. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.07.2021, znak PLR.4500.1705.2020.12.PBO (data wpływu do AOTMiT 15.07.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Cablivi, Caplacizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 1 ml, kod EAN: 05909991413385

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.08.2021, znak OT.4231.34.2021.TG.10 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.08.2021 r. pismem znak PLR.4500.1705.2020.17.PWY z dnia 30.08.2021 r.

### Problem zdrowotny

Zakrzepową płamica małopłytkowa to nabyta mikroangiopatia zakrzepowa, dzieli się na wrodzoną (cTTP), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13, oraz nabytą (aTTP), wynikającą z blokowania funkcji ADAMTS13 przez autoprzeciwciała i dlatego określaną mianem immunologicznej TTP (iTTP). Skutkiem aTTP jest wewnątrznaczyniowe powstawanie agregatów płytkowych i małopłytkowość wynikająca ze zużycia płytek. W wyniku zaburzeń w mikrokrążeniu dochodzi do niedokrwistości hemolitycznej i objawów niedokrwienia różnych narządów, najczęściej ośrodkowego układu nerwowego. Wyróżnia się pierwotną i wtórną postać aTTP. W pierwotnej aTTP nie wykrywa się żadnej współistniejącej choroby, która mogłaby wyzwolić tę postać TMA. U podłoża wtórnej aTTP leżą choroby tkanki łącznej, zakażenia, przyjmowane leki oraz stany kliniczne, na przykład ciąża.

Dokładna częstość zachorowań na cTTP nie jest znana, ale szacuje się, że w Europie choroba występuje u 0,5–4 osób/mln mieszkańców, a aTTP rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln osób/rok. Na aTTP najczęściej chorują osoby między 30. a 40. rokiem życia.

W przebiegu naturalnym choroby śmiertelność wśród nieleczonych pacjentów sięgała 90%. Plazmaferezy zmniejszają śmiertelność do 10–20%. Choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ~15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 42% w ciągu 7,5 roku.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca na podstawie opisanych wytycznych klinicznych jako refundowany komparator w populacji docelowej dla Cablivi przyjmuje standardowe postępowanie (SoC), na które składają się zabiegi plazmaferezy i leczenie immunosupresyjne.

Ekspert ankietowany przez Agencję jako najskuteczniejszą technologię wskazuje skojarzenie „PEX + glikokortykoidy + rytuksymab”, jednak ten ostatni nie jest w Polsce refundowany w analizowanym wskazaniu.

Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatora.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### Populacja dorosłych

#### Efektywność kliniczna

#### *Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie*

W badaniu HERCULES leczenie KPL + SoC istotnie statystycznie skracało czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do PLC + SoC (wskaźnik częstości zdarzenia ERR=1,55, p=0,01).

#### *Przebieg epizodu aTTP*

Nawrót aTTP ogółem (wczesny lub późny) obserwowano około 3-krotnie rzadziej w grupie leczonej KPL + SoC niż w grupie PLC + SoC, redukcja ryzyka wystąpienia nawrotu wyniosła 67% i była istotna statystycznie (12% vs 38%; RR=0,33, NNT = 4, p<0,001). Również ryzyko wczesnego nawrotu/zaostżenia ≤30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL/PLC było istotnie niższe w grupie badanej KPL + SoC niż w grupie kontrolnej (4% vs 38%; RR = 0,11, NNT = 3).

W zakresie punktów dotyczących późnego nawrotu (>30 dni po zakończeniu PEX) oraz opornej aTTP nie stwierdzono jednoznacznej IS przewagi KPL + SoC nad komparatorem.

#### *Złożony punkt końcowy*

Złożony punkt końcowy w badaniu HERCULES obejmował wystąpienie w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia: zgonu związanego z aTTP lub wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Stosowanie KPL + SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnej 75% redukcji ryzyka wystąpienia tego złożonego punktu końcowego (9 vs 36 zdarzeń, RR = 0,25, NNT = 3, p<0,001).

#### *Plazmaferezy*

Analiza wykonanych zabiegów PEX w okresie łącznym dla fazy podwójnego zaślepienia wraz z otwartą fazą (BD + OL) leczenia wykazała, że 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, różnice te były istotne statystycznie.

#### *Hospitalizacje*

Analiza hospitalizacji w okresie łącznym dla fazy podwójnego zaślepienia wraz z otwartą fazą leczenia wykazała, że średni czas trwania hospitalizacji pacjentów w ramieniu KPL + SoC był o 4,5 dnia krótszy niż w ramieniu PLC + SoC, natomiast średni czas przebywania pacjentów na oddziale intensywnej terapii był o 6,3 dnia krótszy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, różnice te były istotne statystycznie.

#### *Pozostałe punkty końcowe*

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń neurologicznych oraz odnośnie do ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych pomiędzy badanymi grupami.

Czas do uzyskania normalizacji 3 markerów uszkodzenia narządów (LDH, troponiny sercowej I, kreatyniny w surowicy), był krótszy w ramieniu KPL + SoC w porównaniu z ramieniem PLC + SoC (mediana 2,86 vs 3,36 dnia), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

#### Efektywność rzeczywista

##### Coppo 2020

W publikacji Coppo 2020, gdzie ramię porównawcze dla terapii KPL + SoC stanowiła kohorta historyczna leczona SoC, opisano istotną statystycznie przewagę kaplacyzumabu dla punktów końcowych: mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi, wczesny nawrót/zaostżenie aTTP ( $\leq 30$  dni po zakończeniu PEX), oporna aTTP, złożony punkt końcowy ogółem (wystąpienie zgonu związanego z aTTP lub opornej aTTP), mediany liczby dni stosowania PEX oraz objętości PEX do czasu remisji choroby, jak również liczby dni hospitalizacji.

Brak istotnej różnicy między grupami opisano w przypadku liczby zgonów związanych z aTTP. W przypadku późnego nawrotu >30 dni od zakończenia PEX nie przeprowadzono porównania ze względu na brak danych dla kohorty historycznej.

##### Dutt 2020

W badaniu Dutt 2020 ramię porównawcze SoC stanowiła kohorta historyczna. W publikacji opisano istotną statystycznie różnicę na korzyść KPL + SoC w porównaniu do SoC, w zakresie czasu od rozpoczęcia PEX do normalizacji liczby płytek krwi (mediana: 4 vs 6 dni, p = 0,011), a także liczby dni stosowania PEX (mediana: 7 vs 9 dni, p = 0,007).

Brak istotnej różnicy między grupami opisano w przypadku: liczby pacjentów którzy osiągnęli normalizację I. płytek krwi, liczby zgonów związanych z aTTP, liczby dni hospitalizacji.

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie przeprowadzono porównania ze względu na brak danych w ich zakresie dla kohorty historycznej.

## **Populacja dzieci i młodzieży**

### Bhoopalan 2019

U 15-letniej pacjentki z oporną aTTP w 13. dniu od przyjęcia do szpitala podano pierwszą dawkę KPL (wcześniejsze leczenie obejmowało PEX + GKS, oraz od 9. dnia RTX). Po 3 dniach stosowania KPL liczba płytek krwi wyniosła 189 000 /mm<sup>3</sup> i stale wzrastała w kolejnych dniach. Po 16. dniach od przyjęcia do szpitala wstrzymano stosowanie PEX i wypisano pacjentkę z zaleceniem kontynuacji terapii GKS. Leczenie KPL stosowano jeszcze przez 30 dni po zakończeniu PEX.

### Kaczmarek 2019

Opisu przypadku dotyczy pacjentki, u której wystąpiły 2 epizody aTTP, pierwszy w wieku 10 lat, a kolejny w wieku 13 lat.

#### *Pierwszy epizod*

W dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi u pacjentki wynosiła 9 000/mm<sup>3</sup>, w 4. dniu od przyjęcia aktywność ADAMTS13 była niższa niż 1%, a poziom przeciwciał anti-ADAMTS13 wynosił 85 IU/ml. Terapię PEX + GKS rozpoczęto w 6. dniu od przyjęcia. W kolejnych dniach pomimo stosowanego leczenia liczba płytek krwi nie przekroczyła 100 000/mm<sup>3</sup>. Do terapii dodano mykofenolan mofetylu, 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/mm<sup>3</sup>. W trakcie terapii zastosowano jednorazowe podanie RTX.

#### *Drugi epizod*

W dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi u pacjentki wynosiła 12 000/mm<sup>3</sup>, w 2. dniu od przyjęcia aktywność ADAMTS13 była niższa niż 1%, a poziom przeciwciał anti-ADAMTS13 wynosił 57,4 IU/ml. Terapię PEX + GKS + mykofenolanem mofetylu rozpoczęto w 2. dniu od przyjęcia. KPL podawano od 3. dnia po przyjęciu do szpitala i stosowano przez 30 dni. Po 4 dniach od rozpoczęcia KPL liczba płytek krwi wynosiła 570 000/mm<sup>3</sup>. W kolejnych dniach wartość ta uległa obniżeniu, jednak nie spadła poniżej 200 000/mm<sup>3</sup> i od 20. dnia utrzymywała się na stałym poziomie. Zabiegi PEX wstrzymano po 14 dniach od przyjęcia

### Nagel 2020

Opisu dotyczy przypadku dotyczy 16-letniej pacjentki, z oporną aTTP z chorobami współistniejącymi. W dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi wynosiła 2 000/mm<sup>3</sup>. Kolejnego dnia po przyjęciu wdrożono leczenie PEX+GKS. W dniu 6. wstrzymano PEX ze względu na liczbę płytek krwi utrzymującą się >150 000/mm<sup>3</sup> przez kolejne 2 dni, jednak powstrzymaniu stosowania plazmaferez poziom ten znów spadł do 26 000/mm<sup>3</sup>. Ponownie rozpoczęto zabiegi PEX z dodaniem RTX do terapii. Poziom płytek krwi utrzymywał się w kolejnych dniach na poziomie 4-8 tys./mm<sup>3</sup>. Terapię KPL rozpoczęto w 10. dniu od przyjęcia do szpitala, po czym liczba płytek zaczęła wzrastać od dnia następnego, w 6. dniu leczenia KPL osiągając poziom >300 000/mm<sup>3</sup>. Nie podano całkowitego czasu stosowania KPL.

## **Analiza bezpieczeństwa**

### **Populacja dorosłych**

#### Efektywność kliniczna

##### *Zdarzenia niepożądane*

Leczenie KPL + SoC w porównaniu do leczenia PLC + SoC związane było z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia: AEs ogółem związanych z krwawieniem (NNH = 5), SAE ogółem (bez aTTP; NNH = 6), SAE ogółem związanych z krwawieniem (NNH = 10). Nie obserwowano istotnej różnicy między grupami w zakresie zgonów, AEs ogółem, SAE oraz AEs uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem czy AEs prowadzących do zaprzestania terapii.

W grupie KPL + SoC zaobserwowano istotnie częstsze występowanie krwawienia z dziąseł (NNH = 5), bólu głowy (NNH = 6) oraz krwawienia z nosa (NNH = 3) niż w grupie PLC + SoC. Najczęściej występującymi SAE były krwawienie z nosa w grupie leczonej KPL + SoC (4 pacjentów), natomiast w grupie PLC + SoC reakcja anafilaktyczna na transfuzję (3 pacjentów).

#### Efektywność rzeczywista

##### Dutt 2020

W badaniu obserwacyjnym Dutt 2020 AEs ogółem doświadczyło 31% pacjentów leczonych KPL + SoC, w tym krwawienia obserwowano u 18% pacjentów, co było istotnie częstsze niż w grupie kontrolnej SoC, gdzie nie

zaobserwowano krwawienia u żadnego pacjenta. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych była podobna w obu porównywanych grupach, raportowana na poziomie 5%.

W trakcie badania obserwowano 17 epizodów krwawienia ogółem, w tym 6 prowadzących do przerwania terapii KPL, oraz 5 poważnych epizodów krwawienia. Zdarzeń innych niż krwawienie zaraportowano 14 epizodów ogółem, w tym 10 epizodów prowadzących do przerwania terapii KPL.

#### Coppo 2020

W badaniu obserwacyjnym Coppo 2020 przynajmniej 1 AEs związanego z leczeniem doświadczyło 51% pacjentów leczonych KPL + SoC. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów w grupie KPL + SoC oraz w grupie SoC (12% vs 11%).

Wśród najczęściej występujących AEs u pacjentów leczonych KPL + SoC raportowano krwawienia (dotyczyły 33% pacjentów). Poważne krwawienia wystąpiły u 2 pacjentów (2%), u pozostałych były to istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (12%) lub nie istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (19%). Reakcje w miejscu podania odnotowano u 7% chorych, a trombocytopenię u 21%.

#### **Populacja dzieci i młodzieży**

W publikacjach Bhoopalan 2019, Kaczmarek 2019 oraz Nagel 2020 będącymi opisami przypadków opisano brak wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Oszacowany ICUR dla porównania KPL+SoC vs SoC wyniósł [redacted] o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowany ICUR dla porównania KPL+SoC vs SoC [redacted] o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z dostępnością w analizie klinicznej badania randomizowanego, gdzie wykazano w porównaniu bezpośrednim przewagę KPL+SoC nad refundowanym komparatorem tj. SoC, w opinii Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kaplacyzumabu (Cablivi, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W AWB wnioskodawcy wskazano, że różnica w wydatkach inkrementalnych między perspektywami [redacted] w 1. i 2. roku analizy, zatem wyniki uzyskane w ramach obu perspektyw uznano za tożsame. Wnioskuje się o refundację w ramach nowej grupy limitowej. [redacted]

<sup>2</sup> 155 514 zł

*Analiza wrażliwości***Uwagi do zapisów programu lekowego**

W opinii prof. dr hab. n med. Maryny Krawczuk-Rybak (konsultant wojewódzka w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) „w oparciu o dane literaturowe dodatkowe zastosowanie kaplacyzumabu znacząco poprawiłoby efekty leczenia TTP / skróciłoby czas terapii, liczbę plazmaferez/nawrotów i odsetek zgonów pacjentów”.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (francuskie: HAS 2019, brytyjskie NICE 2020, niemieckie IQWiG 2018 oraz szkockie SMC 2020) i 2 rekomendacje negatywne (kanadyjskie CADTH 2020a oraz australijskie PBAC 2020).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną, jaką przynosi terapia kaplacyzumabem w leczeniu epizodu aTTP. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak oceny skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP oraz na niepewność odnośnie do efektywności kosztowej.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>I. W ramach Aktualności przedstawionych informacji:</b>		
<p>1. 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 (<b>§ 2 Rozporządzenia</b>)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> dane zawarte w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet nie są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.</p> <p>a) Odnaleziono zarządzenia Prezesa NFZ wydane przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego, które nie zostały uwzględnione w analizach, tj.: Zarządzenie Nr 196/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962020dgl,7273.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962020dgl,7273.html</a>, Zarządzenie Nr 155/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1552020dsoz,7241.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1552020dsoz,7241.html</a>, Zarządzenie Nr 105/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1052020dsoz,7208.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1052020dsoz,7208.html</a>;</p> <p>b) W kalkulatorze Excel zidentyfikowano informację (koszt doustnych kortykosteroidów w arkuszu „Costs”), że jako źródło danych kosztowych wykorzystano dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 września 2020 r., tymczasem na dzień złożenia wniosku (22 grudnia 2020 r.) było dostępne nowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia na dzień 1 listopada 2020 roku.</p>	TAK	Wnioskodawca skorygował nieścisłości.
<b>II. W ramach Analizy Klinicznej (AK):</b>		
<p>1. AK nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (<b>§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia</b>)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AK nie przedstawiono danych o chorobowości (rozpowszechnieniu) odnoszącej się do populacji polskiej, ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono współczynnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym.</p>	TAK	Umieszczono informację o braku polskich danych o chorobowości TTP.
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (<b>§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia</b>)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach przeglądu nie uwzględniono nw. badań spełniających kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peyvandi, F; Scully, M; Kremer Hovinga, JA; Cataland, S; Knöbl, P; Wu, H; Artoni, A; Westwood, JP; Mansouri Taleghani, M; Jilma, B; et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2016; 374:511-522. DOI:10.1056/NEJMoa1505533</li> <li>• 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. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 HERCULES Study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Intensive Care Medicine Experimental 2018; 6 (Suppl 2): 40 (p. 524). DOI:10.1186/s40635-018-0201-6</li> <li>• 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. Toutcomes of patients with worsening acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ttp) despite daily therapeutic plasma exchange (TPE) in the phase 3 hercules trial. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2020; 4 (SUPPL 1):699-700. DOI:10.1002/rth2.12393</li> </ul>	TAK	Poprawiono odnośniki i uzupełniono opis procesu selekcji badań.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Przedstawione na diagramie w etapie selekcji na podstawie tytułów i abstraktów liczby pozycji zakwalifikowanych i odrzuconych nie sumują się do liczby podanej dla pozycji zakwalifikowanych do etapu analizy na podstawie abstraktów i tytułów (Rysunek 2).</p>	TAK	Poprawiono diagram PRISMA.
<p>4. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Charakterystyka włączonych badań nie uwzględnia wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniach, np. w tabelarycznej charakterystyce badań TITAN oraz HERCULES nie wymieniono parametru oceny aktywności ADAMTS13 który podlegał ocenie w badaniach. Konieczna jest weryfikacja pod kątem spełnienia tego przepisu dla wszystkich badań włączonych do analizy w ramach przeglądu.</p>	TAK	Uzupełniono dane.
<b>III. W ramach Analizy Ekonomicznej (AE):</b>		
<p>1. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> zidentyfikowano niezgodności dotyczące danych wejściowych i wyników pomiędzy wersją tekstową analizy ekonomicznej a modelem w pliku Excel. Niezgodności obejmują m. in.: odmienne wartości parametru QALY (w analizie QALY dla KPL wynosi 8,62, natomiast w modelu 8,57), odmienne koszty całkowite stosowania KPL (w analizie 814 973 zł, natomiast w modelu 814 508 zł), odmienny próg opłacalności (w analizie wskazano aktualny, tj. 155 514 zł, natomiast w modelu 147 024 zł, a co za tym idzie odmienne ceny progowe) czy odmienne wyniki ICUR (w analizie 326 486 zł, natomiast w modelu 327 328 zł).</p>	TAK	Nieścisłości między plikami obliczeniowymi a poprawnymi opisami analiz zostały skorygowane poprzez dołączenie pliku obliczeniowego zawierającego dane i wyniki zgodne z opisanymi w cytowanych dokumentach.
<p>2. Jeżeli wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> w AE nie zamieszczono szczegółowej listy badań zawierającej powód wykluczenia danego badania na etapie pełnego tekstu (dotyczy rys. 4, 5 i 6).</p>	TAK	W celu spełnienia § 5. ust. 12 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, w ramach opisu przeszukania analiz ekonomicznych oraz przeszukania użyteczności w złożonej analizie ekonomicznej dla preparatu Cablivi, w postaci diagramu przedstawiono proces selekcji badań, w szczególności liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji z przyczynami wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (Rys. 4, 5 i 6 w ramach analizy ekonomicznej).
<p>3. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia wszystkich zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust.9 pkt 2 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> wartość 1,5% (parametr ze scenariusza 3a określający śmiertelność z powodu epizodu aTTP dla KPL+SoC) nie figuruje w dokumencie źródłowym <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8955805789">https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8955805789</a> (s. 499), stąd nie można zweryfikować jej poprawności.</p>	TAK	W ramach bibliografii do analizy ekonomicznej dla preparatu Cablivi wnioskodawca załączył dokument [redacted]
<b>IV. W ramach Analizy Wpływu na Budżet (BIA):</b>		
<p>1. BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których</p>	TAK	Wnioskodawca skorygował nieścisłości.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (<b>§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> zidentyfikowano niezgodności dotyczące wyników pomiędzy wersją tekstową analizy ekonomicznej a modelem w pliku Excel. Niezgodności obejmują np. odmienne wydatki inkrementalne w kolejnych latach analizy (w analizie jest to 16 915 363 zł w 1. roku oraz 29 994 274 zł w 2. roku, natomiast w modelu odpowiednio 16 874 930 zł oraz 29 922 555 zł).</p>		
<b>V. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):</b>		
<p>1. AR nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1. (<b>§ 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AR nie przedstawiono wartości, na podstawie których oszacowano kwoty, które można uwolnić w wyniku zastosowania proponowanych rozwiązań (brak tabel z danymi wejściowymi).</p>	TAK	Wnioskodawca uzupełnił dane.
<b>VI. W ramach wskazania źródeł danych:</b>		
<p>1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (<b>§ 8. pkt 1 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W bibliografii AK znajdują się nie działające linki (pozycje: 4, 51, 62, 73, 85), oraz odwołania do cytowanych pozycji nie zawierają pełnych danych, (np. tytuł czasopisma, z którego pochodzi cytowana pozycja) pozwalających na jednoznaczną identyfikację (pozycje: 28, 33, 38 – 43, 45 – 47).</li> <li>• W bibliografii APD znajdują się nie działające linki (pozycje: 1, 29, 47, 62, 79, 101, 107, 113).</li> <li>• W bibliografii AE znajdują się pozycje: 17, 27 oraz 37, zawierające cytowania w stopniu szczegółowości uniemożliwiającym ich identyfikację.</li> <li>• W tekście BIA autorzy powołują się na publikację Miesbach 2019, która w tekście analizy występuje pod numerami [1] lub [16], natomiast w bibliografii publikacja autorstwa Miesbach figuruje jako [15]. Istnieje wątpliwość czy wszystkie numery odnoszą się do tej samej publikacji. Ponadto część publikacji ma przyporządkowany inny numer niż w piśmiennictwie.</li> </ul>	TAK	<p>Wyjaśnienie wnioskodawcy: „W momencie opracowywania raportu HTA linki umieszczone w spisie referencji analiz były aktywne i kierowały do odpowiednich publikacji. W czasie od złożenia wniosku o refundację do oceny raportu HTA, odnośniki wymieniane w uwadze VI.1 stały się niedostępne. W ramach uwzględnienia uwagi VI.1, w większości przypadków zidentyfikowano nowe, działające odnośniki i dodano je do podanych w uwadze VI.1. pozycji bibliograficznych. Jedynie w dwóch przypadkach (pozycja 4 w AK/1 w APD oraz pozycja 62 w APD) nie odnaleziono nowych, działających odnośników, niemniej jednak Wnioskodawca dysponuje kopią cytowanych źródeł w postaci zrzutów stron wykonanych w momencie opracowywania treści raportu HTA”</p> <p>Wnioskodawca udostępnił Agencji wszystkie pozycje z referencji podanych w analizach HTA.</p>
<p>2. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (<b>§ 8. pkt 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W APD, AE i BIA wykorzystano opinie anonimowych ekspertów. Zgodnie z Rozporządzeniem wymagane jest podanie danych osobowych autorów opinii. Nieujawnienie danych osobowych ekspertów, których opinie wykorzystano w analizach może wpływać na wiarygodność założeń oraz wyników tych analiz.</p>	TAK	Wnioskodawca przekazał dane osobowe ekspertów do wiadomości Agencji



### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie zidentyfikowano

Analiza problemu decyzyjnego: nie zidentyfikowano

Analiza kliniczna: nie zidentyfikowano

Analiza ekonomiczna: nie zidentyfikowano

Analiza wpływu na budżet:

- w ocenie całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów nie wyodrębniono kosztów dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii (np. potrzeba przeszkolenia personelu lub pacjenta, bądź zmiany zasad diagnostyki) oraz nie zawarto informacji dotyczącej zmniejszenia nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię (*Wytyczne AOTMiT, rozdział 5.1.7 Analiza kosztów*)
- nie oszacowano wpływu technologii na poszczególne rodzaje kosztów osobno (*Wytyczne AOTMiT, rozdział 5.1.7 Analiza kosztów*).

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Bhoopalan 2019</b>	Bhoopalan SV, et al. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Pediatric Blood &amp; Cancer</i> 2019; 66(7):e27737	
<b>Coppo 2020</b>	Coppo P, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. Online ahead of print <i>Blood</i> 2020, DOI: 10.1182/blood.2020008021	
<b>Chung 2020</b>	Chung C, et al. New Therapeutic Targets and Treatment Options for Thrombotic Microangiopathy: Caplacizumab and Ravulizumab. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2020; 00(0):1–14.	
<b>Dutt 2020</b>	Dutt T, et al. Real-World Evidence of Caplacizumab in the Management of Acute TTP. <i>Blood</i> 2020; Tracking no: BLD-2020-007599R2	
<b>HERCULES</b>	<b>Scully 2019</b>	Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al, HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (HERCULES). <i>N Engl J Med</i> 2019; 380(4): 335–346.
	<b>Coppo 2018</b>	Coppo P, Cataland S. Safety profile of caplacizumab during the phase III hercules study: Frequency of adverse events according to study period. <i>EHA Library</i> 2018; 2 (S1):281–282.
	<b>EMA 2018</b>	Assessment report. Cablivi. International non-proprietary name: caplacizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004426/0000. EMA 2018. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
	<b>Scully 2017</b>	Scully M. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 HERCULES Study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Intensive care medicine</i> experimental 2017. Dostęp: <a href="https://www.ablynx.com/uploads/events/ca854140-58c3-4357-9695-4b81c1996c75-12dec2017_caplacizumabherculesash_final.pdf">https://www.ablynx.com/uploads/events/ca854140-58c3-4357-9695-4b81c1996c75-12dec2017_caplacizumabherculesash_final.pdf</a>
<b>Kaczmarek 2019</b>	Kaczmarek V, et al. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Pediatr Nephrol</i> 2019; 34(9):1625–1628	
<b>Nagel 2020</b>	Nagel MB, Ryder A, Lobbins M, Bhatt N. Refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura treated with caplacizumab in a pediatric patient with systemic lupus erythematosus. <i>Pediatric Blood &amp; Cancer</i> 2020; n/a(n/a):e28534 DOI: 10.1002/pbc.28534	
<b>TITAN</b>	Peyvandi F, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. <i>New England Journal of Medicine</i> 2016; 374(6):511–522	
<b>Volker 2020a</b>	Vö ker LA et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood Adv</i> 2020; 4(13):3085–3092	
<b>Volker 2020b</b>	Vö ker LA, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. <i>Blood Adv</i> 2020; 4(13):3093–3101	

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>BCSH 2012</b>	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. <i>Br. J. Haematol.</i> 158(3):323–335, dostęp: 13.09.2021 r.
<b>CADTH 2020a</b>	Canadian Drug Expert Committee Recommendation (FINAL). Caplacizumab, <a href="https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0633%20Cablivi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20September%201%2C%202020%20for%20posting.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0633%20Cablivi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20September%201%2C%202020%20for%20posting.pdf</a> , dostęp: 02.09.2021 r.
<b>HAS 2019</b>	Commission de la Transparence. Cablivi, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17389_CABLIVI_PIC_INS_Avis3_CT17389.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17389_CABLIVI_PIC_INS_Avis3_CT17389.pdf</a> , dostęp: 02.09.2021 r.
<b>HAS 2019_ang</b>	Commission de la Transparence. Cablivi, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/cablivi_summary_ct17389.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/cablivi_summary_ct17389.pdf</a> , dostęp: 02.09.2021 r.
<b>IQWiG 2018</b>	Caplacizumab (Cablivi). IQWiG recommendation, <a href="https://www.iqwig.de/download/g18-17_caplacizumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sqb-v_v1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/g18-17_caplacizumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sqb-v_v1-0.pdf</a> , dostęp: 02.09.2021 r.
<b>IQWiG 2020</b>	Caplacizumav (Cablivi), <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3840/2020-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Caplacizumab_D-566.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3840/2020-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Caplacizumab_D-566.pdf</a> , dostęp: 02.09.2021 r.
<b>ISTH 2020</b>	Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. (2020) ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> n/a(n/a), dostęp: 13.09.2021 r.
<b>JSH 2017</b>	Matsumoto, M., Fujimura, Y., Wada, H., Kokame, K., Miyakawa, Y., ... Murata, M. (2017). Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. <i>International Journal of Hematology</i> , 106(1), 3–15. doi:10.1007/s12185-017-2264-7, dostęp: 13.09.2021 r.
<b>NICE 2020</b>	Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197">https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197</a> , dostęp: 02.09.2021 r.
<b>PBAC 2020</b>	Caplacizumab, Injection set containing 1 vial powder for injection 10 mg and 1 pre-filled syringe solvent 1 mL, Cablivi®, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd., <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/caplacizumab-psd-july-2020.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/caplacizumab-psd-july-2020.pdf</a> , dostęp: 02.09.2021 r.

<b>SMC 2020</b>	Medicine: caplacizumab (brand name: Cablivi®), <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5387/caplacizumab-cablivi.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5387/caplacizumab-cablivi.pdf</a> , dostęp: 02.09.2021 r.
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Ara 2010</b>	Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. <i>Value Health</i> 13(5):509–518.
<b>Bendapudi 2015</b>	Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Uhl L, Kaufman R, Stowell C, Dzik W, Makar RS. (2015) Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TMA Research Collaborative. <i>Br. J. Haematol.</i> 171(5):836–844.
<b>Benhamou 2015</b>	Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, Azoulay E, Provôt F, Maury E, Pène F, Mira J-P, Wynckel A, Presne C, Poullin P, Halimi J-M, i in. (2015) Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. <i>J. Thromb. Haemost.</i> 13(2):293–302.
<b>Béranger 2019</b>	Béranger N, Benghezal S, Savigny S, Capdenat S, Joly BS, Coppo P, Stepanian A, Veyradier A. (2019) Loss of von Willebrand factor high-molecular-weight multimers at acute phase is associated with detectable anti-ADAMTS13 IgG and neurological symptoms in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Thromb. Res.</i> 181:29–35.
<b>Blombery 2016</b>	Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, McQuilten Z, Engelbrecht S, Polizzotto MN, Phillips LE, Wood E, Cohney S, TTP registry steering committee. (2016) Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. <i>Intern Med J</i> 46(1):71–79.
<b>Burns 2018</b>	Burns D, Lee D, Vesely S. Patient health-related quality of life associated with remission of aTTP. A regression analysis using non-randomised observational data from the Oklahoma TTP registry. 10 listopad 2018; Barcelona, Spain. .
<b>Chaturvedi 2017</b>	Chaturvedi S, Oluwole O, Cataland S, McCrae KR. (2017) Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Thromb. Res.</i> 151:51–56.
<b>Chit 2015</b>	Chit A, Becker DL, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. (2015) Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: an economic evaluation of data from a randomised controlled trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 15(12):1459–1466.
<b>CADTH 2020b</b>	CADTH - caplacizumab - Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP). Dostęp: <a href="https://www.cadth.ca/caplacizumab">https://www.cadth.ca/caplacizumab</a> (9.9.2020).
<b>Cataland 2011</b>	Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, Maruff P, Witkoff L, Jin M, Uva N, Gilbert JC, Wu HM. (2011) Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Am. J. Hematol.</i> 86(1):87–89
<b>ChPL Cablivi Deford 2013</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cablivi (20.11.2020) Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2013) Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> 122(12):2023–2029; quiz 2142.
<b>Di Minno 2020</b>	Di Minno G, Ravasio R. Cost-Effectiveness Analysis of Caplacizumab in Combination with Plasmapheresis and Immunosuppression in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenia Purpura (ATTP) in Italy. ISPOR Dostęp: <a href="https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2020-3282/106216">https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2020-3282/106216</a> (2.12.2020).
<b>Davies 2005</b>	Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC. (2005) Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom. <i>Anaesthesia</i> 60(2):155–162.
<b>Ersson 2018</b>	Ersson A, Beckman A, Jarl J, Borell J. (2018) Effects of a multifaceted intervention QI program to improve ICU performance. <i>BMC Health Services Research.</i> BMC Health Services Research Dostęp: <a href="https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3648-y">https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3648-y</a> .
<b>Falter 2017</b>	Falter T, Schmitt V, Herold S, Weyer V, Auer C von, Wagner S, Hefner G, Beutel M, Lackner K, Lämmle B, Scharrer I. (2017) Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Transfusion</i> 57(5):1152–1162.
<b>Freman 2011</b>	Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. (2011) Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>Ann. Intern. Med.</i> 154(1):1–11.
<b>Gage 1996</b>	Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. (1996) The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. <i>Arch. Intern. Med.</i> 156(16):1829–1836.
<b>Górska-Kosicka 2017</b>	Górska-Kosicka i in. Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. <i>Varia Medica</i> 2017; 1(1):24-30
<b>Hałdaś 2015</b>	Hałdaś M, Chudzicka A, Ziobro M, Rutkowski J, Glasek M, Lis J. (2015) Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> (nr 1):44–55.
<b>Han 2015</b>	Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, Perdue JJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2015) Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Am. J. Hematol.</i> 90(8):709–714.
<b>Hernández 2014</b>	Hernández RA, Jenkinson D, Vale L, Cuthbertson BH. (2014) Economic evaluation of nurse-led intensive care follow-up programmes compared with standard care: the PRaCTICaL trial. <i>Eur J Health Econ</i> 15(3):243–252.
<b>Kennedy 2009</b>	Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2009) Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Transfusion</i> 49(6):1092–1101.

- Kim 2011** Kim AS, Nguyen-Huynh M, Johnston SC. (2011) A cost-utility analysis of mechanical thrombectomy as an adjunct to intravenous tissue-type plasminogen activator for acute large-vessel ischemic stroke. *Stroke* 42(7):2013–2018.
- Lewis 2009** Lewis QF, Lanneau MS, Mathias SD, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2009) Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 49(1):118–124.
- Mancini 2019** Mancini I, Pontiggia S, Palla R, Artoni A, Valsecchi C, Ferrari B, M kovic D, Peyvandi F, Italian Group of TTP Investigators. (2019) Clinical and Laboratory Features of Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Fourteen Years of the Milan TTP Registry. *Thromb. Haemost.* 119(5):695–704.
- Mariotte 2016** Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, Maistre E de, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A, i in. (2016) Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 3(5):e237-245.
- McPhail 2010** McPhail S, Haines T. (2010) Response shift, recall bias and their effect on measuring change in health-related quality of life amongst older hospital patients. *Health Qual Life Outcomes* 8:65.
- NICE 2017** (2017) NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A critical Review. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Dostęp: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>.
- NICE 2020b** Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura - Final appraisal document. NICE 2020.
- NICE 2020c** Project information | Caplacizumab for treating adults experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [ID1185] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10361> (9.9.2020).
- NICE 2020d** NICE. Single Technology Appraisal. Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [ID1185] Dostęp (26.08.2020) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-8955805790>
- NICE TA327** (2014) Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism (TA327). NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta327>.
- NICE TA420** (2016) Ticagrelor for preventing atherothrombotic events after myocardial infarction (TA420). NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta420>.
- Page 2015** Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 1(10):590–600.
- Pappas 2018** Pappas MA, Vijan S, Rothberg MB, Singer DE. (2018) Reducing age bias in decision analyses of anticoagulation for patients with nonvalvular atrial fibrillation - A microsimulation study. *PLoS ONE* 13(7):e0199593.
- Roriz 2015** Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, Wynckel A, Baudel J-L, Provôt F, Pène F, Mira J-P, Presne C, Poullin P, Delmas Y, Kanouni T, i in. (2015) Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore)* 94(42):e1598.
- Rowen 2009** Rowen D, Brazier J, Roberts J. (2009) Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes* 7:27.
- Shankar 2017** Shankar MB, Staples JE, Meltzer MI, Fischer M. (2017) Cost effectiveness of a targeted age-based West Nile virus vaccination program. *Vaccine* 35(23):3143–3151.
- SMC 2020** SMC2266 - caplacizumab (Cablivi). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/caplacizumab-cablivi-full-smc2266/> (9.9.2020).
- Statystyki NFZ** Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (20.4.2020).
- Sorensen 2011** Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. (2011) Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb. Haemost.* 105(5):908–919.
- Sullivan 2011** Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. (2011) Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 31(6):800–804.
- Szczekliak 2018** Rozdz. 1.1.4.1 Zakrzepowa plamica małopłytkowa. W: P Gajewski, red. *Interna Szczeklika 2018*. Kraków: Medycyna Praktyczna 2018; 1879-81
- Upreti 2019** Upreti H, Kasmani J, Dane K, Braunstein EM, Streiff MB, Shanbhag S, Moliterno AR, Sperati CJ, Gottesman RF, Brodsky RA, Kickler TS, Chaturvedi S. (2019) Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood* 134(13):1037–1045
- Wu 2018** Wu DBC, Chaiyakunapruk N, Pratoomsoot C, Lee KKC, Chong HY, Nelson RE, Smith PF, Kirkpatrick CM, Kamal MA, Nieforth K, Dall G, Toovey S, Kong DCM, Kamaau A, Rayner CR. (2018) Cost-utility analysis of antiviral use under pandemic influenza using a novel approach - linking pharmacology, epidemiology and health economics. *Epidemiol. Infect.* 146(4):496–507.
- Zarządzenie 184/2019/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: </zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1842019dsoz,7106.html> (26.8.2020).

---

<b>Zarządzenie 3/2020</b>	Zarządzenie Nr 3/2020 Dyrektora Instytutu Hematologii i Transfuzjologii z dnia 3 lutego 2020 r. w sprawie ustalenia wykazu oraz cen usług zdrowotnych wykonywanych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. Dostęp: <a href="https://ihit.waw.pl/gallery/87f433022cabe0ad858b91734deed980/Cennik%20bada%C5%84.pdf">https://ihit.waw.pl/gallery/87f433022cabe0ad858b91734deed980/Cennik%20bada%C5%84.pdf</a> .
<b>Zarządzenie 97/2020/DSOZ</b>	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 97/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-972020dsoz,7200.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-972020dsoz,7200.html</a> (26.8.2020).
<b>Zarządzenie 155/2020/DSOZ</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 155/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1552020dsoz,7241.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1552020dsoz,7241.html</a> (19.8.2021).
<b>Zarządzenie 196/2020/DGL</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 196/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962020dgl,7273.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962020dgl,7273.html</a> (19.8.2021).
<b>Zheng 2010</b>	Zheng XL, Wu HM, Shang D, Falls E, Skipwith CG, Cataland SR, Bennett CL, Kwaan HC. (2010) Multiple domains of ADAMTS13 are targeted by autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Haematologica</i> 95(9):1555–1562.

# 15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

<p>[Redacted content]</p>		
---------------------------	--	--