

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY DONIESIĘĆ RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ



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

Wersja 2.0

ZAŁĄCZNIK DO ANALIZY KLINICZNEJ



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 19 grudnia 2023 roku (wersja 1.0)

W dniu 14 czerwca 2024 roku Załącznik do Analizy Klinicznej został uzupełniony zgodnie z pismem nr OT.423.1.34.2024.7.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0).

Dokument stanowi Załącznik do Analizy Klinicznej





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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa



Spis treści

1. WPROWADZENIE	6
2. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ	9
2.1. Badania obserwacyjne	9
2.2. Opisy przypadków stosowania kaplacyzumabu w populacji dzieci i młodzieży	13
3. EFEKTYWNOŚĆ KAPLACYZUMABU STOSOWANEGO W EPIZODZIE ATTP	14
3.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	14
3.2. Przebieg epizodu aTTP	18
3.3. Zgony	25
3.4. Złożony punkt końcowy	28
3.5. Powikłania aTTP	29
3.6. Plazmaferezy	30
3.7. Hospitalizacje	36
3.8. Bezpieczeństwo terapii	40
4. WYNIKI ANALIZY DLA POPULACJI DZIECI I MŁODZIEŻY	42
4.1. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa (opisy przypadków)	42
4.1.1. Bhoopalan 2019	42
4.1.2. Kaczmarek 2019	43
4.1.3. Nagel 2020	46
4.1.4. Boudali 2022	48
4.1.5. Graciaa 2023	50
4.1.6. Kamath 2023	51
4.1.7. Kirpalani 2022	51
4.1.8. Tran 2023	52
4.1.9. Tripiciano 2021	53
4.1.10. Veltroni 2022	55
4.1.11. Karas 2023	56
4.2. Model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny dla populacji dzieci i młodzieży	58
5. WNIOSKI I PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ	64
6. BIBLIOGRAFIA	68
7. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	72
ANEKS A. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	75
A.1. Badania efektywności rzeczywistej	75
A.2. Opisy przypadków stosowania kaplacyzumabu w populacji dzieci i młodzieży	97

A.2.1.	Charakterystyka	97
A.2.2.	Ocena wiarygodności.....	108
ANEKS B.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	109
ANEKS C.	BEZPIECZEŃSTWO TERAPII – DANE SZCZEGÓŁOWE.....	110
ANEKS D.	FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	114

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
aTTP	Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i>)
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
ISP	Immunosupresja
IQR	Rozstęp kwartylny (<i>Interquartile range</i>)
KPL	Kaplacyzumab
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nd	Nie dotyczy
PLC	Placebo
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SoC	Standardowa terapia (<i>Standard of Care</i>)

1. Wprowadzenie

Celem prac opisanych w dokumencie była identyfikacja oraz analiza doniesień rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących stosowania kaplacyzumabu (Cablivi®, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) stosowanych u pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

W ramach przeglądu systematycznego szczegółowo opisanego w Analizie Klinicznej [1] (AKL, Rozdz. 2 „Metodyka analizy klinicznej”) poszukiwano badań klinicznych i przeglądów systematycznych, które opisano w ww. AKL [1]. Ponadto poszukiwano doniesień efektywności rzeczywistej (RWD) w postaci:

- badań obserwacyjnych porównawczych, a w przypadku braku badań porównawczych – badań obserwacyjnych dla kaplacyzumabu (np. seria przypadków, rejestr),
- opisów pojedynczych przypadków (ze względu na ograniczoną bazę dowodową dla populacji dzieci i młodzieży, kwalifikowano opisy przypadków obejmujące pacjentów będących w wieku poniżej 18 lat).

Proces i poszczególne etapy przeszukania, a także wyniki przeszukania opisano w AKL [1] (Rozdz. 3 „Wyniki przeszukania baz informacji medycznej” oraz Aneks A). Ostatecznie w ramach przeszukania systematycznego odnaleziono **30 prac przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej** (Tabela 1) oraz **11 publikacji zawierających opisy przypadków** stosowania KPL w populacji dzieci i młodzieży (Tabela 2).

Tabela 1.
Lista publikacji do badań obserwacyjnych dotyczących stosowania KPL + SoC w trakcie epizodu aTTP włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Agosti 2023	Agosti 2023	Publikacja pełnotekstowa	[2]
2.		Agosti 2022	Doniesienie konferencyjne	[3]
3.	Al Rasheed 2023 (ATHENA)	Al Rasheed 2023	Doniesienie konferencyjne	[4]
4.	Albanell-Fernández 2023	Albanell-Fernández 2023	Publikacja pełnotekstowa	[5]
5.	Carniato 2022	Carniato 2022	Doniesienie konferencyjne	[6]
6.	Coppo 2020	Coppo 2020	Publikacja pełnotekstowa	[7]
7.	Coppo 2023	Coppo 2023	Doniesienie konferencyjne	[8]
8.	de Oliveira Boechat 2023	de Oliveira Boechat 2023	Publikacja pełnotekstowa	[9]
9.	Delgado Pinos 2023	Delgado Pinos 2023	Doniesienie konferencyjne	[10]
10.	Di Palo 2022	Di Palo 2022	Doniesienie konferencyjne	[11]
11.	Dierickx 2023	Dierickx 2023	Doniesienie konferencyjne	[12]
12.	Dutt 2020	Dutt 2020	Publikacja pełnotekstowa	[13]

Lp.	Badanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
13.	Gavriilaki 2023	Gavriilaki 2023	Publikacja pełnotekstowa	[14]
14.		Gavriilaki 2022	Doniesienie konferencyjne	[15]
15.	Gómez-Seguí 2023 (REPPT)	Gómez-Seguí 2023	Publikacja pełnotekstowa	[16]
16.		Gómez-Seguí 2023a	Doniesienie konferencyjne	[17]
17.	Rubia 2023 (REPPT)	Rubia 2023	Doniesienie konferencyjne	[18]
18.	Izquierdo 2022 (REPPT)	Izquierdo 2022	Publikacja pełnotekstowa	[19]
19.		Garcia-Garcia 2020	Doniesienie konferencyjne	[20]
20.	Jimenez 2022	Jimenez 2020	Doniesienie konferencyjne	[21]
21.		Jimenez 2022	Publikacja pełnotekstowa	[22]
22.	Jones 2023	Jones 2023	Doniesienie konferencyjne	[23]
23.	Kühne 2023	Kühne 2023	Doniesienie konferencyjne	[24]
24.	Logothetis 2021	Logothetis 2021a	Publikacja pełnotekstowa	[25]
25.		Logothetis 2021b	Doniesienie konferencyjne	[26]
26.	Maia 2023	Maia 2023	Doniesienie konferencyjne	[27]
27.	Mingot 2023	Mingot 2023	Doniesienie konferencyjne	[28]
28.	Prasannan 2023	Prasannan 2023	Publikacja pełnotekstowa	[29]
29.	Reti 2023	Reti 2023	Doniesienie konferencyjne	[30]
30.	Saito 2023	Saito 2023	Doniesienie konferencyjne	[31]
31.	Tomasino 2022	Tomasino 2022	Doniesienie konferencyjne	[32]
32.	Tse 2023	Tse 2023	Publikacja pełnotekstowa	[33]
33.	Vataire 2022a	Vataire 2022a	Doniesienie konferencyjne	[34]
34.	Vataire 2022b	Vataire 2022b	Doniesienie konferencyjne	[35]
35.	Volker 2020	Volker 2020a	Publikacja pełnotekstowa	[36]
36.		Volker 2020b	Publikacja pełnotekstowa	[37]
37.		Volker 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[38]
38.	Volker 2022	Kuehne 2020	Doniesienie konferencyjne	[39]
39.		Volker 2022b	Doniesienie konferencyjne	[40]

Tabela 2.
Lista publikacji dotyczących opisów przypadków pacjentów pediatrycznych leczonych KPL + SoC w trakcie epizodu aTTP

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Bhoopalan 2019	List edytorski	[41]
2.	Boudali 2021	Publikacja pełnotekstowa	[42]
3.	Graciaa 2023	Doniesienie konferencyjne	[43]
4.	Kaczmarek 2019	Publikacja pełnotekstowa	[44]

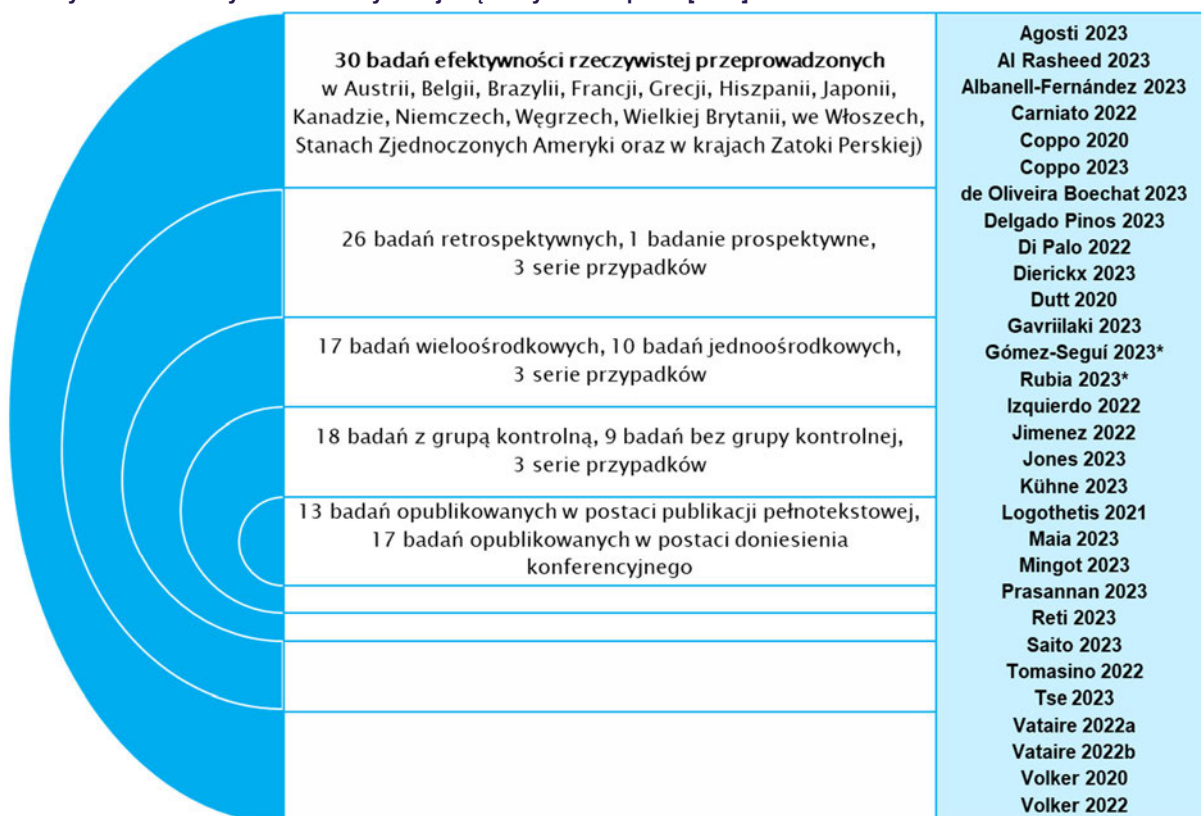
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
5.	Kamath 2023	Doniesienie konferencyjne	[45]
6.	Karas 2023	Publikacja pełnotekstowa	[46]
7.	Kirpalani 2022	List edytorski	[47]
8.	Nagel 2020	List edytorski	[48]
9.	Tran 2023	Publikacja pełnotekstowa	[49]
10.	Tripiciano 2021	Publikacja pełnotekstowa	[50]
11.	Veltroni 2022	Publikacja pełnotekstowa	[51]

2. Charakterystyka badań

2.1. Badania obserwacyjne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zakwalifikowano 30 badań efektywności rzeczywistej (RWD, ang. *real world data*). Wszystkie (z wyjątkiem jednego – Coppo 2020) stanowiły badania retrospektywne. Większość, tj. 17 badań prowadzono w wielu ośrodkach. W 18 badaniach wyniki terapii KPL + SoC porównano z grupą kontrolną leczoną wyłącznie SoC. Do 5 badań włączono mniej niż 15 pacjentów (w tym do dwóch – 4 pacjentów, do jednego – 5 pacjentów oraz do dwóch – 6 pacjentów) (Rysunek 1) [2–40].

Rysunek 1.
Metodyka badań efektywności rzeczywistej włączonych do raportu [2–40]



*W publikacjach Gómez-Seguí 2023 oraz Rubia 2023 prawdopodobnie opisano tych samych pacjentów z hiszpańskiego rejestru TTP (REPPT). Różne były zakresy czasu analizowanych danych, w publikacjach Gómez-Seguí 2023 i Gómez-Seguí 2023a uwzględniono pacjentów z aTTP zdiagnozowanych pomiędzy kwietniem 2002 roku a grudniem 2021 roku i od listopada 2018 roku do kwietnia 2023 roku, natomiast w abstrakcie konferencyjnym Rubia 2023 włączono pacjentów zdiagnozowanych w latach 2016–2021.

W badaniach efektywności rzeczywistej terapię KPL otrzymało ponad 2200 chorych, a liczba pacjentów w poszczególnych publikacjach wahała się od 4 do 942. Wśród chorych leczonych KPL + SoC przeważały kobiety stanowiąc 53–90% populacji. Średnia wieku pacjentów wynosiła od 40,6 do 53 lat. Grupę najmłodszych pacjentów opisano w badaniu de Oliveira Boechat 2023 (mediana wieku 31 lat), natomiast do badania Saito 2023 włączano starszych chorych (mediana wieku 73 lata).

W publikacjach Gómez-Seguí 2023 oraz Rubia 2023 opisano pacjentów z hiszpańskiego rejestru TTP (REPPT) z wyszczególnieniem podgrup w zależności od wieku (<60 lat lub ≥60 lat). W większości przypadków terapia KPL dotyczyła pacjentów z pierwszym epizodem aTTP (40–100%), a dane dotyczące rodzaju epizodu dostępne były dla 20 badań. Do serii przypadków opisanej w publikacji Tomasino 2022 włączono wyłącznie pacjentów z nawrotem aTTP. Informacje odnośnie do odsetka pacjentów z chorobą oporną na leczenie I linii, przed rozpoczęciem leczenia KPL, również były ograniczone i raportowane jedynie w 8 badaniach, a odsetek ten wynosił 8–45%.

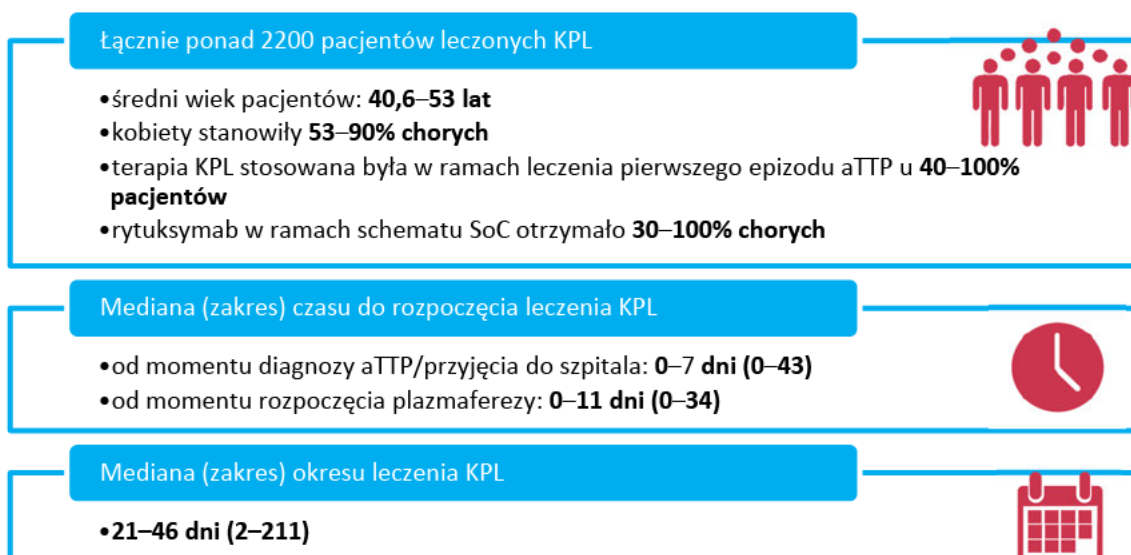
Interwencję w badaniach stanowiło leczenie KPL dodane do SoC, które obejmowało zabiegi PEX oraz immunosupresję, m.in. GKS, RTX. W badaniach Albanell-Fernández 2023, Coppo 2020, Carniato 2022, Logothetis 2021, Tomasino 2022, Delgado Pinos 2023 oraz Reti 2023 wszyscy pacjenci leczeni KPL otrzymali także RTX, natomiast w pozostałych badaniach terapię RTX zastosowano u 30–99% chorych.

Czas do podania pierwszej dawki KPL raportowany był w badaniach w różny sposób, tj. w odniesieniu do momentu diagnozy aTTP, przyjęcia do szpitala lub rozpoczęcia zabiegów PEX i różnił się pomiędzy pracami:

- w 12 badaniach terapia KPL została rozpoczęta stosunkowo szybko:
 - mediana czasu od momentu diagnozy aTTP/przyjęcia do szpitala wynosiła 0,5–3 dni (Albanell-Fernández 2023, Carniato 2022, Volker 2020, Volker 2022, Delgado Pinos 2023, Reti 2023),
 - mediana czasu od momentu rozpoczęcia PEX wynosiła 0–2,5 dnia (Agosti 2023, Coppo 2020, de Oliveira Boechat 2023, Dutt 2020, Jimenez 2022),
 - w badaniu Prasannan 2023 wszyscy pacjenci otrzymali terapię KPL w ciągu 24 godz. od diagnozy aTTP,
- w 8 badaniach część pacjentów otrzymała terapię KPL później:
 - mediana czasu od momentu diagnozy aTTP/przyjęcia do szpitala wynosiła 4–7 dni (Gavriilaki 2023, Gómez-Seguí 2023 / Rubia 2023, Tse 2023),
 - mediana czasu od momentu rozpoczęcia PEX wynosiła 5–11 dni (Al Rasheed 2023, Izquierdo 2022, Logothetis 2021, Tse 2023, Saito 2023),
- w badaniach Maia 2023 oraz Dierickx 2023 podano średni czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia terapii KPL, który wyniósł:
 - 0,63 dnia (w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali KPL w czasie <2 dni od rozpoczęcia PEX w badaniu Maia 2023),
 - 10,09 dnia (w podgrupie pacjentów którzy otrzymali KPL ≥2 dni od rozpoczęcia PEX w badaniu Maia 2023)
 - 2,7 dnia (w podgrupie pacjentów z nowo zdiagnozowaną aTTP),
 - 0,4 dnia (w podgrupie pacjentów z kolejnym epizodem aTTP),
- w 8 badaniach czas do rozpoczęcia leczenia KPL nie był raportowany (Di Palo 2022, Jones 2023, Tomasino 2022, Vataire 2022a, Vataire 2022b, Coppo 2023, Kühne 2023, Mingot 2023).

Analizując wyniki badań trzeba zwrócić uwagę na szeroki zakres czasu jaki upłynął od momentu diagnozy aTTP, przyjęcia do szpitala lub rozpoczęcia PEX do momentu rozpoczęcia leczenia KPL, który wynosił od 0 do 43 dni. Mediany okresu leczenia KPL były porównywalne w badaniach i wynosiły od 21 do 46 dni [2–40] (Rysunek 2). Należy pamiętać, że zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego w epizodzie aTTP, KPL powinien być wdrażany jak najszybciej.

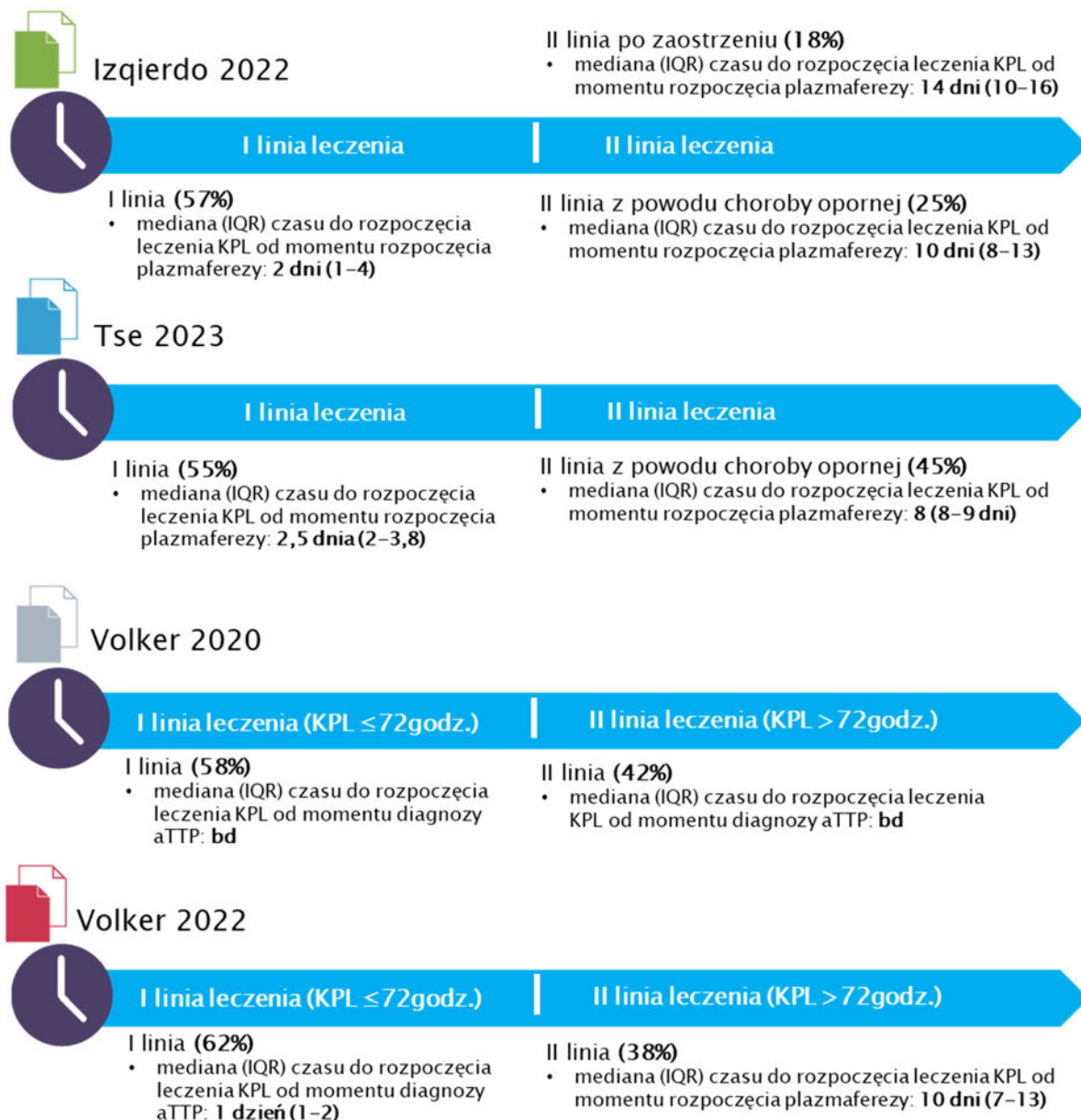
Rysunek 2.
Populacja i interwencja w badaniach efektywności rzeczywistej włączonych do raportu [2–40]



Pogłębionej analizy wymagają 4 badania (Rysunek 3), w których pacjenci otrzymywali KPL w ramach I lub II linii leczenia.

- W badaniu Izquierdo 2020 u ponad połowy pacjentów zastosowano KPL jako terapię I linii leczenia i wśród nich terapia została rozpoczęta stosunkowo szybko (mediana: 2 dni). Z kolei 18% pacjentów otrzymało KPL w II linii leczenia po zaostrzeniu, a 25% z powodu choroby odpornej. Mediana czasu do rozpoczęcia leczenia KPL była u tych pacjentów dłuższa i wynosiła odpowiednio 14 dni i 10 dni [19].
- W badaniu Tse 2023 ponad połowa chorych otrzymała KPL w ramach I linii leczenia, a mediana czas do rozpoczęcia tej terapii wynosiła 2,5 dnia od momentu rozpoczęcia PEX. U pozostałych pacjentów KPL stosowano z powodu choroby odpornej, w związku z czym mediana czasu do podania pierwszej dawki KPL była dłuższa i wynosiła 8 dni [33].
- W badaniach Volker 2020 i Volker 2022 linię leczenia definiowano ze względu na czas jaki upłynął od diagnozy aTTP do rozpoczęcia terapii KPL (I linia: ≤ 72 godz., II linia: >72 godz.). Większość chorych otrzymała terapię KPL szybko, w ramach I linii leczenia, dla której mediana czasu do pierwszej dawki KPL od momentu diagnozy aTTP wynosiła 1 dzień. Z kolei mediana czasu do rozpoczęcia leczenia KPL u pacjentów leczonych w ramach II linii była znacznie dłuższa, bo wynosiła 10 dni [36, 40].

Rysunek 3.
Porównanie czasu do rozpoczęcia leczenia KPL w zależności od linii leczenia w badaniach Izquierdo 2022, Tse 2023, Volker 2020, Volker 2022



Do badania Volker 2022 włączono także 60 pacjentów, którzy otrzymali terapię KPL i zostali już wcześniej opisani w badaniu Volker 2020.

W badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii KPL + SoC, a raportowane punkty końcowe stanowiły m.in. czas do normalizacji liczby płytek krwi, odpowiedź kliniczną, zaostrzenia oraz nawroty (kolejny epizod aTTP), a także wystąpienie oporności na leczenie. Ponadto w części badań raportowano także wyniki dotyczące czasu trwania PEX oraz hospitalizacji. Niektóre definicje punktów końcowych różniły się pomiędzy poszczególnymi badaniami efektywności rzeczywistej (Aneks B, Tabela 51).









Wiarygodność badań oceniono w 8-punktowej skali NICE, przyznając badaniom odpowiednią liczbę punktów, gdzie 8 badań uzyskało ocenę 6 do 8 pkt. Ocenę badań najczęściej obniżano ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny. Warto przypomnieć, że połowa z badań włączonych do raportu (53%) zostało opublikowanych wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych. Szczegółowe charakterystyki badań przedstawiono w Aneksie A.1.

2.2. Opisy przypadków stosowania kaplacyzumabu w populacji dzieci i młodzieży

Kryteria włączenia spełniło 11 publikacji, w których opisano łącznie 17 przypadków zastosowania KPL w populacji pediatrycznej. Przedział wieku pacjentów wyniósł 8–17 lat, w 12 przypadkach opisano dziewczynki, a 5 opisów dotyczyło chłopców z rozpoznaniem epizodu aTTP. Większość, tj. 8 pacjentów leczono w Stanach Zjednoczonych, pozostałe przypadki leczenia epizodu aTTP kaplacyzumabem miały miejsce w Europie (4 we Włoszech, 3 we Francji, 1 w Niemczech) oraz 1 w Kanadzie. Leczenia odpornej postaci epizodu aTTP dotyczyło 7 opisów przypadków. Objawy choroby były zróżnicowane, często pojawiał się m.in. ból głowy, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i niedokrwistość. Oprócz KPL pacjenci otrzymywali SoC, które obejmowało zabiegi PEX oraz immunosupresję, m.in. GKS i RTX. Czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia terapii KPL, raportowano w 9 przypadkach, w 2 terapię KPL rozpoczęto od razu po przyjęciu, natomiast najdłuższy czas hospitalizacji przed podaniem KPL wyniósł 13 dni. Oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii KPL [41–51]. Szczegółową charakterystykę i ocenę wiarygodności odnalezionych opisów przypadków przedstawiono w Aneksie A.2.

3. Efektywność kaplacyzumabu stosowanego w epizodzie aTTP

Rysunek 4.
Oceniane punkty końcowe oraz ich znaczenie w terapii epizodu aTTP

 Czas do normalizacji liczby płytek krwi	Ograniczenie czasu, w trakcie którego pacjent jest narażony na niedokrwiennie uszkodzenia tkanek poprawia jego rokowanie
 Przebieg choroby	Każdy epizod aTTP stanowi obciążenie dla pacjenta, a choroba oporna pogarsza rokowanie
 Zgony	Epizod aTTP może stanowić zagrożenie życia
 Powikłania aTTP	Epizod aTTP może prowadzić do długotrwałego lub permanentnego uszkodzenia narządów
 Czas trwania plazmaferezy	Zabiegi plazmaferezy stanowią procedurę inwazyjną, bardzo pracochłonną i stanowiącą znaczne obciążenie zarówno dla organizmu pacjenta, jak i dla szpitala
 Czas trwania hospitalizacji	Długotrwała hospitalizacja obniża jakość życia pacjenta i powoduje jego czasowe wyłączenie z aktywności społecznej oraz zawodowej
 Bezpieczeństwo terapii	Każdy zabieg i terapia wiąże się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych
 Jakość życia pacjentów	Konsekwencje epizodu aTTP mogą ograniczyć zdolność do samodzielnego funkcjonowania chorego oraz obniżyć jego jakość życia

3.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

W badaniach dotyczących oceny skuteczności terapii KPL + SoC czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie stanowił czas do normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$).

CZAS DO UZYSKANIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE OD MOMENTU DIAGNOZY aTTP LUB ROZPOCZĘCIA PLAZMAFEREZ (PEX)

W badaniach efektywności rzeczywistej mediana czasu od diagnozy aTTP lub rozpoczęcia terapii PEX wśród pacjentów leczonych KPL + SoC wynosiła **od 3 do 13 dni**. W 6 badaniach czas ten był istotnie statystycznie krótszy w porównaniu z pacjentami z grup kontrolnych (Tabela 3).

WPŁYW CZASU DO ROZPOCZĘCIA TERAPII KPL NA UZYSKANIE ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Niespełna połowa pacjentów w badaniu Volker 2020 (42%) otrzymała terapię KPL jako II linię leczenia i choć mediana czasu do podania pierwszej dawki KPL od momentu diagnozy aTTP wynosiła 3 dni, zakres był szeroki i wahał się od 0 do aż 27 dni. Z kolei w badaniu Volker 2022 terapię KPL jako II linię leczenia otrzymało 38% chorych, a mediana czasu do podania pierwszej dawki KPL wśród tych pacjentów wynosiła aż 10 dni (IQR: 7–13). Prawdopodobnie ten fakt miał wpływ na wyniki uzyskane w tych badaniach. Biorąc pod uwagę wyłącznie pacjentów leczonych KPL w ramach I linii leczenia w badaniu Volker 2022 wyniki były spójne z uzyskanymi w pozostałych badaniach efektywności rzeczywistej, a mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi wyniosła **5 dni** (Tabela 3). Podobne wnioski płyną z wyników badania Izquierdo 2022, w którym mediana czasu od rozpoczęcia PEX do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła **4 dni** wśród chorych, którzy otrzymali pierwszą dawkę KPL w ciągu 3 dni od rozpoczęcia PEX. Opóźnienie rozpoczęcia leczenia KPL skutkowało wydłużeniem mediany czasu do normalizacji liczby płytek krwi, która wyniosła 5 dni oraz 14,5 dnia odpowiednio dla pacjentów, u których pierwszą dawkę KPL podano 4–6 dni i ≥ 7 dni od rozpoczęcia PEX (Tabela 3). Pamiętać trzeba, że kaplacyzumab powinien być stosowany w ramach I linii terapii, a rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić możliwie jak najszybciej.

MECHANIZM DZIAŁANIA KPL A CZAS DO UZYSKANIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Im szybciej rozpoczęto terapię KPL, tym szybciej uzyskano normalizację liczby płytek krwi, a w konsekwencji pacjenci przez krótszy okres narażeni byli na niedokrwienne uszkodzenia narządów. Warto w tym miejscu podkreślić, że wyniki te potwierdzają, że rolą KPL jest szybkie opanowanie epizodu aTTP poprzez zapobieganie tworzeniu mikrozakrzepów [52] i jest to terapia uzupełniająca do leczenia immunosupresyjnego, które ma powolny początek działania.

CZAS DO UZYSKANIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE OD MOMENTU ROZPOCZĘCIA TERAPII KPL

Podstawę terapii epizodu aTTP stanowią zabiegi PEX, które zazwyczaj rozpoczynane są bardzo szybko od momentu diagnozy epizodu aTTP. Z kolei czas do rozpoczęcia terapii KPL w badaniach efektywności rzeczywistej był zróżnicowany i jego mediana wynosiła 0–7 dni (zakres: 0–43), w związku z czym w kilku badaniach raportowano także czas do normalizacji liczby płytek krwi od momentu rozpoczęcia leczenia KPL. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła **2–5 dni**, a wyniki były spójne pomiędzy badaniami efektywności rzeczywistej, jak i w porównaniu z badaniem klinicznym HERCULES, w którym mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,69 dnia [53] (Tabela 4).

Tabela 3.

Czas do normalizacji liczby płytek krwi od momentu diagnozy aTTP, przyjęcia do szpitala lub rozpoczęcia PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Moment od którego mierzono czas do normalizacji liczby płytek krwi	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
					N	Mediana	N	Mediana	Wartość p*
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Mediana (IQR)	Diagnoza aTTP	Ogółem	8	3,5 dnia (2,0–6,0)	8	16 dni (9,5–23,5)	0,002
Al Rasheed 2023	bd	Mediana (bd)	bd	Ogółem	7	4 dni (2–10)	nd	nd	nd
Carniato 2022	165 dni (24–630)	Mediana (IQR)	bd	Ogółem	28	4 dni (bd) ^a	34	8 dni (bd) ^a	<0,05
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	Rozpoczęcie PEX	Ogółem	90	5 dni (4–6)	180	12 dni (6–17)	<0,01
de Oliveira Boechat 2023	bd	Mediana	Rozpoczęcie PEX	Ogółem	5	3 dni	nd	nd	nd
Delgado Pinos 2023	bd	Mediana (zakres)	Diagnoza aTTP	Ogółem	9	5 dni (2–57)	24	9 dni (3–30)	0,243
Di Palo 2022	bd	Mediana	bd	Ogółem	6	4 dni	nd	nd	nd
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Mediana (IQR)	Rozpoczęcie PEX	Ogółem	81 ^b	4 dni (3–8)	39	6 dni (4–10)	0,011
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Mediana (IQR)	Rozpoczęcie PEX	Ogółem	44	8,5 dnia (6–12,5)	78	14 dni (7–21)	0,009
				I linia	30	4 dni (3–5)	nd	nd	nd
				I linia, KPL 0–3 dni od rozpoczęcia PEX	9	5 dni (5–9)	nd	nd	nd
				I linia, KPL ≥7 dni od rozpoczęcia PEX ^e	4	14,5 dnia (10–26,5) ^e	nd	nd	nd
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Mediana (IQR)	Diagnoza aTTP	Ogółem	10	3 dni (2–5)	20	4 dni (3–6)	0,067
Jones 2023	bd	Mediana (IQR)	bd	KPL <i>per label</i> ^f	10	3 dni (3–4)	12	4 dni (3–5,5)	bd
				KPL <i>not per label</i> ^g	5	13 dni (7–16)			

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Moment od którego mierzono czas do normalizacji liczby płytek krwi	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC		
					N	Mediana	N	Mediana	Wartość p*		
Logothethis 2021	325 dni (16–599)	Mediana (zakres)	bd	Ogółem	10	5 dni (3–50)	nd	nd	nd		
Prasannan 2023	1 roku (bd)	Mediana (zakres)	Diagnoza aTTP ^d	Ogółem	64	4 dni (2–16)	50	9 dni (2–39)	<0,0001		
Saito 2023	KPL+SoC: 55 dni (IQR: 45,5–62,0) SoC: 74 dni (IQR: 44,0–85,5)	Mediana (IQR)	Rozpoczęcie PEX	Ogółem	11	7 dni (5,0–7,5)	11	12 dni (7,5–17,5)	0,051		
				Mediana (IQR)	Przyjęcie do szpitala	Ogółem	11	8 dni (5–12)	nd	nd	nd
Tse 2023	bd ^e	Mediana (IQR)	Przyjęcie do szpitala	I linia	6	5 dni (4,2–5,8)	nd	nd	nd		
				Mediana (IQR)	Przyjęcie do szpitala	II linia (choroba oporna)	5	12,5 dnia (12–13,2)	nd	nd	nd
				Mediana (IQR)	Przyjęcie do szpitala	Ogółem	60	12 dni (3–152)	nd	nd	nd
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Mediana (zakres)	Diagnoza aTTP	Ogółem	60	12 dni (3–152)	nd	nd	nd		
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Mediana (IQR)	Diagnoza aTTP	Ogółem	113	12 dni (4–24)	119	12 dni (6–20)	0,7203		
				I linia (KPL ≤72 godz. od diagnozy aTTP)	70	5 dni (4–17)	119	12 dni (6–20)	bd		
				II linia (KPL >72 godz. od diagnozy aTTP) ^g	43	20 dni (12–26) ^e	119	12 dni (6–20)	bd		

* Raportowana w publikacji.

a) Populacja pacjentów w badaniu Carniato 2022 była starsza w porównaniu do innych badań RWD, ponieważ włączano do niego chorych w wieku >60 lat.

b) Wyniki dla pacjentów w wieku ≥18 lat. W populacji chorych w wieku <18 lat czas do normalizacji liczby płytek krwi od rozpoczęcia terapii KPL wynosił 3–25 dni.

c) Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują szybkie rozpoczęcie terapii KPL, ponieważ wiąże się to z lepszym rokowaniem pacjenta i skróceniem czasu narażenia go na niedokrwienne uszkodzenia narządów [54].

d) Wszyscy pacjenci otrzymali terapię KPL w ciągu 24 godz. od diagnozy aTTP.

e) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

f) Dożylnie podanie KPL przed pierwszym zabiegiem PEX, a następnie codzienne podskórne podania KPL.

g) Pierwsze podanie KPL po pierwszym zabiegu PEX.

Tabela 4.

Czas do normalizacji liczby płytek krwi od momentu rozpoczęcia terapii KPL dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Populacja	KPL + SoC	
				N	Mediana / Średnia
Agosti 2023	bd	Mediana (IQR)	Ogółem	22	4 dni (3–4)
			KPL ≤24 godz. od rozpoczęcia PEX	bd	3,5 dnia (3–4,3)
			Rozpoczęcie terapii KPL opóźnione ≥7 dni względem rozpoczęcia PEX	8	4 dni (3,3–4)
			Rozpoczęcie terapii KPL <7 dni względem rozpoczęcia PEX	17	3,5 dnia (3–4)
de Oliveira Boechat 2023	bd	Mediana	Ogółem	5	2 dni
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Mediana (IQR)	Ogółem	81 ^a	3 dni (2–4)
Gavriilaki 2023	bd	Mediana (IQR)	Ogółem	23	5 dni (3–7)
Kühne 2023	30 dni	Mediana (IQR)	Ogółem	59	4 dni (3–5)
		Mediana (zakres)	Ogółem	59	4 dni (2–27)
Prasannan 2023	1 rok (bd)	Mediana (zakres)	Ogółem	64	4 dni (2–16)
Tse 2023	bd ^d	Mediana (IQR)	Ogółem	11	4 dni (1,5–4)
		Mediana (IQR)	I linia	6	2,5 dnia (1–4)
		Mediana (IQR)	II linia (choroba oporna)	5	4 dni (3,8–4,2)
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Mediana (zakres)	Ogółem	64 ^b	3,0 dni (1–13)
		Średnia [95% CI]	Ogółem	64 ^b	3,78 dni [3,19; 4,38]
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Mediana (IQR)	Ogółem	113	4 dni (3–5)
			I linia (KPL ≤72 godz. od diagnozy aTTP)	70	4 dni (3–5)
			II linia (KPL >72 godz. od diagnozy aTTP) ^c	43	4 dni (2–7) ^c

a) Wyniki dla pacjentów w wieku ≥18 lat. W populacji chorych w wieku <18 lat czas do normalizacji liczby płytek krwi od rozpoczęcia terapii KPL wyniósł 3–25 dni.

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

c) Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują szybkie rozpoczęcie terapii KPL, ponieważ wiąże się to z lepszym rokowaniem pacjenta i skróceniem czasu narażenia go na niedokrwienne uszkodzenia narządów [54].

d) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

3.2. Przebieg epizodu aTTP

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Odpowiedź na leczenie kaplacyzumabem w badaniach efektywności rzeczywistej definiowana była jako osiągnięcie normalizacji liczby płytek krwi, remisja choroby oznaczającą utrzymującą się normalizację liczby płytek krwi po zakończeniu codziennych PEX trwającą ponad 30 dni lub kliniczna remisja choroby.

U zdecydowanej większości chorych leczonych KPL + SoC (>93%) pojawiła się odpowiedź na leczenie (Tabela 6).

Mediana czasu do uzyskania klinicznej remisji choroby od momentu rozpoczęcia terapii KPL, raportowana w badaniu Tse 2023, wynosiła 4 dni wśród wszystkich pacjentów leczonych KPL i tylko 2,5 dnia wśród chorych w I linii leczenia. W badaniu Agosti 2023 mediana czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej wynosiła 6 dni, a w badaniu Coppo 2023 – 4 dni (Tabela 5).

ZAOSTRZENIA I NAWROTY aTTP

W badaniach efektywności rzeczywistej zaostrzenia lub nawroty aTTP pojawiały się rzadko i dotyczyły 8% chorych leczonych KPL + SoC. Wynik ten jest niższy niż w badaniu klinicznym HERCULES, w którym odsetek ten wynosił 12% [53].

Zaostrzenie choroby, definiowane jako ponowny spadek liczby płytek krwi, który miał miejsce w ciągu 30 dni od zakończenia PEX, obserwowany był u 5% chorych leczonych KPL + SoC (zakres: 0–44%) i aż 29% pacjentów otrzymujących wyłącznie SoC (zakres: 8–44%) w badaniach efektywności rzeczywistej. Wyniki te były spójne z raportowanymi w badaniu rejestracyjnym (4% vs 38%) [53]. Zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem KPL w ciągu tych 30 dni po zakończeniu PEX pacjenci wciąż powinni kontynuować terapię KPL (Tabela 7).

Z kolei odsetki pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po ponad 30 dniach od zakończenia PEX stanowiący kolejny epizod aTTP wyniosły 5% dla KPL vs 24% dla SoC. W badaniu Gavriilaki 2022 nawrót nie wystąpił u żadnego pacjenta leczonego KPL + SoC, natomiast w grupie kontrolnej mediana liczby nawrotów wynosiła 1, a zakres wahał się od 0 do 14. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił od 2,2 mies. do 320 mies., a mając na względzie datę rejestracji KPL (2018 rok) należy zwrócić uwagę, że pacjenci z grupy kontrolnej prawdopodobnie obserwowani byli przez znacznie dłuższy okres (Tabela 7).

OPORNOŚĆ NA LECZENIE

Choroba oporna występowała rzadko u leczonych KPL + SoC (0–7%), natomiast częściej obserwowana była u pacjentów otrzymujących SoC (9–25%, Tabela 7). Wyjątek stanowiły badania Logothetis 2021 i Jones 2023, o niewielkiej liczebności (N równe odpowiednio 10 i 15 pacjentów). W badaniu Logothetis 2021 odsetek chorych z oporną aTTP wynosił 30%, a w badaniu Jones 2023 – wynosił 47%. Dla porównania w badaniu HERCULES choroba oporna nie wystąpiła u żadnego chorego leczonego KPL + SoC, ale dotyczyła 4% pacjentów w grupie kontrolnej [53].

MECHANIZM DZIAŁANIA KPL A RYZYKO ZAOSTRZENIA I NAWROTU aTTP

Mechanizm działania KPL polega na uniemożliwianiu wiązania czynnika von Willebranda z płytkami krwi, zapobieganiu tworzeniu się mikrozakrzepów, a w konsekwencji szybkiej normalizacji liczby płytek krwi w trakcie epizodu aTTP. Mechanizm ten nie ma jednak wpływu na ryzyko pojawienia się kolejnych

epizodów aTTP. W tym celu do terapii należy włączyć immunosupresję, najczęściej w postaci GKS i/lub RTX [7]. Wystąpienie ponownego epizodu aTTP jest trudne do przewidzenia, może mieć miejsce krótko po zakończeniu terapii lub pojawić się po wielu latach. Najczęściej dotyczy pacjentów z niską aktywnością ADAMT13 (<5-10%) pomimo ustąpienia objawów choroby oraz utrzymującymi się przeciwciałami anti-ADAMT13 [55].

W badaniu Volker 2022 odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w trakcie terapii KPL wynosił 8%. Uwzględniając natomiast chorych z zaostrzeniem, także po przedwczesnym zakończeniu terapii KPL (tj. <30 dni od zakończenia codziennych PEX), odsetek ten wynosił 41%. Pogłębiona analiza wykazała, że większość zaostrzeń choroby dotyczyło chorych, u których terapia KPL została przedwczesnie zakończona w oparciu o prawidłowe wyniki liczby płytek krwi, natomiast u chorych tych utrzymywał się niski poziom aktywności ADAMT13. W badaniu Prasannan 2023 u wszystkich pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie lub nawrót aTTP poziom aktywności ADAMT13 był bardzo niski (<10%).

Blokowanie powstawania mikrozakrzepów przez KPL częściowo może chronić pacjentów przed zaostrzeniem choroby w trakcie trwania terapii KPL. Jeżeli pomimo ustąpienia objawów choroby u pacjenta immunologiczne podłoże choroby pozostaje nierozwiązane, po zakończeniu terapii KPL może dojść do wystąpienia ponownego epizodu aTTP, czyli nawrotu.

Tabela 5.
Czas do uzyskania klinicznej remisji choroby dla KPL + SoC

Badanie	Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (IQR)	Populacja	KPL + SoC	
				N	Mediana (IQR)
Od momentu przyjęcia do szpitala					
Tse 2023	Czas do uzyskania klinicznej remisji choroby	bd ^a	Ogółem	11	11 dni (5–12,8)
			I linia	6	5 dni (4,2–8,8)
			II linia (choroba oporna)	5	12,5 dnia (12–13,2)
Od momentu rozpoczęcia terapii KPL					
Tse 2023	Czas do uzyskania klinicznej remisji choroby	bd ^a	Ogółem	11	4 dni (1,5–4)
			I linia	6	2,5 dnia (1–4)
			II linia (choroba oporna)	5	4 dni (3,8–4,2)
Agosti 2023	Czas do uzyskania klinicznej odpowiedzi	bd	Ogółem	26	6 dni (5–7)
			Rozpoczęcie terapii KPL opóźnione ≥ 7 dni względem rozpoczęcia PEX	7	6 dni (5,5–7)
			Rozpoczęcie terapii KPL <7 dni względem rozpoczęcia PEX	16	6 dni (5–7)
Coppo 2023	Czas do uzyskania klinicznej odpowiedzi	bd	Rozpoczęcie terapii KPL opóźnione ≥ 4 dni względem rozpoczęcia PEX	218	4 dni (2–8)

Badanie	Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (IQR)	Populacja	KPL + SoC	
				N	Mediana (IQR)
			Rozpoczęcie terapii KPL do 3 dni względem rozpoczęcia PEX	715	4 dni (3–6)
Brak danych					
Mingot 2023^b	Czas do uzyskania klinicznej remisji choroby	188,5 dnia (110,5–354,5)	Ogółem	103	41 dni (36–50)

a) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

b) Nie podano informacji, od którego momentu oceniany był czas do uzyskania remisji klinicznej choroby.

Tabela 6.

Odpowiedź na leczenie dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach włączonych do raportu

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Osiągnięcie normalizacji liczby płytek krwi					
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Ogółem	81/85 (95%)	39/39 (100%)	0,31
Gómez-Seguí 2023	14 mies. (8 dni – 16 lat)	<60 r.ż.	48/48 (100%)	nd	nd
		≥60 r.ż.	13/14 (93%)		
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Ogółem	57/60 (95%) ^a	nd	nd
Remisja choroby^b					
Agosti 2023	bd	Ogółem	26/26 (100%)	nd	nd
Di Palo 2022	bd	Ogółem	6/6 (100%)	nd	nd
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	I linia	42/44 (96%)	73/78 (94%)	0,6501
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	6/10 (60%) ^c	nd	nd
Kliniczna remisja choroby					
Al Rasheed 2023	bd	Ogółem	6/7 (86%) ^e	42/53 (79%) ^f	bd
de Oliveira Boechat 2023	bd	Ogółem	5/5 (100%)	nd	bd
Gómez-Seguí 2023a	bd	<60 r.ż.	75/75 (100%)	nd	nd
		≥60 r.ż.	28/29 (97%)		
Mingot 2023	188,5 dnia (IQR: 110,5–354,5)	Ogółem	98/103 (95%)	67/69 (97%)	bd
		Ogółem	10/11 (91%)	nd	bd
Tse 2023	bd ^d	I linia	6/6 (100%)	nd	bd
		II linia (choroba oporna)	4/5 (80%)	nd	bd
Kliniczna odpowiedź na leczenie					
Coppo 2023	3 mies.	Ogółem	934/942 (99%)	469/495 (95%)	<0,0001
Delgado Pinos 2023	bd	Ogółem	9/9 (100%)	22/24 (92%)	0,372

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Kühne 2023	bd	Ogółem	57/59 (97%)	nd	nd

* Raportowana w publikacji.

a) W momencie zakończenia okresu obserwacji.

b) Utrzymująca się normalizacja liczby płytek krwi po zakończeniu codziennych PEX trwająca >30 dni.

c) U pozostałych 4 pacjentów wystąpił nawrót lub zaostrzenie.

d) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

e) Jednego z pacjentów nie oceniano pod kątem wystąpienia remisji choroby ze względu na trwający proces leczenia.

f) U 7 pacjentów brak danych niezbędnych do oceny wystąpienia klinicznej remisji choroby.

Tabela 7.
Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Zaostrzenie lub nawrót					
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	4/90 (4%)	bd	bd
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Ogółem	5/85 (6%)	bd	bd
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	3/10 (30%)	12/20 (60%)	bd
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	4/10 (40%)	nd	nd
Prasannan 2023	1 rok	Ogółem	3/64 (5%)	4/50 (8%) ^a	bd
Tse 2023	bd	Ogółem	2/11 (18%)	bd	nd
		I linia	2/6 (33%)	bd	nd
		II linia (choroba oporna)	0/5 (0%)	bd	nd
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Ogółem	4/60 (7%)	nd	nd
Zaostrzenie ≤30 dni po zakończeniu PEX					
Agosti 2023	bd	Ogółem	1/23 (4%) ^b	nd	bd
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Ogółem	0/8 (0%)	0/7 (0%) ^c	1,0
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	3/90 (3%)	70/180 (44%)	<0,01
Coppo 2023	3 mies.	Ogółem	45/942 (5%) ^f	173/495 (35%)	<0,0001
de Oliveira Boechat 2023	bd	Ogółem	1/5 (20%) ^d	nd	nd
Delgado Pinos 2023	bd	Ogółem	4/9 (44%)	8/22 (36%)	0,675
Dierickx 2023	bd	Epizody aTTP	2/39 (5%) ^e	nd	nd
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Ogółem	2/85 (2%)	bd	bd
Gavriilaki 2023	bd	Ogółem	0/23 (0%)	bd	bd
Gómez-Seguí 2023	14 mies. (8 dni – 16 lat)	<60 r.ż.	0/48 (0%)	bd	bd
Gómez-Seguí 2023a	bd	<60 r.ż.	17/75 (23%)	bd	bd
		≥60 r.ż.	8/29 (28%)		

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Ogółem	4/77 (5%)	16/78 (21%)	bd
		I linia	2/44 (5%)	16/78 (21%)	0,023
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	0/10 (0%) ^f	8/20 (40%)	bd
Kühne 2023	bd	Ogółem	9/59 (15%)	nd	nd
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	3/10 (30%)	nd	nd
Mingot 2023	188,5 dnia (IQR: 110,5–354,5)	Ogółem	13/103 (13%)	16/69 (23%)	0,033
Prasannan 2023	1 rok	Ogółem	0/64 (0%)	4/50 (8%) ^a	bd
Rubia 2023	365 dni (bd)	<60 r.ż.	1/46 (2%)	bd	nd
		≥60 r.ż.	1/14 (7%)		
Tse 2023	bd	Ogółem	0/11 (0%)	nd	bd
		I linia	0/6 (0%)	nd	bd
		II linia (choroba oporna)	0/5 (0%)	nd	bd
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Ogółem	2/60 (3%) ^h	nd	nd
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Ogółem	9/111 (8%) ^h	49/113 (43%)	bd
		I linia (KPL ≤72 godz. od diagnozy aTTP)	7/69 (10%) ^h	nd	nd
		II linia (KPL >72 godz. od diagnozy aTTP)	2/42 (5%) ^{h,i}	nd	nd
Nawrót >30 dni po zakończeniu PEX (kolejny epizod aTTP)					
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Ogółem	0/8 (0%)	1/7 (14%) ^o	0,467
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	1/90 (1%)	bd	bd
Delgado Pinos 2023	bd	Ogółem	2/8 (22%)	9/22 (41%)	0,424
Dierickx 2023	bd	Epizody aTTP	6/39 (15%) ^e	nd	nd
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Ogółem	3/85 (4%)	bd	bd
Gavriilaki 2022	15,4 mies. (2,2–320)	Ogółem	0/16 (0%)	Mediana liczby nawrotów: 1 (0–14) ^y	bd
Gavriilaki 2023	≥18 mies.	Ogółem	2/23 (9%)	29/47 (62%)	<0,001
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	3/10 (30%)	4/20 (20%)	0,6573
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	1/10 (10%)	nd	nd
Mingot 2023	188,5 dnia (IQR: 110,5–354,5)	Ogółem	4/103 (4%)	18/69 (26%)	<0,001
Prasannan 2023	1 rok	Ogółem	3/64 (5%) ^{a,h}	1/50 (2%)	bd
Rubia 2023	365 dni (bd)	<60 r.ż.	0/46 (0%)	bd	nd
		≥60 r.ż.	0/14 (0%)		

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Tomasino 2022	18 mies.	Ogółem	2/4 (50%) ^j	nd	nd
Tse 2023	bd ⁿ	Ogółem	2/11 (18%) ^m	bd	nd
		I linia	2/6 (33%) ^m	bd	nd
		II linia (choroba oporna)	0/5 (0%)	bd	nd
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Ogółem	2/60 (3%)	nd	nd
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Ogółem	2/96 (2%)	2/49 (4%)	0,6037
		I linia (KPL ≤72 godz. od diagnozy aTTP)	1/62 (2%)	nd	nd
		II linia (KPL >72 godz. od diagnozy aTTP) ^f	1/34 (3%) ⁱ	nd	nd
Oporna aTTP					
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Ogółem	0/8 (0%)	3/8 (38%)	0,2
Carniato 2022	165 dni (24–630)	Ogółem	0/28 (0%)	bd	nd
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	1/90 (1%)	16/180 (18%)**	0,01
Coppo 2023	3 mies.	Ogółem	24/942 (3%)	63/495 (13%)	<0,0001
de Oliveira Boechat 2023	bd	Ogółem	0/5 (0%)	bd	nd
Dierickx 2023	bd	Ogółem	0/33 (0%)	bd	nd
Gómez-Seguí 2023	14 mies. (8 dni – 16 lat)	<60 r.ż.	0/48 (0%)	bd	nd
		≥60 r.ż.	1/14 (7%)		
Gómez-Seguí 2023a	bd	<60 r.ż.	5/75 (7%)	bd	nd
		≥60 r.ż.	4/29 (14%)		
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Ogółem	5/77 (7%)	11/78 (14%)	bd
		I linia	2/44 (5%)	11/78 (14%)	0,042
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	0/10 (0%)	5/20 (25%)	0,14
Jones 2023	bd	KPL <i>per label</i> ^p	2/10 (20%)	3/12 (25%)	0,005
		KPL <i>not per label</i> ^p	5/5 (100%) ^r		
Kühne 2023	bd	Ogółem	1/59 (1%)	nd	nd
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	3/10 (30%)	nd	nd
Mingot 2023	188,5 dnia (IQR: 110,5–354,5)	Ogółem	4/103 (4%)	6/69 (9%)	0,038

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Ogółem	4/111 (4%) ^h	12/110 (11%)	bd
		I linia (KPL ≤72 godz. od diagnozy aTTP)	2/69 (3%) ^h	nd	nd
		II linia (KPL >72 godz. od diagnozy aTTP)	2/42 (5%) ^{h,i}	nd	nd

* Raportowana w publikacji. ** Podano zgodnie ze źródłem, jednak prawdopodobnie autorzy publikacji Coppo 2020 błędnie podali odsetek 18%. Poprawny odsetek wynosi 9% (16/180).

a) U 1 pacjenta wystąpiło zaostrzenie i nawrót.

b) Zaostrzenie ≤30 dni po zakończeniu PEX i/lub KPL. U 1 pacjenta zaostrzenie miało miejsce 11 dni po zaprzestaniu terapii KPL.

c) Brak danych u jednego pacjenta, ze względu na przeniesienie do innego szpitala.

d) Zaostrzenie wynikało z konieczności zaprzestania leczenia po 3 dniach ze względu na potrzebę przeprowadzenia pilnej operacji u pacjentki po poronieniu, operacja przebiegła bez komplikacji, w drugim dniu po operacji nastąpiło zaostrzenie aTTP, po ponownym wprowadzeniu leczenia uzyskano ponowną odpowiedź.

e) W badaniu Dierickx 2023 39 epizodów aTTP wystąpiło u 33 pacjentów.

f) Zaostrzenie wystąpiło u 1 pacjenta, jednak miało to miejsce przed rozpoczęciem terapii KPL.

g) U wszystkich pacjentów w momencie zaostrzenia lub nawrotu aTTP poziom aktywności ADAMTS13 wynosił <10%.

h) W trakcie terapii KPL.

i) Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują szybkie rozpoczęcie terapii KPL, ponieważ wiąże się to z lepszym rokowaniem pacjenta i skróceniem czasu narażenia go na niedokrwienne uszkodzenia narządów [54].

j) Mediana (zakres) liczby nawrotów. N = 47.

k) W publikacji zdarzenie określono jako zaostrzenie, jednak u wszystkich pacjentów ponowny epizod aTTP miał miejsce po 30 dniach od zakończenia PEX, co zgodnie z definicją przyjętą w badaniu HERCULES stanowi nawrót aTTP. U 1 pacjenta wystąpiły 2 nawroty aTTP.

l) Definicja nawrotu nie została dokładnie sprecyzowana, ponowne epizody aTTP określono jako różne nawroty na przestrzeni czasu.

n) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

m) Nawroty miały miejsce rok i 3 lata po zakończeniu terapii KPL.

o) Dożylnie podanie KPL przed pierwszym zabiegiem PEX, a następnie codzienne podskórne podania KPL.

p) Pierwsze podanie KPL po pierwszym zabiegu PEX.

r) Autorzy badania Jones 2023 wskazali że 5/5 (100%) pacjentów było opornych, jednocześnie wskazując, że KPL podano 9 dni (mediana) po pierwszej PEX.

s) Zaostrzenie choroby po zaprzestaniu terapii KPL wystąpiło u 46 pacjentów, podczas gdy aktywność ADAMTS13 była nadal niewykrywalna.

3.3. Zgony

Epizod aTTP może stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza jeśli dojdzie do niedokrwinnego uszkodzenia takich narządów jak mózg, serce czy nerki. Zgon związany z aTTP wystąpił u 2% pacjentów leczonych KPL + SoC (zakres: 0–9%) i 7% chorych otrzymujących wyłącznie SoC (zakres: 0–15%) w badaniach efektywności rzeczywistej, a wyniki te były spójne z obserwowanymi w badaniu klinicznym HERCULES (1% vs 4%) [53]. Analizując dokładniej prezentowane wyniki można zauważyć, że w 19 na 24 badania obserwacyjne, w których raportowano zgony z powodu aTTP odsetek ten wynosił 0–4% w grupie KPL + SoC. Dla porównania, w grupie SoC, w 12 na 14 badań odsetek zgonów z powodu aTTP wynosił ≥4% (Tabela 8).

Wyniki dotyczące zgonów należy traktować z ostrożnością, ponieważ w części publikacji, w szczególności tych opublikowanych wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, brakowało opisu wskazującego, że są to wyłącznie zgony spowodowane aTTP. Taka sytuacja miała miejsce w publikacji do badania Carniato 2022, w której raportowany odsetek zgonów wynosił 4% i 38%, odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej, i biorąc pod uwagę jego wysoką wartość mógł dotyczyć zgonów ogółem, nie tylko związanych z aTTP. Ponadto badanie to dotyczyło znacznie starszych pacjentów, ponieważ włączano do niego wyłącznie osoby w wieku powyżej 60 lat (Tabela 8).

SZCZEGÓŁY ZGONÓW WŚRÓD PACJENTÓW LECZONYCH KPL

W badaniu Dutt 2020 zgon związany z epizodem aTTP wystąpił u 5 pacjentów (6%) leczonych KPL + SoC, podczas gdy wśród pacjentów leczonych SoC nie odnotowano żadnego zgonu. Należy podkreślić, że w kohorcie historycznej 10% pacjentów wymagało intubacji w porównaniu do 26% chorych w grupie KPL + SoC, co może sugerować, że pacjenci leczeni KPL + SoC charakteryzowali się cięższym fenotypem choroby niż pacjenci z kohorty historycznej. Spośród 5 pacjentów, u których wystąpił zgon, intubacja była wymagana u 4 chorych. Ponadto czas do rozpoczęcia leczenia KPL był istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów, u których wystąpił zgon w porównaniu z pacjentami, którzy pozostali przy życiu ($p = 0,007$). U 3 pacjentów, u których wystąpił zgon leczenie KPL zostało rozpoczęte dopiero ponad tydzień od rozpoczęcia PEX.

Zgon, który miał miejsce w badaniu Volker 2020 dotyczył pacjenta leczonego KPL, u którego terapia została rozpoczęta bardzo późno. Objawy epizodu aTTP występowały 2 tyg. przed przyjęciem do ośrodka, natychmiast rozpoczęto PEX, terapię KPL rozpoczęto w 3. dniu, a następnego dnia nastąpił zgon pacjenta.

W badaniu Izquierdo 2022 zgon wystąpił u 2 pacjentów leczonych KPL, w obu przypadkach terapię KPL rozpoczęto szybko, w następnym dniu po pierwszym zabiegu PEX. U obu pacjentów stwierdzono oporną aTTP, a zgon nastąpił 5 i 10 dni od rozpoczęcia PEX.

W publikacji Gómez-Seguí 2023 raportowano zgon z powodu niewydolności wielonarządowej 8 dni po rozpoczęciu leczenia KPL, uznano że zgon nie był związany z leczeniem KPL. W publikacji Rubia 2023 raportowano zgon z powodu niewydolności wielonarządowej 12 dni od postawienia diagnozy epizodu aTTP, stwierdzono, że zgon nie był związany z leczeniem KPL lecz z progresją aTTP. Prawdopodobnie w obu publikacjach uwzględniono zgon jednego, tego samego pacjenta.

Wśród pacjentów leczonych KPL w badaniu Tse 2023 wystąpił 1 zgon, który dotyczył pacjenta z chorobą oporną jeszcze przed rozpoczęciem terapii KPL. Zgon nastąpił po otrzymaniu tylko 1 dawki KPL, a jego przyczyną były powikłania epizodu aTTP związane z sercem.

Tabela 8.
Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Agosti 2023	bd ^a	Ogółem	0/26 (0%)	nd	bd
Al Rasheed 2023	bd	Ogółem	0/7 (0%)	6/53 (11%)	bd
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Ogółem	0/8 (0%)	0/8 (0%)	1,0
Carniato 2022	165 dni (24–630)	Ogółem	1/28 (4%) ^b	13/34 (38%) ^b	<0,05
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	1/90 (1%)	12/180 (7%)	0,06

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Coppo 2023	3 mies. ⁱ	Ogółem	13/942 (1%) ^j	33/495 (7%) ^j	bd ⁱ
de Oliveira Boechat 2023	bd	Ogółem	0/5 (0%)	nd	nd
Delgado Pinos 2023	bd ⁱ	Ogółem	0/9 (0%) ^{qj}	2/24 (8%) ^{qj}	0,372
Di Palo 2022	bd	Ogółem	0/6 (0%)	nd	nd
Dierickx 2023	bd	Ogółem	0/33 (0%)	nd	nd
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Ogółem	5/85 (6%)	0/39 (0%)	0,32
Gavriilaki 2022	15,4 mies. (2,2–320)	Ogółem	0/16 (0%) ^c	4/47 (9%) ^c	0,310
Gavriilaki 2023	19,0 mies. (2,6–320)	Ogółem	1/23 (4%)	4/47 (9%) ^k	0,310
Gómez-Seguí 2023	14 mies. (8 dni – 16 lat)	<60 r.ż.	0/48 (0%)	nd	nd
		≥60 r.ż.	1/14 (7%) ^e		
Gómez-Seguí 2023a	bd	<60 r.ż.	0/75 (0%)	nd	nd
		≥60 r.ż.	1/29 (3%)		
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Ogółem	2/77 (3%)	6/78 (8%)	bd
		I linia	2/44 (5%)	6/78 (8%)	0,567
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	0/10 (0%)	3/20 (15%)	0,532
Jones 2023	bd	KPL <i>per label</i> ^f	0/10 (0%)	0/12 (0%)	bd
		KPL <i>not per label</i> ^g	1/5 (20%) ^h		
Kühne 2023	bd	Ogółem	1/59 (1%)	nd	nd
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	0/10 (0%)	nd	nd
Mingot 2023	188,5 dnia (IQR: 110,5–354,5)	Ogółem	2/103 (2%) ^l	3/69 (4%) ^l	0,177
Prasannan 2023	1 rok (bd)	Ogółem	0/64 (0%)	3/50 (6%)	bd
Rubia 2023	365 dni (bd)	<60 r.ż.	0/46 (0%)	nd	nd
		≥60 r.ż.	1/14 (7%) ^e		
Tse 2023	bd ^e	Ogółem	1/11 (9%)	nd	nd
		I linia	0/6 (0%)	nd	nd
		II linia (choroba oporna)	1/5 (20%)	nd	nd
Vataire 2022b	bd	Ogółem	1/90 (1%) ^d	16/216 (7%) ^d	0,028
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Ogółem	1/60 (2%)	nd	nd

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Ogółem	2/113 (2%)	5/119 (4%)	0,4471
		I linia (KPL ≤72 godz. od diagnozy aTTP)	2/70 (3%)	5/119 (4%)	bd
		II linia (KPL >72 godz. od diagnozy aTTP)	0/43 (0%)		bd

* Raportowana w publikacji.

a) Raportowano zgony, które wystąpiły w trakcie epizodu aTTP lub w ciągu 30 dni od rozpoczęcia obserwacji.

b) Populacja pacjentów w badaniu Carniato 2022 była starsza w porównaniu do innych badań efektywności rzeczywistej, włączano do niego chorych w wieku >60 lat. W badaniu nie sprecyzowano czy były to zgony związane z aTTP.

c) Zgon w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP. W badaniu nie sprecyzowano czy były to zgony związane z aTTP.

d) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

e) Prawdopodobnie w publikacjach Gómez-Seguí 2023 oraz Rubia 2023 uwzględniono zgon tego samego pacjenta.

f) Dożylnie podanie KPL przed pierwszym zabiegiem PEX, a następnie codzienne podskórne podania KPL.

g) Pierwsze podanie KPL po pierwszym zabiegu PEX.

h) Zgon nie był związany z aTTP, ani z leczeniem KPL.

i) Obliczenia własne na podstawie informacji podanej w publikacji Coppo 2023, zgodnie z którą przeżycie w czasie 3 miesięcy, wyniosło 98,6% w grupie pacjentów leczonych KPL+SoC oraz 93,3% w historycznej grupie kontrolnej otrzymującej SoC, wartość p <0,0001. Zgony w grupie pacjentów leczonych KPL wystąpiły po upływie mediana (IQR): 4,5 dnia (3–5) i były w większości spowodowane niekontrolowanym przebiegiem aTTP.

j) W publikacji Delgado Pinos 2023 przedstawiono przeżycie całkowite w 6. miesiącu, które wyniosło 6/6 (100%) wśród pacjentów leczonych KPL+SoC oraz 22/24 (92%) w grupie SoC. Zgon z powodu komplikacji w przebiegu aTTP wystąpił u 2 pacjentów z grupy leczonej SoC po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej.

k) W badaniu Gavriilaki 2023, 1 zgon w grupie leczonej KPL oraz 3 zgony w historycznej grupie kontrolnej były związane z ostrym epizodem aTTP, W grupie kontrolnej wystąpił także 1 zgon spowodowany udarem niedokrwiennym w fazie remisji choroby.

l) W badaniu nie sprecyzowano czy były to zgony związane z aTTP.

3.4. Złożony punkt końcowy

Skuteczność terapii KPL + SoC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają także wyniki złożonych punktów końcowych, na które składały się co najmniej 2 zmienne. W badaniu Coppo 2020 był to zgon związany z aTTP i/lub oporna aTTP, który wystąpił u 2% w grupie leczonej KPL + SoC i u 12% w kohorcie historycznej leczonej SoC (p =0,01). Przewagę KPL + SoC nad SoC stwierdzono także w badaniu Vataire 2022b, w którym na złożony punkt końcowy składał się zgon w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP i/lub oporna aTTP, a wyniki wynosiły odpowiednio 2% i 14% w grupie badanej i kontrolnej (p = 0,0016) (Tabela 9).

Większość składowych złożonych punktów końcowych dotyczy wczesnej fazy epizodu aTTP (np. oporność na terapię czy zgon w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP) lub konsekwencji związanych z powstawaniem mikrozakrzepów w trakcie epizodu aTTP (np. poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe). Mając na względzie mechanizm działania KPL [52], którego celem jest przede wszystkim zapobieganie tworzeniu się mikrozakrzepów i szybka normalizacja liczby płytek krwi, wyniki złożonych punktów końcowych są szczególnie cenne i należy podkreślić wyższą korzyść kliniczną terapii KPL + SoC w porównaniu z SoC.

Tabela 9.
Złożone punkty końcowe dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC	
				n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*	
Coppo 2020	Zgon związany z aTTP i/lub oporna aTTP	Ogółem	127 dni (47–200)	Ogółem	2/90 (2%)	22/180 (12%)	0,01
		Zgon związany z aTTP			1/90 (1%)	12/180 (7%)	0,06
		Oporna aTTP			1/90 (1%)	16/180 (18%)	0,01
Vataire 2022b	Zgon w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP i/lub oporna aTTP	Ogółem	bd	Ogółem	2/90 (2%)	30/216 (14%)	0,0016
		Zgon w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP			1/90 (1%)	16/216 (7%)	0,028
		Oporna aTTP			bd	bd	bd

* Raportowana w publikacji.

3.5. Powikłania aTTP

Dane dotyczące wpływu terapii KPL na występowanie i ciężkość powikłań aTTP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej są ograniczone i były oceniane tylko w 3 badaniach, ale uzyskane wyniki wskazywały na korzystny efekt terapii KPL. W pierwszym z nich, Carniato 2022, żaden z pacjentów leczonych KPL + SoC nie wymagał terapii nerkozastępczej, a w grupie kontrolnej terapia ta była konieczna u 18% pacjentów ($p = 0,056$, wynik bardzo blisko istotności statystycznej).

Natomiast w badaniu Dutt 2020:

- u ponad połowy chorych (56%) z ostrym uszkodzeniem nerek, po terapii KPL + SoC wystąpiła normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy wskazująca na poprawę funkcjonowania nerek,
- wśród chorych, u których występowały objawy neurologiczne w momencie epizodu aTTP, u 61% leczonych KPL + SoC uzyskano normalizację objawów neurologicznych (Tabela 10, Tabela 11).

Mediana czasu do normalizacji stężenia dehydrogenazy mleczanowej będącej markerem uszkodzenia narządów wynosiła 3 dni wśród pacjentów leczonych KPL + SoC w badaniu Logothetis 2021 (Tabela 12). W badaniach Tse 2023 i Volker 2020 także analizowano stężenie dehydrogenazy mleczanowej, jednak nie przedstawiono wyników numerycznych np. w postaci średniej lub mediany czasu do normalizacji tego parametru. Podano informację, że od momentu rozpoczęcia terapii KPL wartość ta stopniowo ulegała obniżeniu i stabilizacji.

Niedokrwienne uszkodzenie narządów w trakcie epizodu aTTP może prowadzić do powikłań, głównie związanych z nerkami, sercem oraz mózgiem. Zgodnie z mechanizmem działania KPL [52] blokując powstawanie mikrozakrzepów stanowi ochronę organów szczególnie narażonych na niedokrwienie.

Tabela 10.
Powikłania aTTP dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Carniato 2022

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Terapia nerkozastępcza	Ogółem	0/28 (0%)	6/34 (18%)	0,056

Mediana okresu obserwacji (zakres): 165 dni (24–630). * Raportowana w publikacji.

Populacja pacjentów w badaniu Carniato 2022 była starsza w porównaniu do innych badań RWD, włączano do niego chorych w wieku >60 lat.

Tabela 11.
Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy i normalizacja objawów neurologicznych dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

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

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

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

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

Tabela 12.
Czas do normalizacji stężenia LDH dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Logothetis 2021

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	
		N	Mediana (zakres)
Czas do normalizacji stężenia LDH	Ogółem	10	3 dni (0–146)

Mediana okresu obserwacji: 325 dni (16–599).

3.6. Plazmaferezy

W badaniach efektywności rzeczywistej mediana dni stosowania PEX wynosiła od 5 do 12 dni wśród chorych leczonych KPL + SoC i była krótsza od obserwowanej u pacjentów leczonych wyłącznie SoC (9–22 dni). W 5 badaniach porównujących terapię KPL + SoC różnice te były istotne statystycznie:

- Albanell-Fernández 2023: 9 dni vs 22 dni, wartość p = 0,049,
- Coppo 2020: 5 dni vs 10 dni, wartość p <0,01,
- Dutt 2020: 7 dni vs 9 dni, wartość p = 0,007,
- Prasannan 2023: 6 dni vs 12,5 dnia, wartość p <0,0001,
- Saito 2023: 8 dni vs 16 dni, wartość p = 0,003 (Tabela 14).

Wyniki dotyczące liczby dni stosowania PEX uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej były nieco wyższe od raportowanych w badaniu klinicznym HERCULES, w którym mediana liczby dni stosowania PEX wyniosła 5 dni w grupie badanej i 7 dni w grupie kontrolnej [53]. Prawdopodobnie było to spowodowane samym charakterem badań obserwacyjnych (rzeczywista praktyka kliniczna), późniejszym rozpoczęciem terapii KPL lub cięższym stanem pacjentów.

Mediana liczby dni stosowania PEX w badaniu Agosti 2023 wynosiła 8 dni. Wynik ten był krótszy o 2 dni wśród pacjentów, u których terapia KPL została rozpoczęta w ciągu 24 godz. od pierwszego zabiegu PEX. Stosunkowo długi okres stosowania PEX raportowano u pacjentów leczonych KPL + SoC w badaniach Volker 2020 i Albanell-Fernández 2023 (mediana: 9 dni), przy czym w badaniu Volker 2020 42% chorych w tym badaniu otrzymała terapię KPL dopiero jako II linię leczenia (>72 godz. od diagnozy aTTP, Tabela 14).

Standardowo w ciągu doby przeprowadza się 1 zabieg PEX, a w wyjątkowych sytuacjach, u pacjentów opornych na leczenie dzienną liczbę zabiegów PEX można zwiększyć do 2 [56]. W badaniach obserwacyjnych liczba przeprowadzonych zabiegów PEX w grupach badanych (mediana: 5–13 PEX) była niższa niż w grupach kontrolnych (6–19,5 PEX), a w 7 spośród 9 badań różnice były istotne statystycznie (Tabela 13).

Tabela 13.
Liczba przeprowadzonych PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
				N	Mediana / Średnia	N	Mediana / Średnia	Wartość p*
Agosti 2023	bd	Mediana (IQR)	Ogółem	26	7 PEX (6–14)	nd	nd	bd
			Rozpoczęcie terapii KPL opóźnione ≥7 dni względem rozpoczęcia PEX	7	15 PEX (14,5–18,5)	nd	nd	nd
			Rozpoczęcie terapii KPL <7 dni względem rozpoczęcia PEX	14	6 PEX (4,5–7)	nd	nd	nd
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Mediana (IQR)	Ogółem	8	6 PEX (6–10)	8	19,5 PEX (12,5–29,5)	0,006
Carniato 2022	165 dni (24–630)	Mediana (IQR)	Ogółem	28	5 PEX (4–8) ^a	34	11 PEX (6–16) ^a	<0,05
Coppo 2023	3 mies. (bd)	Mediana (IQR)	Ogółem	942	5 PEX (4–7)	495	8 PEX (5–15)	<0,0001
Delgado Pinos 2023	bd	Mediana (zakres)	Ogółem	9	bd ^f	24	bd ^f	bd
Gavriilaki 2022	15,4 mies. (2,2–320)	Mediana (zakres)	Ogółem	16	12 PEX (9–21)	47	14 PEX (6–32)	bd
Gavriilaki 2023	bd	Mediana (zakres)	Ogółem	23	12 PEX (8–23)	47	14 PEX (6–32)	bd
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Mediana (IQR)	I linia	44	8,5 PEX (6–12,5)	76	14 PEX (7–21,5)	0,017
		Średnia (SD)		44	12,39 PEX (11,8)	76	18,51 PEX (19,05)	
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Mediana (IQR)	Ogółem	10	10 PEX (9–11)	20	16,5 PEX (11–20)	0,0053
Jones 2023	bd	Średnia (IQR)	KPL <i>per label</i> ^d	10	7 PEX (5–7)	12	6 PEX (5–16)	bd
			KPL <i>not per label</i> ^e	5	13 PEX (11–24)			
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Mediana (zakres)	Ogółem	10	9 PEX (1–33)	nd	nd	nd
Maia 2023	bd	Średnia (SD)	Rozpoczęcie terapii KPL <2 dni względem rozpoczęcia PEX	16	5,3 PEX (3,2)	nd	nd	nd

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
				N	Mediana / Średnia	N	Mediana / Średnia	Wartość p*
Mingot 2023	188,5 dnia (IQR: 110,5–354,5)	Mediana (IQR)	Rozpoczęcie terapii KPL opóźnione ≥ 2 dni względem rozpoczęcia PEX	23	12,4 PEX (6,4)	nd	nd	nd
			Ogółem	103	10 PEX (5–18)	69	12 PEX (7–23)	0,044
			Rozpoczęcie terapii KPL ≤ 3 dni od diagnozy aTTP	49	6 PEX (4–9)	69	12 PEX (7–23)	<0,001
Reti 2023	KPL+SoC: 0,55 lat (0,05–2,20) SoC: 3,45 lat (0,28–6,05)	Mediana (zakres)	Pacjenci z grupy SoC z pierwszym ostrym epizodem aTTP	9	5 PEX (3–11)	19	12 PEX (3–21)	bd
			Pacjenci z grupy SoC z nawrotem aTTP			18	7 PEX (3–20)	
Tse 2023	bd ^c	Mediana (IQR)	Ogółem	11	9 PEX (7–12,5)	nd	nd	nd
		Mediana (zakres)	I linia	6	bd (5–12 PEX)	nd	nd	nd
		Mediana (zakres)	II linia (choroba oporna)	5	bd (9–16 PEX)	nd	nd	nd
Vataire 2022a	bd	Średnia (SD)	Ogółem	89	8,1 PEX (7,9)	178	11,5 PEX (9,9)	<0,0001
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Mediana (IQR)	Ogółem	113	7 PEX (4–12)	119	8 PEX (5–14)	0,2255
		Średnia (SD)		113	9 PEX (8)	119	11 PEX (10)	bd
		Mediana (IQR)	I linia (KPL ≤ 72 godz. od diagnozy aTTP)	70	5 PEX (3–5)	119	8 PEX (5–14)	bd
		Średnia (SD)		70	5 PEX (4)	119	11 PEX (10)	bd
		Mediana (IQR)	II linia (KPL > 72 godz. od diagnozy aTTP) ^b	43	14 PEX (9–21) ^b	119	8 PEX (5–14)	bd
		Średnia (SD)		43	16 PEX (9) ^b	119	11 PEX (10)	bd

* Raportowana w publikacji.

a) Populacja pacjentów w badaniu Carniato 2022 była starsza w porównaniu do innych badań RWD, ponieważ włączano do niego chorych w wieku >60 lat.

b) Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują szybkie rozpoczęcie terapii KPL, ponieważ wiąże się to z lepszym rokowaniem pacjenta i skróceniem czasu narażenia go na niedokrwienne uszkodzenia narządów [54].

c) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

d) Dożylna podanie KPL przed pierwszym zabiegiem PEX, a następnie codzienne podskórne podania KPL.

e) Pierwsze podanie KPL po pierwszym zabiegu PEX.

f) W publikacji Delgado Pinos 2023, mediana (zakres) przeprowadzonych zabiegów PEX wśród wszystkich 32 leczonych pacjentów wyniosła 8 PEX (2–59). U jednego z pacjentów w pierwszych godzinach hospitalizacji wystąpił zgon i z tego powodu nie otrzymał on terapii.

Tabela 14.
Liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
				N	Mediana / Średnia	N	Mediana / Średnia	Wartość p*
Agosti 2023	bd	Mediana (IQR)	Ogółem	22	8 dni (6–14,8)	nd	nd	nd
			KPL ≤24 godz. od rozpoczęcia PEX	bd	6 dni (4,3–7,8)	nd	nd	nd
			Rozpoczęcie terapii KPL opóźnione ≥7 dni względem rozpoczęcia PEX	7	15 dni (15–22,5)	nd	nd	nd
			Rozpoczęcie terapii KPL <7 dni względem rozpoczęcia PEX	15	7 dni (5,5–8)	nd	nd	nd
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Mediana (IQR)	Ogółem	8	9 dni (8,5–13,5)	8	22 dni (15–31)	0,049
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	Ogółem	90	5 dni (4–7)	180	10 dni (6–16)	<0,01
Delgado Pinos 2023	bd	Mediana (zakres)	Ogółem	9	11 dni (2–63)	24	17 dni (7–41)	0,342
Di Palo 2022	bd	Mediana	Ogółem	6	8 dni	nd	nd	nd
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Mediana (IQR)	Ogółem	85	7 dni (5–14)*	39	9 dni (8–16)	0,007
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Mediana (zakres)	Ogółem	10	12 dni (1–33)	nd	nd	nd
Maia 2023	bd	Średnia (SD)	Rozpoczęcie terapii KPL <2 dni względem rozpoczęcia PEX	16	4,8 dni (2,9)	nd	nd	nd
			Rozpoczęcie terapii KPL opóźnione ≥2 dni względem rozpoczęcia PEX	23	11,5 dni (6,4)	nd	nd	nd
Prasannan 2023	1 rok (bd)	Mediana (zakres)	Ogółem	64	6 dni (3–17)	50	12,5 dnia (5–36)	<0,0001

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
				N	Mediana / Średnia	N	Mediana / Średnia	Wartość p*
Saito 2023	KPL+SoC: 55 dni (IQR: 45,5–62,0) SoC: 74 dni (IQR: 44,0–85,5)	Mediana (IQR)	Ogółem	11	8 dni (6,5–8,5)	11	16 dni (13,5–18,0)	0,003
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Mediana (zakres)	Ogółem	58	9 dni (2–41) ^b	nd	nd	nd
		Średnia [95% CI]	Ogółem	58	11,8 dni [9,5; 14,2] ^b	nd	nd	nd

* Raportowana w publikacji.

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

b) Liczba dni stosowania PEX od momentu rozpoczęcia KPL: mediana (zakres): 4 dni (0–22); średnia [95% CI]: 5,3 dni [4,2; 6,4].

3.7. Hospitalizacje

CZAS TRWANIA HOSPITALIZACJI

Pacjenci leczeni z powodu epizodu aTTP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej byli hospitalizowani przez dłuższy czas niż chorzy włączeni do badania klinicznego HERCULES. Porównując te wyniki należy mieć na względzie, że badania kliniczne charakteryzują się szczególnymi, bardziej rygorystycznymi zasadami. Część pacjentów leczonych w ramach badań efektywności rzeczywistej było w gorszym stanie, otrzymała terapię KPL z opóźnieniem lub w celu leczenia epizodu opornego na wcześniejsze leczenie czy w celu terapii zaostrzenia epizodu, co przełożyło się na dłuższy czas hospitalizacji. Niemniej jednak wyniki większości badań obserwacyjnych wskazują, że terapia KPL + SoC prowadziła do skrócenia okresu przebywania w szpitalu w porównaniu z samą terapią SoC:

- mediana w grupach KPL + SoC: 8–20 dni,
- mediana w grupach SoC: 9,5–23,5 dnia,
- gdzie różnice istotne statystycznie na korzyść terapii kaplacyzumabem raportowano w 4 spośród 6 badań porównujących KPL + SoC z SoC (Tabela 15).

W 16 spośród 18 badań mediana liczby dni hospitalizacji była nie dłuższa niż 18 dni wśród chorych leczonych KPL + SoC. Z kolei w przypadku pacjentów leczonych SoC, tylko w 3 badaniach spośród 8 mediana ta była krótsza niż 18 dni (Tabela 15). Dla porównania w badaniu HERCULES mediana liczby dni hospitalizacji wyniosła 9 dni i 12 dni odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej [53].

LICZBA DNI NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII

Przebieg epizodu aTTP oraz stan pacjentów powoduje, że część z nich wymaga hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Mediana liczby dni na oddziale intensywnej terapii wyniosła:

- badaniach efektywności rzeczywistej: 2–13 dni dla terapii KPL + SoC i 2–4 dni dla terapii SoC,
- badaniu klinicznym HERCULES: 3 dni vs 5 dni [53] (Tabela 15).

Wyjątek stanowiło badanie Vataire 2022a, w którym liczba dni na oddziale intensywnej terapii została przedstawiona w postaci średniej i wyniosła 9,7 dnia w grupie KPL + SoC i 12,9 dnia w grupie SoC ($p = 0,027$, Tabela 15).

Tabela 15.
Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
				N	Mediana / Średnia	N	Mediana / Średnia	Wartość p*
Liczba dni hospitalizacji								
Agosti 2023	bd	Mediana (IQR)	Ogółem	21	18 dni (9–29)	nd	nd	nd
			Rozpoczęcie terapii KPL opóźnione ≥ 7 dni względem rozpoczęcia PEX	7	24 dni (20,5–27,5)	nd	nd	nd
			Rozpoczęcie terapii KPL < 7 dni względem rozpoczęcia PEX	14	10,5 dni (7,3–27)	nd	nd	nd
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Mediana (IQR)	Ogółem	8	14 dni (11,5–19)	8	23,5 dni (13,5–38,5)	0,109
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Mediana (25. percentyl – 75. percentyl)	Ogółem	90	13 dni (9–19)	180	22 dni (15–30)	0,01
de Oliveira Boechat 2023	bd	Mediana (zakres)	Ogółem	5	8 dni (6–17)	nd	nd	nd
Delgado Pinos 2023	bd	Mediana (zakres)	Ogółem	9	12 dni (4–75)	24	16 dni (0–48)	0,649
		Średnia [95% CI]	Ogółem	9	23,89 dnia [4,75; 43,03]	24	20,17 dnia [14,91; 25,42]	0,57
Di Palo 2022	bd	Mediana	Ogółem	6	13 dni	nd	nd	nd
Dierickx 2023	bd	Średnia (SD)	Pierwszy epizod aTTP	bd	16,0 dni (10,3)	nd	nd	nd
			Kolejny epizod aTTP	bd	9,1 dnia (2,9)			
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Mediana (IQR)	Ogółem	81 ^a	12 dni (8–24)	39	14 dni (9–17)	0,62
Gómez-Seguí 2023	14 mies. (8 dni – 16 lat)	Mediana (zakres)	< 60 r.ż.	48	16 dni (4–66)	nd	nd	nd
			≥ 60 r.ż.	14	15 dni (5–71)			
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Mediana (IQR)	I linia	44	12 dni (9–15)	51	19 dni (12–27)	0,001
		Średnia (SD)		44	14,68 dni (12,36)	51	21,94 dni (14,42)	
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Mediana (IQR)	Ogółem	10	12 dni (12–14)	20	22 dni (15–27)	0,0025
Jones 2023	bd	Mediana (IQR)	KPL <i>per label</i> ^d	10	7,5 dni (7–12)	12	9,5 dni (7–17,5)	bd
			KPL <i>not per label</i> ^e	5	20 dni (16–47)			

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
				N	Mediana / Średnia	N	Mediana / Średnia	Wartość p*
Kühne 2023	bd	Mediana (IQR)	Ogółem	59	14 dni (9–21)	nd	nd	nd
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Mediana (zakres)	Ogółem	10	10 dni (4–37)	nd	nd	nd
Maia 2023	bd	Średnia (SD)	Rozpoczęcie terapii KPL <2 dni względem rozpoczęcia PEX	16	10,9 dni (6,0)	nd	nd	nd
			Rozpoczęcie terapii KPL opóźnione ≥2 dni względem rozpoczęcia PEX	23	17,3 dni (8,1)	nd	nd	nd
Rubia 2023	365 dni (bd)	Mediana (zakres)	<60 r.ż.	46	18 dni (5–55)	nd	nd	nd
			≥60 r.ż.	14	15 dni (5–72)			
Tse 2023	bd ^e	Mediana (IQR)	Ogółem	11	14 dni (10,5–17)	nd	nd	nd
		Mediana (IQR)	I linia	6	12,5 dnia (9,8–16)	nd	nd	nd
		Mediana (IQR)	II linia (choroba oporna)	5	15 dni (14–17)	nd	nd	nd
Vataire 2022a	bd	Średnia (SD)	Ogółem	89	18,8 dnia (13,2)	178	26,2 dnia (16,9)	<0,0001
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Mediana (zakres)	Ogółem	59	18 dni (5–79)	nd	nd	nd
		Średnia [95% CI]	Ogółem	59	21,6 dni [18,0; 25,2]	nd	nd	nd
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Mediana (IQR)	Ogółem	113	17 dni (12–25)	119	18 dni (11–25)	0,5838
			I linia (KPL ≤72 godz. od diagnozy aTTP)	70	14 dni (10–19)	119	18 dni (11–25)	bd
			II linia (KPL >72 godz. od diagnozy aTTP) ^b	43	23 dni (18–33) ^b	119	18 dni (11–25)	bd
Liczba dni na oddziale intensywnej terapii								
Agosti 2023	bd	Mediana (IQR)	Ogółem	5	13 dni (8–15)	nd	nd	nd
Albanell-Fernández 2023	1081 dni (IQR: 511–3125)	Mediana (IQR)	Ogółem	6	3 dni (1–8)	6	2,5 dni (2–13)	0,814
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Mediana (IQR)	I linia	42	2 dni (0–4)	71	2 dni (0–4)	0,796
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Mediana (IQR)	Ogółem	10	3 dni (2–4)	20	4 dni (2–8)	0,2636
Kühne 2023	bd	Mediana (IQR)	Ogółem	42	4 dni (2–6)	nd	nd	nd

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Metoda raportowania	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
				N	Mediana / Średnia	N	Mediana / Średnia	Wartość p*
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Mediana (zakres)	Ogółem	10	6 dni (3–10)	nd	nd	nd
Rubia 2023	365 dni (bd)	Mediana (zakres)	<60 r.ż.	31	3 dni (bd)	nd	nd	nd
			≥60 r.ż.	8	3 dni (bd)	nd	nd	nd
Tse 2023	bd ^c	Mediana (IQR)	Ogółem	11	2 dni (2–2,8)	nd	nd	nd
		Mediana (IQR)	I linia	6	2 dni (2–3)	nd	nd	nd
		Mediana (IQR)	II linia (choroba oporna)	5	2 dni (2–2)	nd	nd	nd
Vataire 2022a	bd	Średnia (SD)	Ogółem	89	9,7 dnia (7,2)	178	12,9 dnia (12,5)	0,027
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Mediana (zakres)	Ogółem	59	4 dni (0–46)	nd	nd	nd
		Średnia [95% CI]	Ogółem	59	5,8 dni [3,8; 7,7]	nd	nd	nd
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Mediana (IQR)	Ogółem	113	4 dni (2–6)	119	4 dni (2–8)	0,1773
			I linia (KPL ≤72 godz. od diagnozy aTTP)	70	4 dni (2–6)	119	4 dni (2–8)	bd
			II linia (KPL >72 godz. od diagnozy aTTP) ^b	43	4 dni (2–10) ^b	119	4 dni (2–8)	bd

* Raportowana w publikacji.

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

b) Wytoczne praktyki klinicznej rekomendują szybkie rozpoczęcie terapii KPL, ponieważ wiąże się to z lepszym rokowaniem pacjenta i skróceniem czasu narażenia go na niedokrwienne uszkodzenia narządów [54].

c) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

d) Dożylnie podanie KPL przed pierwszym zabiegiem PEX, a następnie codzienne podskórne podania KPL.

e) Pierwsze podanie KPL po pierwszym zabiegu PEX.

3.8. Bezpieczeństwo terapii

Mechanizm działania KPL polega na wiązaniu się z czynnikiem von Willebranda, odpowiedzialnym za proces krzepnięcia krwi i hemostazy [52]. Łączy się to z kolei z potencjalnym wpływem na występowanie krwawień w przebiegu leczenia epizodu aTTP. Związane z powyższymi wnioskami płyną z badań efektywności rzeczywistej, zgodnie z którymi u leczonych KPL w trakcie epizodu aTTP najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane stanowiły krwawienia. Podobnie jak w badaniu HERCULES najczęściej były to krwawienia z nosa, dziąseł lub obfite miesiączki. Poważne krwawienia dotyczyły tylko pojedynczych chorych (Tabela 16, Tabela 52, Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
≥1 AE					
Albanell-Fernández 2023	bd	Ogółem	7/8 (88%)	bd	bd
Carniato 2022	165 dni (24–630)	Ogółem	15/28 (54%) ^a	bd	nd
Dierickx 2023	bd	Pierwszy epizod aTTP	6/25 (24%) ^b	bd	nd
		Kolejny epizod aTTP	3/14 (21%) ^b		
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Ogółem	26/85 (31%)	nd	nd
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Ogółem	28/77 (36%)	bd	nd
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	3/10 (30%)	bd	nd
Kühne 2023	bd	Ogółem	15/59 (25%)	nd	nd
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	0/10 (0%)	nd	nd
≥1 AE uznane za związane z leczeniem					
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	46/90 (51%)	bd	nd
Coppo 2023	bd	Ogółem	220/942 (23%)	bd	nd
Dierickx 2023	bd	Pierwszy epizod aTTP	4/25 (16%) ^b	bd	nd
		Kolejny epizod aTTP	1/14 (7%) ^b		
de Oliveira Boechat 2023	bd	Ogółem	0/5 (0%)	bd	nd
Mingot 2023	188,5 dnia (IQR: 110,5–354,5)	Ogółem	25/103 (25%)	7/69 (11%)	bd
≥1 AE prowadzące do zaprzestania terapii					
Agosti 2023	bd	Ogółem	2/26 (8%)	bd	nd
Gómez-Seguí 2023	14 mies. (8 dni – 16 lat)	<60 r.ż.	0/48 (0%)	bd	nd
		≥60 r.ż.	0/14 (0%)		
Gómez-Seguí 2023a	bd	<60 r.ż.	1/75 (1%)	bd	nd
		≥60 r.ż.	5/29 (17%)		
Rubia 2023	365 dni (bd)	<60 r.ż.	0/46 (0%)	bd	nd
		≥60 r.ż.	0/14 (0%)		

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
≥1 SAE					
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Ogółem	0/77 (0%)	bd	nd

* Raportowana w publikacji.

a) Populacja pacjentów w badaniu Carniato 2022 była starsza w porównaniu do innych badań RWD, ponieważ włączano do niego chorych w wieku >60 lat.

b) Dotyczy liczby epizodów aTTP (w badaniu Dierickx 2023 39 epizodów aTTP wystąpiło u 33 pacjentów).

4. Wyniki analizy dla populacji dzieci i młodzieży

4.1. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa (opisy przypadków)

4.1.1. Bhoopalan 2019

W momencie przyjęcia pacjentki do szpitala jej liczba płytek krwi wynosiła 7 000/mm³, aktywność ADAMTS13 była na niewykrywalnym poziomie¹, a miano inhibitora ADAMTS13 wynosiło 11,6 BU¹ (Tabela 17). Pierwszą linię leczenia stanowiła terapia standardowa, na którą składały się zabiegi PEX i GKS (prednizon). Po 1 tyg. stosowania PEX oraz GKS liczba płytek krwi wzrosła do 17 000/mm³. Ze względu na słabą odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie, do terapii wdrożono:

- RTX (9. dzień)
- oraz metyloprednizolon w dawce 1000 mg przez 3 dni (*pulse steroid*, 5–7. Dzień, Wykres 1).

Pomimo optymalizacji immunosupresji i codziennych zabiegów PEX przeprowadzonych przez niemal 2 tyg. liczba płytek krwi nie przekroczyła poziomu 50 000/mm³ (Tabela 17). Po raz drugi pacjentce podano metyloprednizolon w dawce 1000 mg przez 3 dni (*pulse steroid*, 11–13. dzień). Ze względu na brak normalizacji liczby płytek krwi, u pacjentki stwierdzono aTTP oporną na leczenie, które stanowiły zabiegi PEX oraz immunosupresja (Wykres 1).

W 13. dniu od przyjęcia do szpitala podano pierwszą dawkę KPL. Po 3 dniach stosowania KPL liczba płytek krwi wyniosła 189 000 i stale wzrastała w kolejnych dniach. Po 16. dniach od przyjęcia do szpitala zaprzestano zabiegów PEX i wypisano pacjentkę z zaleceniem kontynuacji terapii GKS. Leczenie KPL stosowano jeszcze przez 30 dni po zakończeniu PEX. Pacjentka ukończyła także 1 cykl leczenia RTX na który składały się 4 dawki (1 dawka na tydzień). Po otrzymaniu ostatniej dawki RTX poziom aktywności ADAMTS13 wynosił 59% (Tabela 17, Wykres 1).

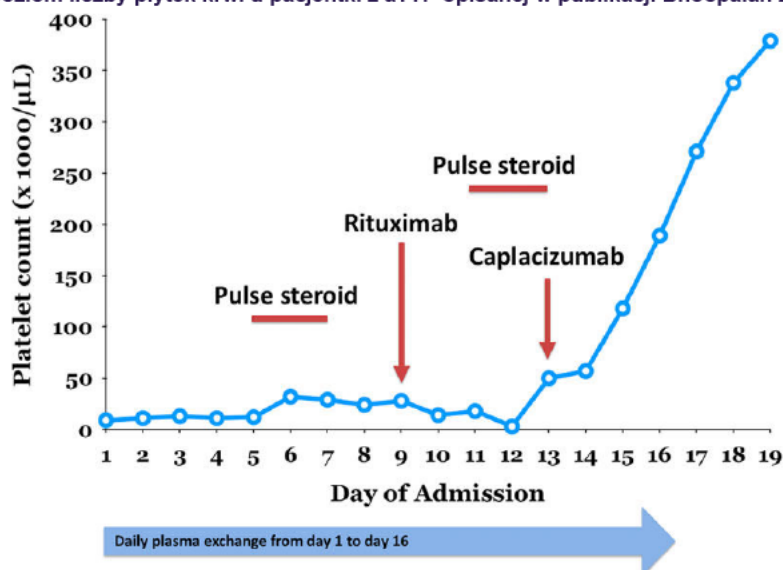
U pacjentki nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania terapii KPL (Tabela 18).

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

¹ Wyniki otrzymano po rozpoczęciu leczenia.

Wykres 1.

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



Źródło: Bhoopalan 2019.

Tabela 17.

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

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

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

Tabela 18.

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

Punkt końcowy	Liczba AE
AE ogółem w trakcie terapii KPL	0

4.1.2. Kaczmarek 2019

PIERWSZY EPIZOD ATTP

U pacjentki, opisanej w pracy Kaczmarek 2019, liczba płytek krwi w momencie przyjęcia do szpitala wynosiła 9 000/mm³. W 4. dniu od przyjęcia aktywność ADAMTS13 była niższa niż 1%², a poziom przeciwciał anti-ADAMTS13 wynosił 85 IU/ml². Terapię PEX i GKS rozpoczęto w 6. dniu od przyjęcia. W kolejnych dniach pomimo stosowanego leczenia liczba płytek krwi nie przekroczyła 100 000/mm³. Ze względu na wystąpienie posocznicy spowodowanej zakażeniem, w 11. dniu wymieniono cewnik

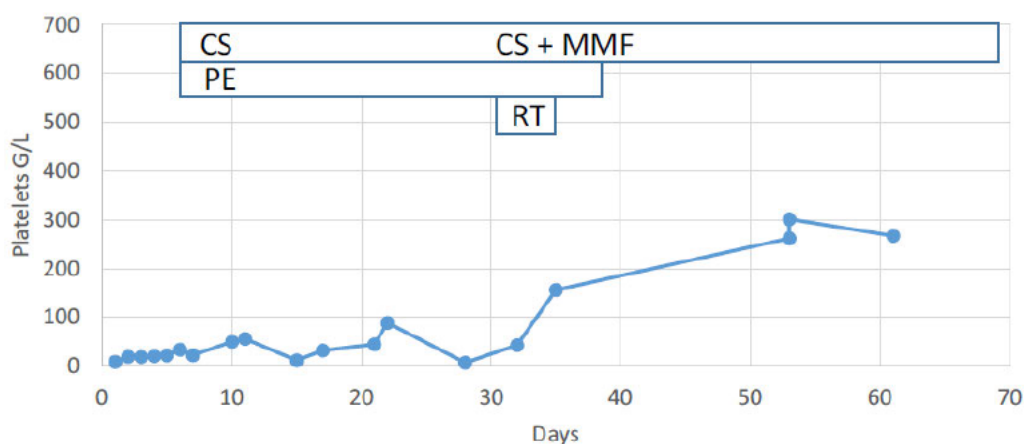
² Wyniki otrzymano po rozpoczęciu leczenia.

niezbędny do zabiegów PEX. Do terapii dodano MMF, a procedury PEX kontynuowano co drugi dzień aż do 49. dnia od przyjęcia, gdy aktywność ADAMTS13 wynosiła 59%, przeciwciała były na niewykrywalnym poziomie, a liczba płytek krwi uległa normalizacji i wynosiła $>200\ 000/\text{mm}^3$. W trakcie terapii zastosowano jednorazowe podanie RTX pomiędzy 31. a 35. dniem³. Pacjentka opuściła szpital, ale kontynuowała terapię MMF, którą zakończyła 5 mies. od przyjęcia do szpitala (Wykres 2, Tabela 17).

Epizod przejściowej trombocytopenii (liczba płytek krwi $74\ 000/\text{mm}^3$) wystąpił u pacjentki 1,5 roku później, jednak liczba płytek krwi wróciła do normy w ciągu 10 dni bez żadnej interwencji.

Wykres 2.

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



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

Tabela 19.

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

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

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

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

c) Dane odczytane z wykresu.

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

³ W publikacji nie raportowano dokładnego dnia podania RTX. Dane odczytane z wykresu.

DRUGI EPIZOD ATTP

Trzy lata później, u pacjentki wystąpił nawrót aTTP. W momencie przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi wynosiła 12 000, należy jednak wspomnieć, że objawy takie jak ból głowy, skrócony oddech i hematuria pojawiły się już 3 dni przed zgłoszeniem do szpitala. Ponownie poziom aktywności ADAMTS13 był na poziomie niższym niż 1%, a w krwi stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał anti-ADAMTS13. Ze względu na historię choroby, od 2. dnia po przyjęciu rozpoczęto zabiegi PEX w połączeniu z terapią GKS oraz MMF. Przez pierwsze 4 dni zabiegi PEX przeprowadzano codziennie, a następnie co drugi dzień (Wykres 3, Tabela 20).

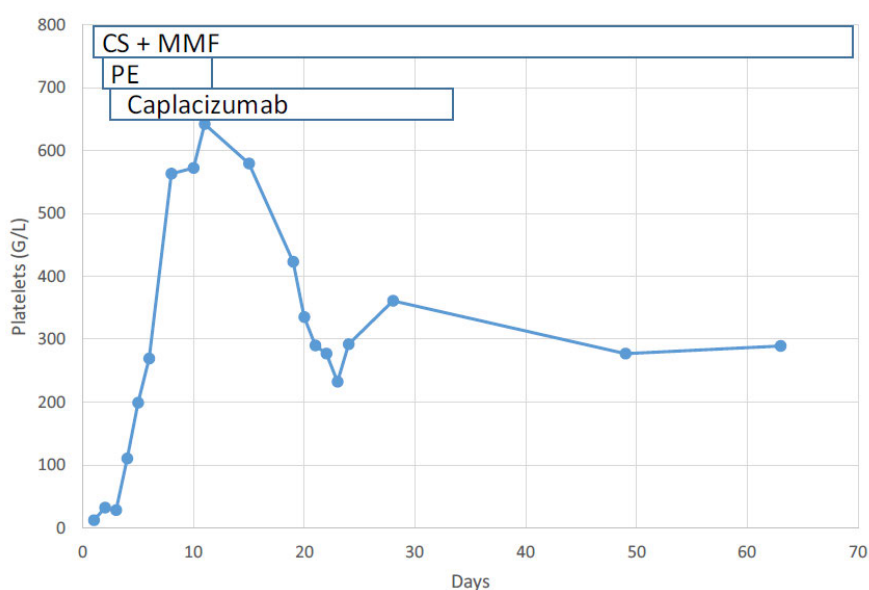
Terapię KPL rozpoczęto w 3. dniu po przyjęciu do szpitala i stosowano przez łączny okres 30 dni. Wszystkie dawki podano podskórnie, z pominięciem pierwszej dawki, która zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego powinna być podana dożylnie. W krótkim okresie od rozpoczęcia terapii KPL liczba płytek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

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

U pacjentki nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania terapii KPL (Tabela 21).

Wykres 3.

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



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

Tabela 20.

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

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

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

b) Dane odczytano z wykresu.

Tabela 21.

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

Punkt końcowy	Liczba AE
AE ogółem w trakcie terapii KPL	0

PORÓWNANIE PIERWSZEGO I DRUGIEGO EPIZODU ATTP

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

4.1.3. Nagel 2020

Opis przypadku dotyczy pacjentki, u której w momencie przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi wynosiła 2 000/mm³, aktywność ADAMTS13 była na poziomie <3%⁴ oraz wykryto obecność inhibitora ADAMTS13 (6 BU)⁴. Następnego dnia rozpoczęto zabiegi PEX i stosowanie GKS (metyloprednizolon).

⁴ Wyniki otrzymano po rozpoczęciu leczenia.

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

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

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

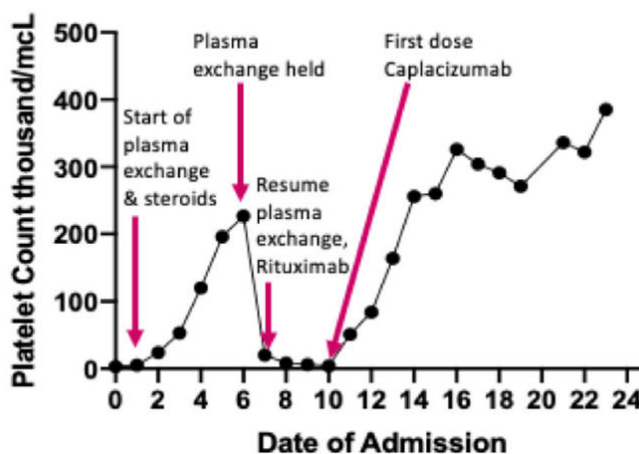
Całkowity czas leczenia KPL nie został podany. Przed diagnozą aTTP u pacjentki rozpoznano zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy, a do leczenia wdrożono metotreksat, hydroksychlorochinę, metyloprednizolon i azatioprynę.

U pacjentki nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania terapii KPL (Tabela 23, Wykres 4).

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

Wykres 4.

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



Źródło: Nagel 2020.

Tabela 22.
Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020

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

a) Dane odczytane z wykresu.

b) Wyniki otrzymano po rozpoczęciu leczenia.

Tabela 23.
Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020

Punkt końcowy	Liczba AE
AE ogółem w trakcie terapii KPL	0

4.1.4. Boudali 2022

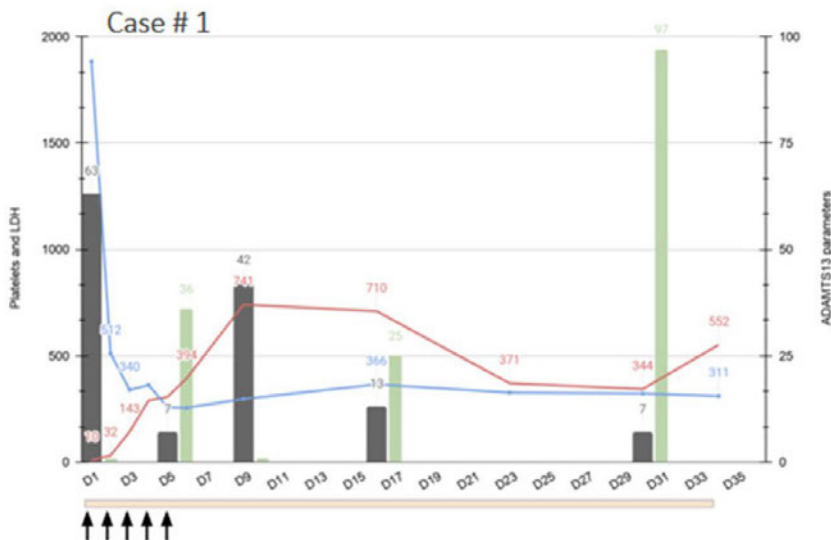
W publikacji opisano 3 przypadki pacjentów pediatrycznych będących w wieku 12–17 lat. W momencie rozpoczęcia obserwacji aktywność ADAMTS13 nie przekraczała 1% u żadnego z pacjentów. Decyzję o zakończeniu leczenia KPL podejmowano gdy aktywność ADAMTS13 wyniosła >20%. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono AE związanych ze stosowaniem KPL (Tabela 24).

Pierwszy przypadek to siedemnastoletnia pacjentka, u której po rozpoznaniu aTTP z objawami narządowymi w postaci podwyższonej troponiny sercowej, rozpoczęto podawanie PEX w skojarzeniu z GKS. Terapię PEX kontynuowano do poprawy parametrów wskazujących na hemolizę oraz normalizacji płytek krwi i zakończono w 5. dobie. Dodatkowo stosowano RTX w dniach 1., 3., 7. i 14. Przyjmowanie KPL rozpoczęto od momentu diagnozy epizodu aTTP i zakończono 30 dni po ostatniej PEX. Remisja choroby utrzymywała się przez co najmniej 18 miesięcy. Przebieg leczenia pacjentki przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 5).

Kolejny opis dotyczy siedemnastoletniego pacjenta, u którego zdiagnozowano aTTP bez objawów narządowych. Leczenie rozpoczęto podaniem PEX oraz GKS, a po potwierdzeniu niedoboru aktywności ADAMTS13 w 1. dobie, podano KPL i RTX (4 infuzje w czasie 2 tyg.). Po normalizacji płytek krwi w 3. dobie oraz zwiększeniu aktywności ADAMTS13 >20%, 21 dni po ostatniej PEX, zakończono terapię KPL. Remisja choroby utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy (Wykres 6).

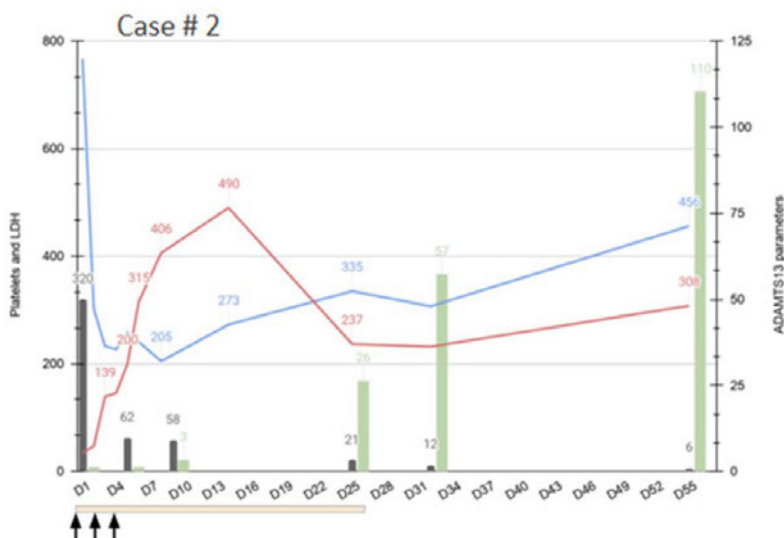
Trzeci przypadek to dwunastoletnia pacjentka, w przypadku której doszło do niewydolności nerek w przebiegu epizodu aTTP. Terapia obejmowała zabiegi PEX (od 3. do 10. dnia), podanie RTX (w dniach 1., 3., 8. i 15. oraz dodatkowo w 2. miesiącu terapii), KPL (podawanego codziennie do osiągnięcia wymaganego poziomu aktywności ADAMTS13 w 3. miesiącu po zakończeniu PEX) oraz GKS w postaci prednizolonu (podawanego doustnie od 4. do 18. dnia terapii). Dodatkowo pacjentka wymagała dwóch transfuzji krwi. Normalizacja płytek krwi wystąpiła w 7. dobie leczenia. Osiągnięto remisję choroby, która trwała co najmniej do momentu zakończenia okresu obserwacji po 8 miesiącach (Wykres 7).

Wykres 5.
Przebieg leczenia siedemnastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Boudali 2022



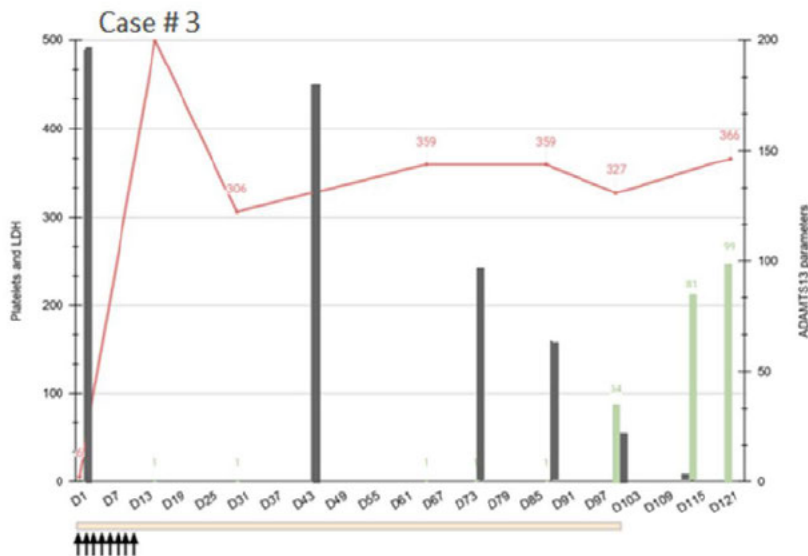
Szary słupek – poziom przeciwciał przeciw ADAMTS13 [u/l]; zielony słupek – aktywność ADAMTS13 [%]; niebieska linia – stężenie LDH [UI/l]; czerwona linia – liczba płytek krwi [g/l]; beżowy prostokąt pod wykresem – czas przyjmowania KPL; czarne strzałki pod wykresem – podanie PEX. Źródło: Boudali 2022.

Wykres 6.
Przebieg leczenia siedemnastoletniego pacjenta z aTTP opisany w publikacji Boudali 2022



Szary słupek – poziom przeciwciał przeciw ADAMTS13 [u/l]; zielony słupek – aktywność ADAMTS13 [%]; niebieska linia – stężenie LDH [UI/l]; czerwona linia – liczba płytek krwi [g/l]; beżowy prostokąt pod wykresem – czas przyjmowania KPL; czarne strzałki pod wykresem – podanie PEX. Źródło: Boudali 2022.

Wykres 7.
Przebieg leczenia dwunastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Boudali 2022



Szary słupek – poziom przeciwciał przeciw ADAMTS13 [u/l]; zielony słupek – aktywność ADAMTS13 [%]; czerwona linia – liczba płytek krwi [g/l]; beżowy prostokąt pod wykresem – czas przyjmowania KPL; czarne strzałki pod wykresem – podanie PEX.
Źródło: Boudali 2022.

Tabela 24.
Wyniki raportowane w publikacji Boudali 2022

Punkt końcowy	Liczba AE		
	Przypadek 1	Przypadek 2	Przypadek 3
Czas do normalizacji płytek krwi	W 3. dniu od rozpoczęcia PEX	W 3. dniu od rozpoczęcia PEX	W 7. dniu od rozpoczęcia PEX
Aktywność ADAMTS13	25% w dniu 15. >120% po 18 miesiącach	>20% po 21 dniach od ostatniej PEX	>20% po 3 mies. od ostatniej PEX
AE związane ze stosowaniem KPL	0	0	0

4.1.5. Graciaa 2023

Przedstawiono krótki opis trzech przypadków pacjentów pediatrycznych będących w wieku 11–17 lat. Nie podano szczegółowych informacji na temat kolejności, czasu stosowania oraz sposobu dawkowania interwencji w leczeniu epizodu aTTP. Pierwszy przypadek to jedenastoletni chłopiec, który po przyjęciu 19 zabiegów PEX nie odpowiadał na leczenie. Zdecydowano o padaniu KPL i po 4 dniach terapii uzyskano remisję, która utrzymywała się do zakończenia okresu obserwacji (nie podano informacji na temat długości okresu obserwacji). Kolejny przypadek to siedemnastoletni pacjent, u którego w przebiegu perforacji jelita rozwinął się szok septyczny, ostra niewydolność oddechowa i w następstwie wystąpił zgon. Trzeci opis dotyczy jedenastoletniej pacjentki, u której po przyjęciu rozpoczęto terapię KPL i po 2 dniach uzyskano odpowiedź na leczenie. U pacjentki nie wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci nasilonego krwawienia i pozostawała w remisji do zakończenia okresu zbierania danych.

4.1.6. Kamath 2023

Opisano przypadek trzynastoletniej pacjentki z epizodem aTTP. Po przyjęciu rozpoczęto terapię PEX, którą kontynuowano do momentu normalizacji płytek krwi, potwierdzonej w oznaczeniach z dwóch kolejnych dni. Dodatkowo, pacjentce podawano GKS oraz RTX. Po dwóch dniach o zakończenia PEX, nastąpił nawrót trombocytopenii i konieczne było ponowne rozpoczęcie PEX. U pacjentki wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z transfuzją i zaprzestano PEX. Zdecydowano o włączeniu KPL. Po trzech dniach od rozpoczęcia terapii KPL, nastąpiła normalizacja płytek krwi. Pacjentka została wypisana ze szpitala i kontynuowała terapię KPL i doustnym GKS, którego dawkowanie stopniowo zmniejszano. Po 4 tygodniach od podania KPL, aktywność ADAMTS13 wzrosła do 75%, a poziom inhibitora ADAMTS13 był nieoznaczalny. Poziom aktywności ADAMTS13 monitorowano do 8 tygodnia po zakończeniu terapii i efekt leczenia utrzymywał się. KPL był dobrze tolerowany.

Tabela 25.
Punkty końcowe raportowane w publikacji Kamath 2023

Punkt końcowy	Przypadek 1
Aktywność ADAMTS13 po 4 tyg. od rozpoczęcia KPL	75%

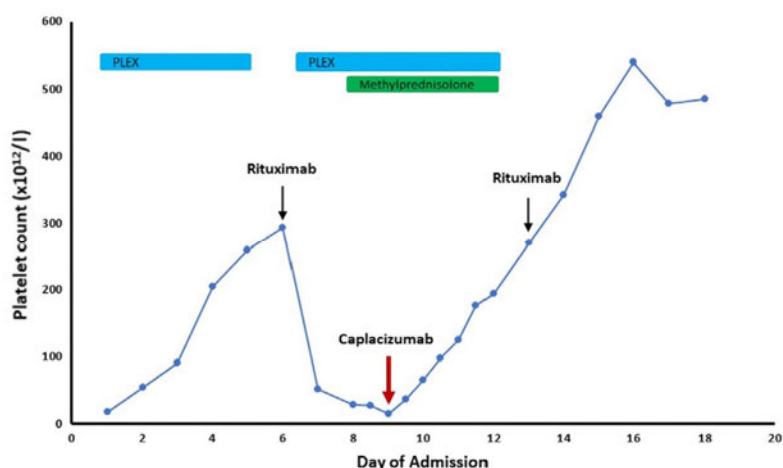
4.1.7. Kirpalani 2022

Publikacja zawiera opis przypadku pacjentki w wieku 14 lat, z rozpoznaniem epizodu aTTP. Istniała możliwość ujawnienia się predyspozycji genetycznych do zachorowania na aTTP po przyjęciu szczepionki BNT162b2 (Comirnaty) przeciw SARS-CoV-2. Terapię aTTP rozpoczęto od PEX i GKS (prednizon). Nastąpiła szybka normalizacja płytek krwi, potwierdzona w pomiarach z dwóch kolejnych dni, podjęto zatem decyzje o zaprzestaniu wykonywania PEX w dobie 5. Następnego dnia, pacjentce podano RTX. W czasie kolejnych 48h, miało miejsce zaostrzenie i wznowiono PEX. Od 9. dnia hospitalizacji, chora otrzymywała PEX dwa razy na dobę oraz GKS (metyloprednizolon). Dodatkowo na zasadach programu humanitarnego dostępu (*compassionate use*), pacjentka otrzymała KPL. Po 2. dobach nastąpiła normalizacja płytek krwi (Wykres 8). W 12. dniu po przyjęciu, poziom aktywności ADAMTS13 wynosił 19% i nastąpił spadek przeciwciał do 7 μ /ml, podjęto decyzję o zakończeniu PEX. Terapię KPL kontynuowano przez kolejnych 30 dni, w tym czasie stopniowo zmniejszano dawkę przyjmowanych GKS. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka krwawień podczas terapii.

Tabela 26.
Punkty końcowe raportowane w publikacji Kirpalani 2022

Punkt końcowy	Przypadek 1
Aktywność ADAMTS13 po 12 dniach od rozpoczęcia KPL	19%

Wykres 8.
Przebieg leczenia czternastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Kapralami 2022

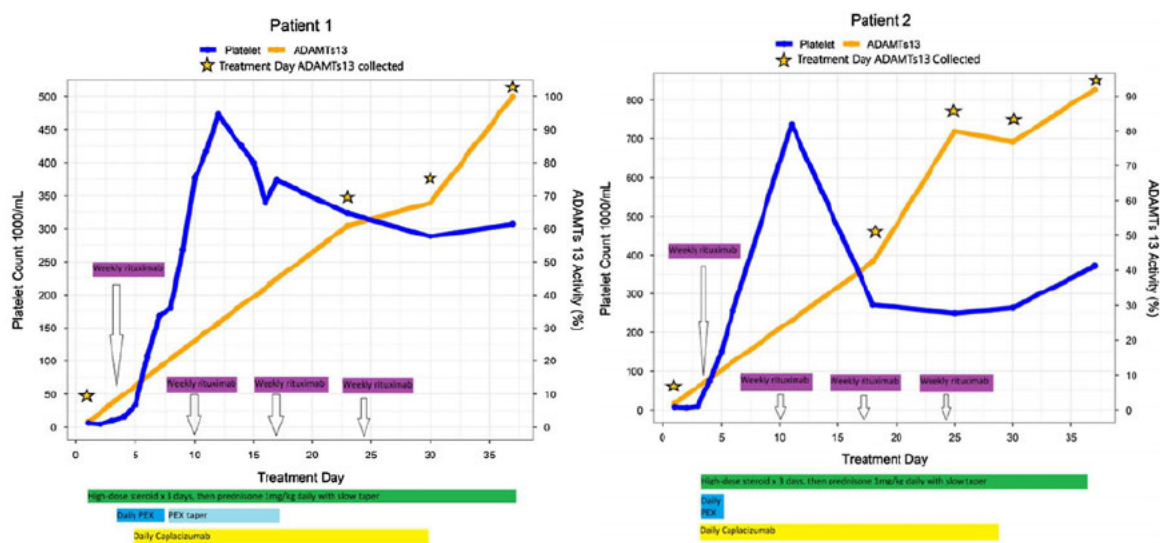


Źródło: Kirpalani 2022.

4.1.8. Tran 2023

Dwoje pacjentów, których terapię opisano w publikacji Tran 2023, było leczonych w podobnym schemacie. Początkowo podano terapię immunosupresyjną w postaci GKS (dożylny metyloprednizolon), a następnie doustnie prednizon. Po potwierdzeniu diagnozy epizodu aTTP włączano zabiegi PEX, które kontynuowano do momentu uzyskania normalizacji płytek krwi. Podawano także 4 dawki RTX w odstępach tygodniowych. Terapię KPL u pierwszego pacjenta rozpoczęto w 5. dobie po przyjęciu, a u pacjentki od razu po przyjęciu. Pierwszą dawkę KPL (11 mg) podawano dożylnie przed PEX, a kolejne podskórnice po PEX. Czas trwania terapii KPL po wypisie ze szpitala wynosił 30 dni. W tym czasie monitorowano cotygodniowo poziom aktywności ADAMTS13, pod kątem uzyskania docelowej aktywności >20%. Przebieg leczenia pacjenta w wieku 14 lat, przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 9), a oceniane punkty końcowe w tabeli (Tabela 27). Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł 4 dni. Okres obserwacji wyniósł 2 lata i w tym czasie stan pacjenta wskazywał na remisję aTTP (aktywność ADAMTS13 >100%). Nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią KPL. Pacjentka w wieku 14 lat, również uzyskała remisję choroby (Wykres 9, Tabela 27). Normalizacja płytek krwi wystąpiła po 5 dnia leczenia i przez 10 miesięcy od zakończenia terapii nie obserwowano nawrotów. Po przyjęciu 24 dawek KPL poziom aktywności ADAMTS13 wyniósł 79,9%.

Wykres 9.
Przebieg leczenia pacjentów z epizodem aTTP opisany w publikacji Tran 2023



Źródło: Tran 2023

Tabela 27.
Punkty końcowe raportowane w publikacji Tran 2023

Punkt końcowy	Przypadek 1	Przypadek 2
Czas do normalizacji płytek krwi	4 dni	5 dni
Czas do normalizacji płytek krwi od momentu rozpoczęcia leczenia KPL	2 dni	5 dni
Czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >20%	18 dni	17 dni
Liczba zabiegów PEX	9	2
Czas trwania hospitalizacji	18 dni	7 dni
AE związane z leczeniem	0	1 ^a

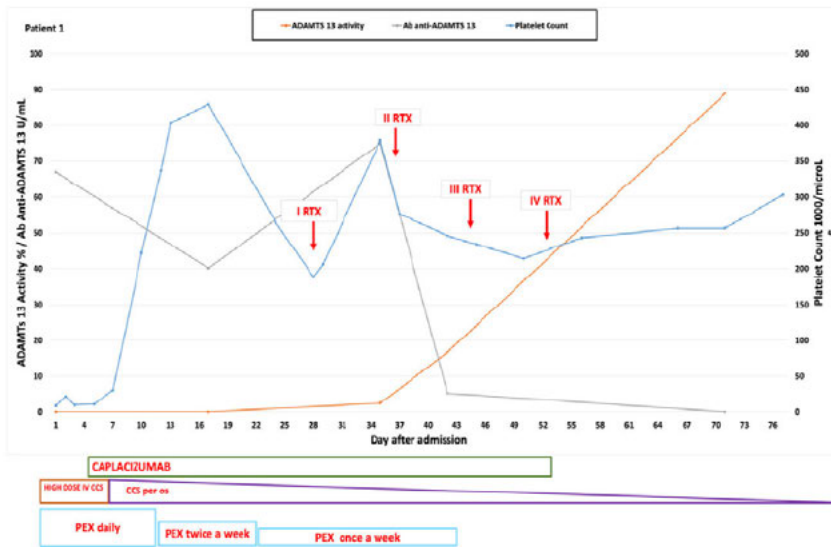
a) U pacjentki obserwowano nietrzymanie moczu, nie ma pewności czy AE było związane z zastosowanym leczeniem.

4.1.9. Tripiciano 2021

Publikacja dotyczy dwóch przypadków pediatrycznych z epizodem aTTP. Oceniane punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 28, Tabela 29). Pierwszy z nich to pacjentka w wieku 16 lat, której w przebiegu hospitalizacji podano immunoglobuliny dożylnie (IVIg) oraz GKS, następnie rozpoczęto zabiegi PEX wraz z podaniem GKS i heparyną drobnocząsteczkową w czasie gdy liczba płytek krwi przekraczała 50 000/mm³. Po 4. dniach dodano KPL, a po około 4. tygodniach od przyjęcia włączono także RTX, który podano 4 razy w odstępach tygodniowych. Terapię KPL zakończono po 42 dniach i stopniowo zmniejszono dawkę przyjmowanych GKS. W wyniku zastosowanego leczenia poziom aktywności ADAMTS13 wzrósł do 64%, a poziom przeciwciał anti-ADAMTS13 obniżył się do 5,3 U/ml. Efekt terapii, w postaci normalizacji płytek krwi, utrzymywał się w czasie 77 tygodni po zakończeniu leczenia. Przebieg leczenia pacjentki przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 10). Drugi przypadek to pacjentka w wieku 15 lat, która od momentu przyjęcia do szpitala otrzymywała IVIg, PEX, GKS, heparynę drobnocząsteczkową oraz KPL, już po dwóch podaniach obserwowano znaczące zwiększenie liczby płytek krwi, a po pięciu dniach –

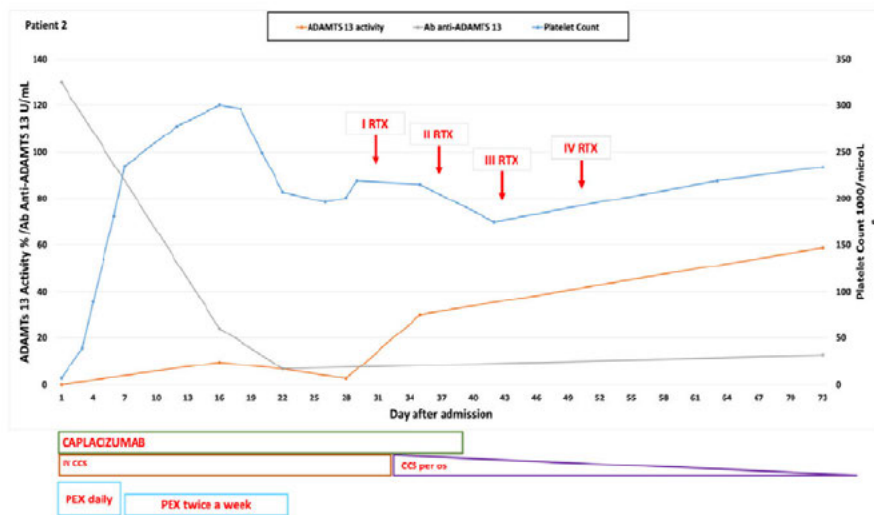
normalizację poziomu płytek krwi. Czas stosowania KPL wyniósł 39 dni. Po około miesiącu od przyjęcia do szpitala, zdecydowano o podaniu RTX (4 razy w odstępach tygodniowych). Uzyskano zwiększenie aktywności ADAMTS13 na poziomie 58% oraz spadek przeciwciał anti-ADAMTS13 poniżej progu oznaczalności. Odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej 38 tygodni od zakończenia terapii RTX (Wykres 11).

Wykres 10.
Przebieg leczenia szesnastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Tripiciano 2021



Źródło: Tripiciano 2021.

Wykres 11.
Przebieg leczenia piętnastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Tripiciano 2021



Źródło: Tripiciano 2021.

Tabela 28.
Skuteczność terapii z zastosowaniem KPL oceniana w publikacji Tripiciano 2021

Punkt końcowy	Liczba AE	
	Przypadek 1	Przypadek 2
czas do normalizacji liczby płytek krwi	10 dni	6 dni

Punkt końcowy	Liczba AE	
	Przypadek 1	Przypadek 2
czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >10%	42 dni	56 dni
czas do normalizacji liczby płytek krwi od momentu rozpoczęcia PEX	6 dni	5 dni
czas do normalizacji liczby płytek krwi od momentu pierwszego podania KPL	3 dni	5 dni
czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >10% od momentu rozpoczęcia PEX	39 dni	35 dni
czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >10% od momentu pierwszego podania RTX	14 dni	6 dni

Tabela 29.
Bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem KPL oceniane w publikacji Tripiciano 2021

Punkt końcowy	Liczba AE	
	Przypadek 1	Przypadek 2
AE związane z leczeniem	0	0
Komplikacje w przebiegu leczenia	0	0
Zgon	0	0

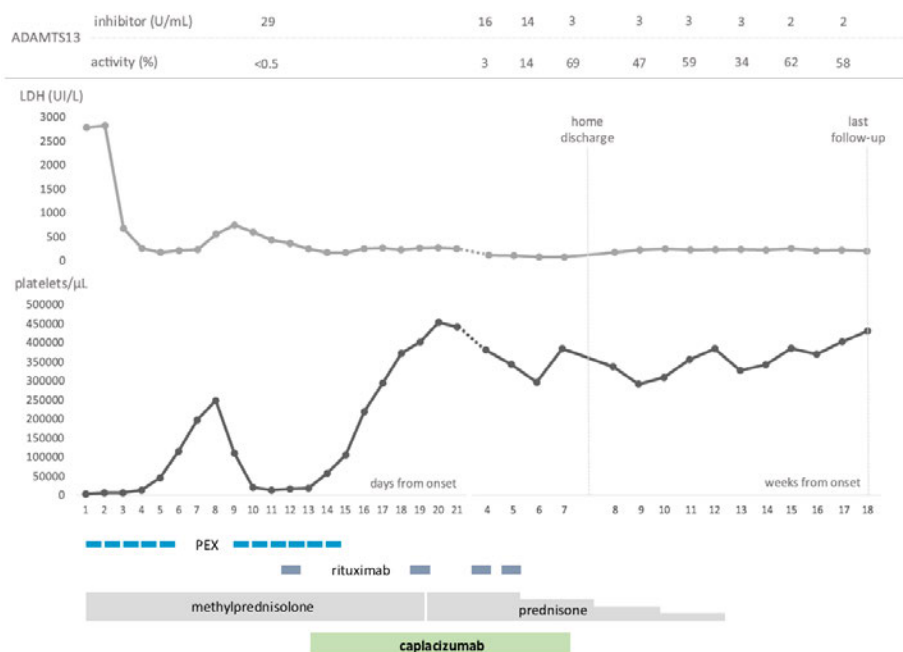
4.1.10. Veltroni 2022

Opis przypadku dotyczy pacjenta w wieku 8 lat, z rozpoznaniem opornego epizodu aTTP, przyjętego na oddział intensywnej opieki medycznej ze względu na nagły ból brzucha i krwimocz widoczny makroskopowo. Zlecono zabiegi PEX, które pacjent otrzymywał od 1. do 5. oraz od 9. do 14. dnia hospitalizacji, dodatkowo podawano GKS (metyloprednizolon) dożylnie od 1. do 19. dnia leczenia, a następnie prednizon doustnie, którego dawkę stopniowo zmniejszano w kolejnych tygodniach. Od 2. tygodnia pacjent otrzymał również 4 podania RTX w odstępach tygodniowych, a od 13. do 42. dnia włączono KPL. Terapia KPL była dobrze tolerowana, z wyjątkiem łagodnych reakcji skórnych w miejscu podania. Po 52. dniach, kiedy osiągnięto normalizację płytek krwi ($376\ 000/\text{mm}^3$) oraz aktywność ADAMTS13 na poziomie 69%, pacjent został wypisany ze szpitala. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się w czasie 18 tygodni obserwacji (Wykres 12).

Tabela 30.
Punkty końcowe raportowane w publikacji Kamath 2023

Punkt końcowy	Przypadek 1
Aktywność ADAMTS13 po 52 dniach od rozpoczęcia KPL	69%

Wykres 12.
Przebieg leczenia ośmioletniego pacjenta z aTTP opisany w publikacji Veltroni 2022

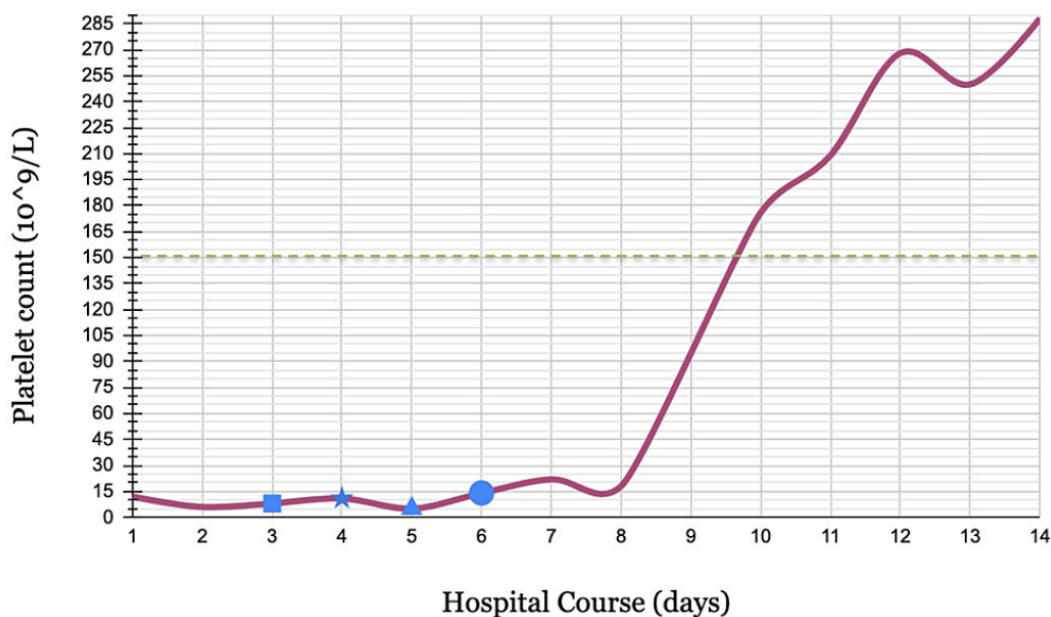


Źródło: Veltroni 2022

4.1.11. Karas 2023

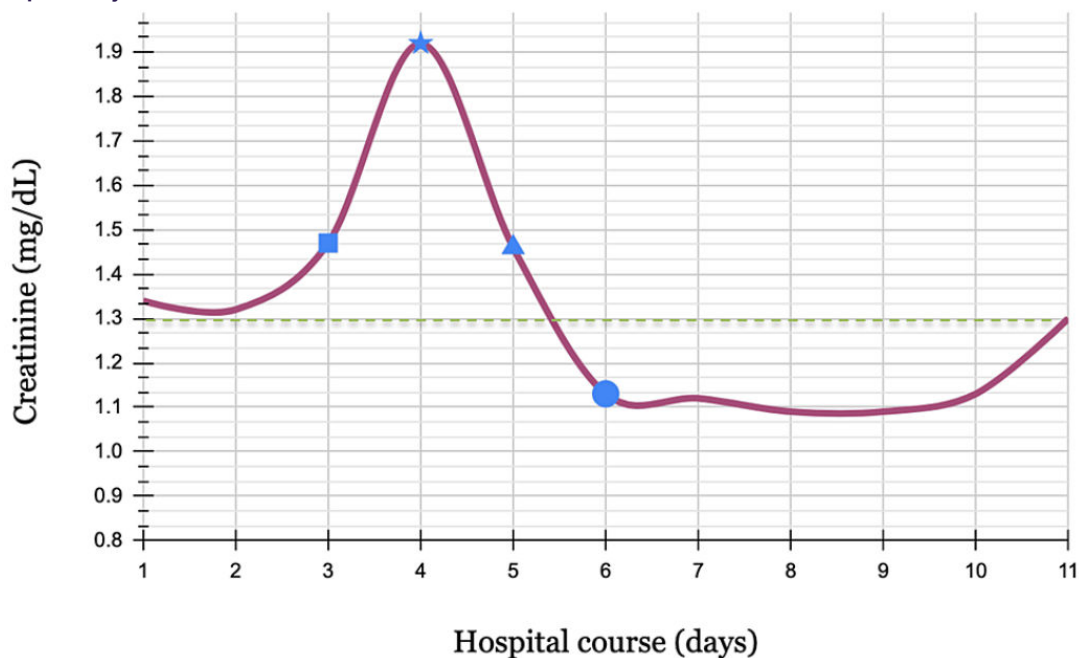
Pacjentka w momencie przyjęcia do szpitala z powodu pierwszego epizodu TTP miała poważną trombocytopenię ($12\,000$ płytek krwi/ mm^3), mikroangiopatyczną anemię hemolityczną (stężenie LDH wynosiło $1,25$ U/l) oraz niską aktywność ADAMTS13 (na poziomie 9%) (Tabela 31). W trakcie hospitalizacji wdrożono leczenie z wykorzystaniem transfuzji płytek krwi. W trzeciej dobie u pacjentki wystąpił udar oraz ostre uszkodzenie nerek. Od 3. do 6. doby pacjentce podawano solumedrol. Leczenie epizodu TTP polegało na zabiegach PEX wykonywanych co drugi dzień od 4. doby hospitalizacji, w ciągu kilku godzin po zakończeniu PEX, podawano KPL w dawce 11 mg. W 5. dobie leczenia szpitalnego pacjentka otrzymała RTX w dawce 800 mg. RTX podawano raz w tygodniu przez 4 tygodnie. W 6. dobie włączono GKS w postaci prednizonu, wówczas widoczne już było zwiększenie liczby płytek krwi do $14\,000$ / mm^3 . W kolejnych dobach utrzymywał się trend rosnącej liczby płytek krwi (z wyjątkiem niewielkiego spadku między 7. a 8. dobą hospitalizacji). W 10. dobie liczba płytek krwi przekroczyła dolną granicę normy ($176\,000$ / mm^3) (Wykres 13). Spadek stężenia kreatyniny poniżej górnej granicy normy osiągnięto w 6. dobie hospitalizacji (Wykres 14). Ustąpienie anemii hemolitycznej na podstawie oceny stężenia LDH, obserwowano w 14. dobie leczenia. Pacjentkę wypisano ze szpitala bez pogorszenia sprawności neurologicznej względem oceny w momencie *baseline*, ani bez niepełnosprawności w następstwie udaru mózgu. Terapię KPL kontynuowano również po wypisie ze szpitala, przez 30 dni od rozpoczęcia PEX.

Wykres 13.
Przebieg leczenia i zmiany stężenia płytek krwi podczas hospitalizacji siedemnastoletniej pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Karas 2023



Kwadrat – w 3. dobie podano solumedrol; gwiazdka – w 4. dobie podano PEX i KPL; trójkąt – w 5. dobie podano RTX; koło – w 6. dobie podano prednizon i zakończono podawanie solumedrolu.
Zielona, przerywana linia oznacza dolną granicę normy dla stężenia płytek krwi.
Źródło: Karas 2023

Wykres 14.
Przebieg leczenia i zmiany stężenia kreatyniny podczas hospitalizacji siedemnastoletniej pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Karas 2023



Kwadrat – w 3. dobie podano solumedrol; gwiazdka – w 4. dobie podano PEX i KPL; trójkąt – w 5. dobie podano RTX; koło – w 6. dobie podano prednizon i zakończono podawanie solumedrolu.
Zielona, przerywana linia oznacza górną granicę normy dla stężenia kreatyniny.
Źródło: Karas 2023

Tabela 31.
Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Karas 2023

Moment pomiaru	Liczba płytek krwi/mm ³	Stężenie LDH U/l	Aktywność ADAMTS13
W momencie przyjęcia do szpitala	12 000	1,251	9%
Po 1 tyg. stosowania terapii, w tym KPL + PEX + GKS + RTX	22 000	229	bd
Po 10 dniach stosowania terapii, w tym KPL + PEX + GKS + RTX	176 000	bd ^a	bd

a) po 2 tygodniach terapii stężenie LDH było w granicach normy (ustąpienie anemii hemolitycznej).

4.2. Model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny dla populacji dzieci i młodzieży

Ze względu na fakt, że do badań klinicznych dla KPL (HERCULES, TITAN opisane w AKL [1]) ostatecznie nie włączono żadnego pacjenta w wieku poniżej 18 lat, rekomendacje odnośnie do dawkowania KPL w populacji dzieci i młodzieży powstały w oparciu o model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny. W ramach prac nad analizą odnaleziono 2 publikacje dotyczące modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego KPL:

- raport EMA opublikowany w 2020 roku [57],
- doniesienie konferencyjne Sargentini 2019 [58].

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

Główne założenia symulacji:

- ekspresja czynnika von Willebranda jest porównywalna u chorych dzieci i dorosłych,
- powinowactwo KPL z czynnikiem von Willebranda jest porównywalne u dzieci i dorosłych,
- skład ciała, zależność masy ciała od wieku i płci w wybranej do symulacji populacji dzieci i młodzieży jest zbliżony do danych pochodzących z bazy danych NHANES z Narodowego Centrum Statystyk Zdrowia z USA,
- masa ciała w populacji dorosłych jest porównywalna z populacją pacjentów z badań TITAN i HERCULES (mediana: 80 kg, zakres: 46,5–150 kg),
- stosunek kobiet do mężczyzn jest porównywany u dzieci i dorosłych z aTTP (1/3 mężczyźni, 2/3 kobiety),

- wartości klirensu kreatyniny w populacji dzieci i młodzieży były skalowane allometrycznie⁵ do populacji dorosłych przy założeniu, że u osoby o masie ciała 70 kg z prawidłową czynnością nerek klirens kreatyniny wynosi 120 ml/min,
- wartości klirensu (CL, ang. *clearance*), klirensu międzykompartimentowego (Q, ang. *inter-compartmental clearance*), centralnej objętości dystrybucji (V_c, ang. *central volume of distribution*) i obwodowej objętości dystrybucji (V_p, ang. *peripheral volume of distribution*) w populacji dzieci i młodzieży były skalowane allometrycznie⁵ do populacji dorosłych.

Wyniki symulacji wykazały, że stosowanie KPL w stałej dawce 10 mg dziennie mogłoby spowodować wyższy poziom ekspozycji na lek u dzieci z niską masą ciała, głównie u dzieci poniżej 10 lat. Wartości pola pod krzywą (AUC, ang. *area under the curve*) były wyższe u młodszych dzieci (z niską masą ciała) w porównaniu z wartościami uzyskanymi w populacji dorosłych (Wykres 15).

W kolejnych analizach dawkę KPL dostosowano do masy ciała, tj. przyjęto dawkę 5 mg dziennie u dzieci o masie ciała <40 kg i 10 mg u pacjentów o masie ciała ≥40 kg. Średni poziom ekspozycji na KPL określony wartościami AUC i stężeniem KPL był porównywalny w różnych grupach wiekowych i wagowych (Wykres 16, Wykres 17, Wykres 18, Tabela 32). Także parametry farmakodynamiczne, tj. mediana stężenia vWF:Ag były porównywalne pomiędzy grupami wiekowymi przy założeniu stosowania dawki dostosowanej do masy ciała (Wykres 19).

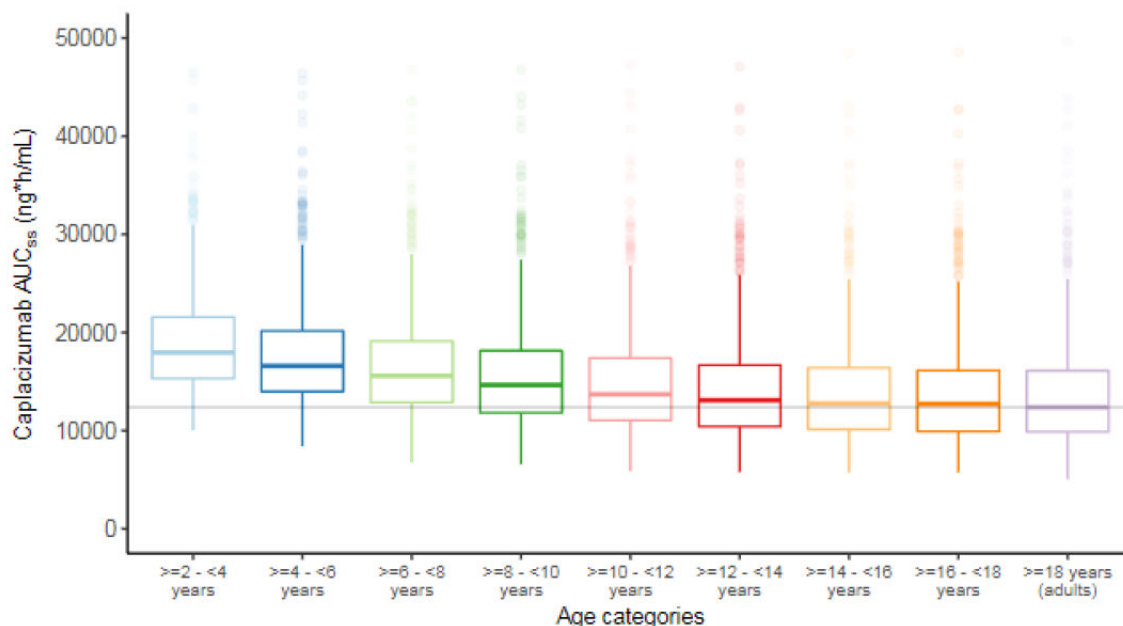
W oparciu o przedstawione wyniki symulacji zalecaną dawką:

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

Ze względu na fakt, że przebieg aTTP nie różni się znacząco pomiędzy populacją dorosłych a populacją dzieci i młodzieży oraz w obliczu braku badań klinicznych w populacji pediatrycznej, wyniki modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego okazały się wystarczające do poszerzenia przez EMA rejestracji produktu leczniczego Cablivi® o populację dzieci i młodzieży w wieku ≥12 lat o masie ciała minimum 40 kg [60].

⁵ Skalowanie allometryczne pozwala na przeniesienie wyników badań z jednej grupy na inną z wykorzystaniem proporcjonalności w odniesieniu do masy ciała i/lub budowy ciała [59].

Wykres 15.
Zależność AUC dla KPL od wieku pacjentów przy zastosowaniu stałej dawki KPL

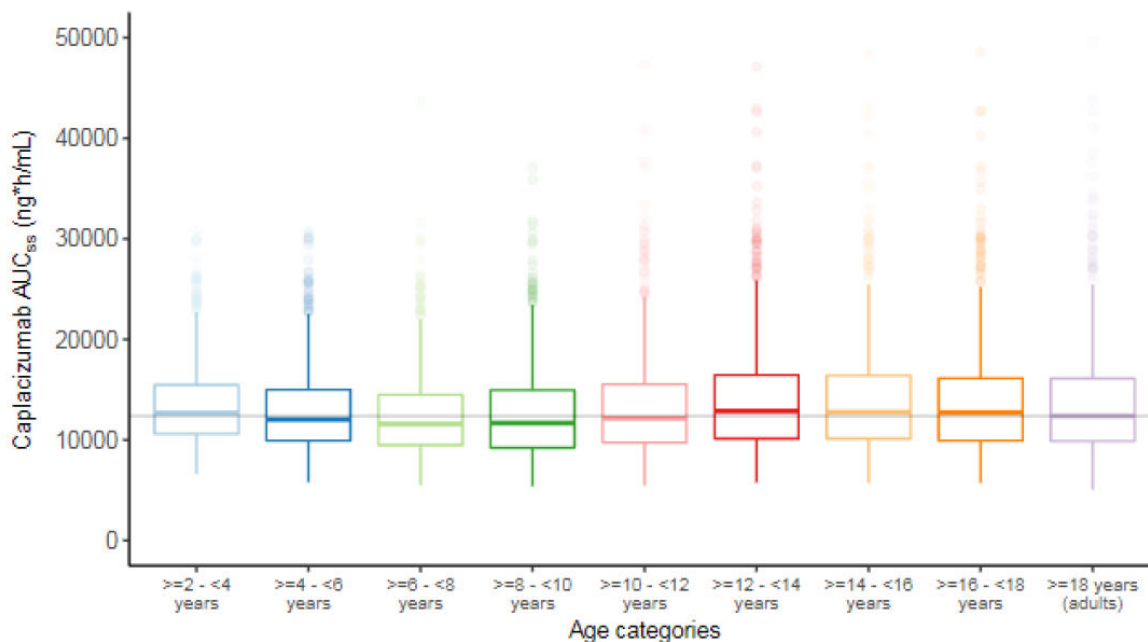


Źródło: raport EMA 2020. AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*); IQR – rozstęp kwartylny (ang. *inter-quartile range*).

Założenia: KPL stosowany codziennie w dawce 10 mg przez 40 dni, w tym pierwsze podanie KPL dożylnie, a kolejne podskórne; PEX przeprowadzane przez pierwsze 7 dni (1 godz. dziennie).

Pozioma kolorowa linia oznacza medianę AUC w danej grupie wiekowej, kwadraty oznaczają 25. i 75. percentyl, a wąsy najwyższą i najniższą wartość (nie większą niż 1,5 x IQR). Pozioma szara linia oznacza medianę AUC w populacji dorosłych.

Wykres 16.
Zależność AUC dla KPL od wieku pacjentów przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała

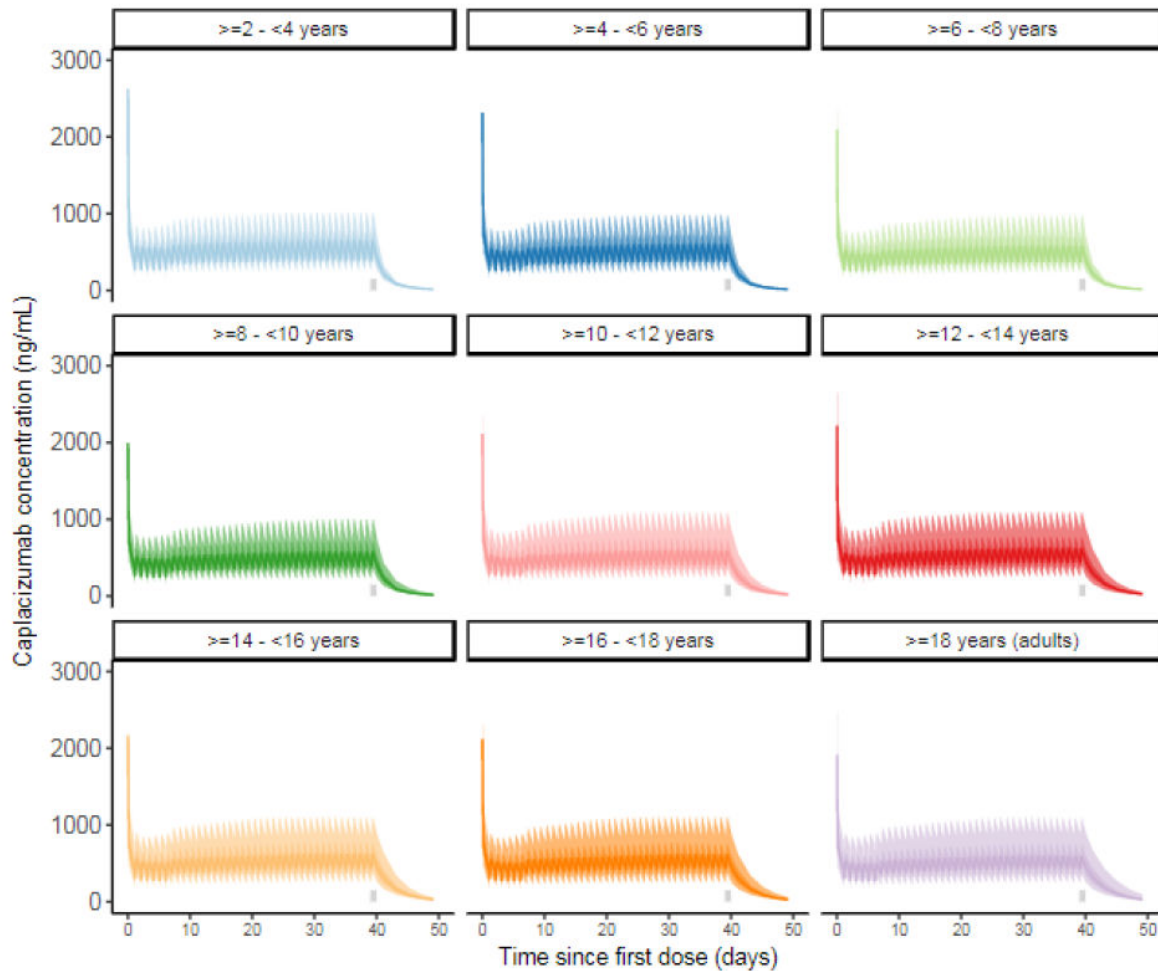


Źródło: raport EMA 2020. AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*); IQR – rozstęp kwartylny (ang. *inter-quartile range*).

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

Pozioma kolorowa linia oznacza medianę AUC w danej grupie wiekowej, kwadraty oznaczają 25. i 75. percentyl, a wąsy najwyższą i najniższą wartość (nie większą niż 1,5 x IQR). Pozioma szara linia oznacza medianę AUC w populacji dorosłych.

Wykres 17.
Stężenie KPL w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała



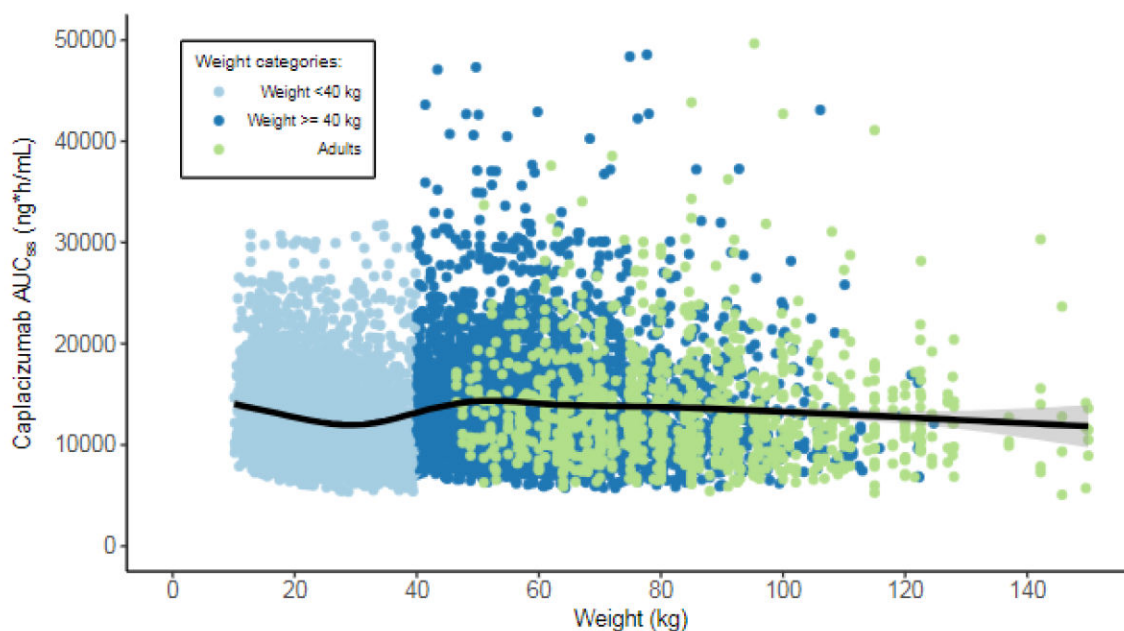
Źródło: raport EMA 2020. AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*).

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

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

Wykres 18.

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

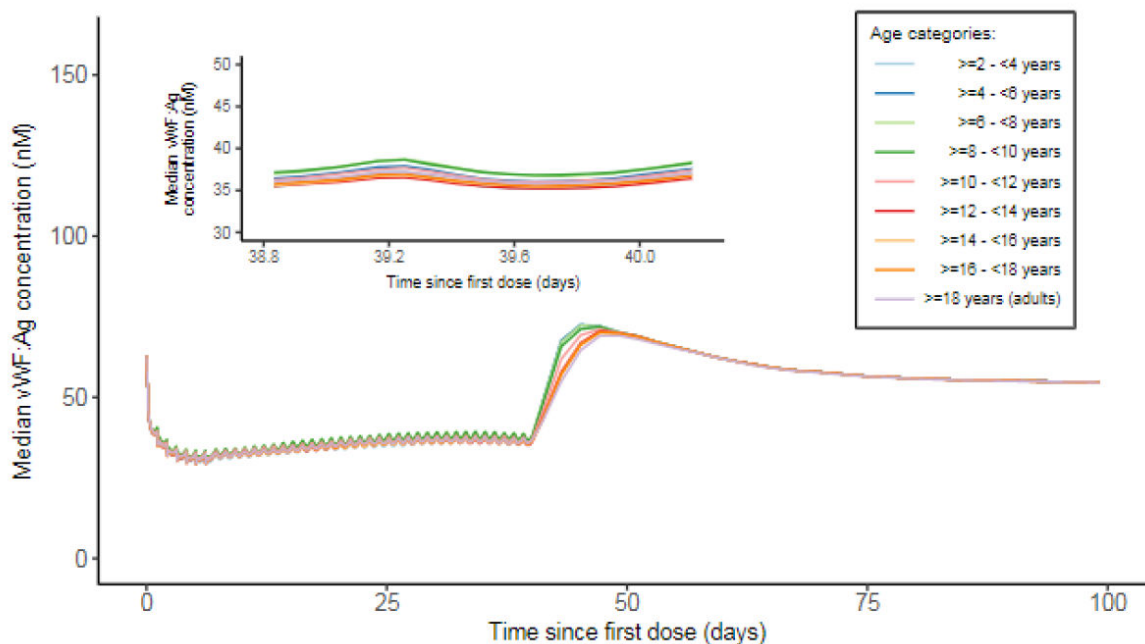
Źródło: raport EMA 2020. AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*).

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

Czarnym kolorem oznaczono linię trendu.

Wykres 19.

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



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

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

Tabela 32.

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

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

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

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

5. Wnioski i podsumowanie wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Leczenie epizodu aTTP powinno opierać się na trzech osiach patofizjologicznych:

1. zahamowaniu powstawania przeciwciał anti-ADAMTS13,
2. usuwaniu obecnych przeciwciał anti-ADAMTS13 i uzupełnianiu ADAMTS13,
3. zablokowaniu tworzenia mikrozakrzepów prowadzących do niedokrwienych uszkodzeń narządów.

Terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*) stanowią zabiegi wymiany osocza (plazmafereza) i leczenie immunosupresyjne, które stanowią odpowiedź tylko na pierwsze dwa spośród wskazanych wyżej punktów. Z kolei terapia kaplacyzumabem odpowiada na potrzeby opisane w pkt. 3.

ROLA I MIEJSCE KAPLACYZUMABU W TERAPII W TRAKCIE EPIZODU aTTP

Obecna w trakcie epizodu aTTP interakcja czynnika von Willebranda z płytkami krwi powoduje tworzenie mikrozakrzepów, które prowadząc do niedokrwienia tkanek i narządów mogą nieść za sobą bardzo poważne konsekwencje, a nawet stanowić zagrożenie życia. Główną rolą terapii kaplacyzumabem jest szybkie opanowanie epizodu aTTP poprzez hamowanie wiązania się czynnika von Willebranda z płytkami krwi, a tym samym osiągnięcie szybkiej normalizacji liczby płytek krwi [52].

Najwyższą skuteczność terapii KPL + SoC obserwowano w odniesieniu do punktów końcowych związanych z początkową ostrą fazą epizodu aTTP, w tym:

- skrócenie czasu do normalizacji liczby płytek krwi,
- skrócenie czasu stosowania i liczby zabiegów plazmaferezy,
- skrócenie czasu hospitalizacji,
- niskie odsetki pacjentów z chorobą oporną,
- niskie odsetki zgonów.

Terapia kaplacyzumabem poprzez swój mechanizm działania nie wpływa na wystąpienie kolejnego epizodu aTTP, które jest trudne do przewidzenia i indywidualne dla każdego z chorych, mogąc pojawić się w dowolnym momencie od poprzedniego epizodu choroby.

Nawrót aTTP często dotyczy pacjentów, u których poziom aktywności ADAMTS13 jest na niskim poziomie pomimo ustąpienia objawów i wskazuje na utrzymującą się chorobę immunologiczną. W celu wyleczenia choroby podstawowej należy zastosować leczenie immunosupresyjne, a to z kolei ma powolny początek działania i nie chroni przed zagrożeniem związanym z początkową ostrą fazą epizodu aTTP.

Ze względu na fakt, że mechanizm działania kaplacyzumabu polega na wiązaniu się z czynnikiem von Willebranda, odpowiedzialnym za proces krzepnięcia krwi i hemostazy, w trakcie terapii u pacjentów mogą występować krwawienia [52]. Większość z nich ma jednak charakter łagodny.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ

1. W ramach przeanalizowanych badań efektywności rzeczywistej terapię kaplacyzumabem otrzymało ponad 2200 pacjentów z epizodem aTTP. Uzyskane wyniki potwierdzają efekty terapeutyczne odnotowywane w ramach randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy HERCULES (opisany w AKL [1]).
2. Chorzy, którzy otrzymali kaplacyzumab, szybciej uzyskiwali normalizację liczby płytek krwi niż w przypadku samej terapii standardowej, na którą składały się plazmaferezy i leczenie immunosupresyjne.
3. Badania obserwacyjne potwierdzają też, że kluczowy jest czas do podania kaplacyzumabu – im szybszy tym lepsze rokowanie pacjentów i szybsza odpowiedź na leczenie. Niemniej jednak terapia kaplacyzumabem była skuteczna i bezpieczna także u pacjentów, u których rozpoczęcie leczenia było opóźnione lub występował u nich epizod aTTP oporny na wcześniejsze leczenie.
4. U zdecydowanej większości chorych leczonych kaplacyzumabem pojawiała się odpowiedź na leczenie definiowana jako czas do normalizacji poziomu płytek krwi (>93% pacjentów).
5. Odsetki pacjentów leczonych kaplacyzumabem, u których wystąpiło zaostrzenie choroby ≤ 30 dni od zakończenia plazmaferez były niskie (średnia: 5%) i spójne z wcześniej raportowanymi wartościami opisywanymi w badaniu HERCULES (4%).
6. Nie odnotowano różnic pomiędzy terapią kaplacyzumabem a samym leczeniem standardowym w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wystąpił kolejny epizod aTTP, niemniej jednak rolę kaplacyzumabu nie jest zapobiegać nawrotom choroby, a szybko przeciwdziałać negatywnym skutkom powikłań epizodu aTTP jakim są uszkodzenia narządowe wywołane mikrozakrzepami.
7. Oporność na terapię pojawiała się rzadziej u chorych leczonych kaplacyzumabem w porównaniu z samą terapią standardową.
8. Zgony z powodu aTTP wśród pacjentów leczonych kaplacyzumabem były rzadkie (średnia: 2%), a w części przypadków dotyczyły chorych w ciężkim stanie, z chorobą oporną lub u których leczenie kaplacyzumabem rozpoczęto zbyt późno.
9. Pacjenci z ostrym uszkodzeniem nerek lub objawami neurologicznymi spowodowanymi epizodem aTTP uzyskali poprawę po terapii kaplacyzumabem.
10. Terapia kaplacyzumabem prowadziła do skrócenia czasu hospitalizacji pacjentów, a także czasu trwania leczenia plazmaferezami oraz zmniejszenia liczby zabiegów plazmaferezy.
11. Bezpieczeństwo terapii kaplacyzumabem było spójne z obserwowanym w badaniu klinicznym HERCULES. Najczęściej raportowano łagodne krwawienia, co jest też spójne z mechanizmem działania leku. W badaniach obserwacyjnych nie pojawiły się inne zdarzenia niepożądane nieodnotowane w badaniu rejestracyjnym.
12. Dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii KPL wśród dzieci i młodzieży są ograniczone i obejmują głównie opisy przypadków. Odnaleziono 11 publikacji zawierających

17 opisów przypadków, spośród których 7 dotyczyło pacjentów z oporną aTTP, w których leczenie KPL rozpoczęto późno. Dodatkowo w jednym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Dutt 2020 spośród 85 pacjentów z aTTP leczonych KPL + SoC 4 chorych było w wieku <18 lat, w tym u 2 pacjentów czas od rozpoczęcia PEX do 1. dawki KPL wynosił 7 oraz 8 dni.

Tabela 33.
Podsumowanie wyników skuteczności KPL + SoC w terapii epizodu aTTP – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy		Badanie HERCULES		Badanie POST-HERCULES		Badania rzeczywistej praktyki klinicznej	
		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC	SoC
Czas do normalizacji liczby płytek krwi od diagnozy aTTP / rozpoczęcia plazmaferezy (mediana)		bd	bd	5–7 dni	10 dni	3–13 dni	4–16 dni
Czas do normalizacji liczby płytek krwi od rozpoczęcia KPL/PLC (mediana)		2,69 dnia	2,88 dnia	bd	bd	3–5 dni	nd
Odpowiedź na leczenie (% pacjentów)		bd	bd	100%	67%	93–100%	92–100%
Powikłania aTTP	Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	56%	bd
	Normalizacja objawów neurologicznych (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	61%	bd
	Czas do normalizacji stężenia LDH (mediana)	1,79 dnia	2,77 dnia	bd	bd	3 dni	bd

Tabela 34.
Podsumowanie wyników skuteczności KPL + SoC w terapii epizodu aTTP – przebieg epizodu aTTP

Punkt końcowy		Badanie HERCULES		Badanie POST-HERCULES		Badania rzeczywistej praktyki klinicznej	
		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC	SoC
Zaostrzenie ≤30 dni od zakończenia plazmaferez (% pacjentów)		4%	38%	bd	bd	5% (0–44%)	29% (8–44%)
Nawrót >30 dni od zakończenia plazmaferez (% pacjentów)		8%	0%	bd	bd	4% (0–50%)	24% (2–62%)
Zaostrzenie lub nawrót (% pacjentów)		12%	38%	15%	28%	8% (4–40%)	23% (8–60%)
Oporna aTTP (% pacjentów)		0%	4%	bd	bd	0–7%*	9–25%
Zgon z powodu aTTP (% pacjentów)		1%	4%	0%	<1%	2% (0–9%)	7% (0–15%)

* Odsetek pacjentów z oporną aTTP wynosił 30% w badaniu Logothetis 2021 o niewielkiej liczebności (N = 10), a w badaniu Jones 2023 – wynosił 47%. Dla pozostałych badań odsetek ten wynosił 0–7%.

Tabela 35.
Podsumowanie wyników skuteczności KPL + SoC w terapii epizodu aTTP – złożone punkty końcowe

Złożony punkt końcowy (% pacjentów)	Badanie HERCULES		Badanie POST-HERCULES		Badania rzeczywistej praktyki klinicznej	
	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC	SoC
Zgon związany z aTTP, zaostrzenie ≤30 dni po zakończeniu plazmaferez lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	12%	49%	bd	bd	bd	bd
Zgon związany z aTTP, ponowny epizod aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	bd	bd	8%	38%	bd	bd
Zgon związany z aTTP i/lub oporna aTTP	bd	bd	bd	bd	2%	12%
Zgon w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP i/lub oporna aTTP	bd	bd	bd	bd	2%	14%

Tabela 36.
Podsumowanie wyników skuteczności KPL + SoC w terapii epizodu aTTP – punkty końcowe związane z powikłaniami, plazmaferezami i hospitalizacjami

Punkt końcowy		Badanie HERCULES		Badanie POST-HERCULES		Badania rzeczywistej praktyki klinicznej	
		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC	SoC
Powikłania aTTP (% pacjentów)	Terapia nerkozastępcza	bd	bd	bd	bd	0%	18%
Plazmaferezy (mediana)	Liczba zabiegów	bd	bd	bd	bd	5–13 zabiegów	6–19,5 zabiegów
	Liczba dni stosowania	5 dni	7 dni	5 dni	5,5 dni	5–12 dni	9-22 dni
Hospitalizacja (mediana)	Liczba dni hospitalizacji	9 dni	12 dni	7 dni	10 dni	8–20 dni	9,5–23,5 dnia
	Liczba dni na oddziale intensywnej terapii	3 dni	5 dni	3 dni	2 dni	2–13 dni	2–4 dni

6. Bibliografia

2. Agosti P, De Leo P, Capecchi M, Ferrari B, Mancini I, Gattillo S, Trisolini SM, Rinaldi E, Podda GM, Prezioso L, Salutari P, Facchini L, Caramazza D, Tolomelli G, Artoni A, i in. (2023) Caplacizumab use for immune thrombotic thrombocytopenic purpura: the Milan thrombotic thrombocytopenic purpura registry. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 7(6):102185.
3. Agosti P, De Leo P, Capecchi M. (2022) Caplacizumab for the management of acute immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: real world data from the Milan TTP Registry (PB0290). *ISTH Congress Abstracts*.
4. Al Rasheed M, Alsayegh F, AaL Yaseen H, Marashi M, Osman H, Al-Khabori M, Al-Hashami S, Taha R, Al Saeed H, Sallam M, AlGahtani F, Almohareb F, Qari M, Salama H, Malhan H, i in. (2023) PB0334 Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Landscaping in Gulf Countries: A Real-World Evidence Study (ATHENA Study). International Society on Thrombosis and Haemostasis.
5. Albanell-Fernández M, Monge-Escartín I, Carcelero-San Martín E, Riu Viladoms G, Ruiz-Boy S, Lozano M, Soy D, Moreno-Castaño AB, Diaz-Ricart M, Cid J. (2023) Real-world data of the use and experience of caplacizumab for the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Case series. *Transfusion and Apheresis Science* 62(3):103722.
6. Carniato F, Lescroart M, Zafrani L, Azoulay E, Veyradier A, Coppo P, Mariotte E. (2022) Renal prognosis of elderly TTP patients on caplacizumab therapy (the Repeto-capla study). *Annals of Intensive Care* 12 (1)(54):48.
7. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, Poullin P, Provôt F, Martis N, Presne C, Moranne O, Benainous R, Dossier A, Seguin A, Hié M, i in. (2020) A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 137(6):733–742.
8. Coppo P, Bubenheim M, Benhamou Y, Voelker LA, Brinkkoetter PT, Kühne L, Knoebl PN, Mingot ME, Pascual Izquierdo MC, De La Rubia J, Del Rio Garma J, Chaturvedi S, Masias C, Mazepa M, Zheng XL, i in. (2023) Caplacizumab Frontline Added to Therapeutic Plasma Exchange and Immunosuppression Prevents Unfavorable Outcomes in Immune-Mediated TTP: An International Real-World Study of the TTP-IWG (The Capla 500 Project). *Blood* 142(Supplement 1):2636–2636.
9. de Oliveira Boechat T, de Holanda Farias JS, Ribeiro EFO, de Andrade MLL. (2023) Brazilian experience with caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: outcomes of the expanded access program. *Ann Hematol* 102(6):1581–1588.
10. Delgado Pinos VE, Lanchos Lavilla P, Moreno Carbonell M, Pérez Corral A, Pascual Izquierdo C. (2023) A Real-World Analysis of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Comparing Clinical Outcomes of Conventional Treatment Vs Addition of Caplacizumab, a Single-Center Experience. *Blood* 142(Supplement 1):2634–2634.
11. Di Palo M, Carafa M, Itto E, Nannola O, Sacco M. (2022) Real world data on caplacizumab: our ongoing experience. XXVII Congresso Nazionale della Società Scientifica FADOI, 21-23 maggio 2022. *Italian Journal of Medicine* 16(1):39.
12. Dierickx D, Connerotte T, Dallemagne J, De Becker A, Moors I, Snauwaert S, Sonet A, Theunissen K, Breems D, De Prijck B, Jaspers A, Lambert C, Heyrman B, Hautekiet, Lyna S, i in. (2023) P1608 Real-world insights on the management of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) with caplacizumab in Belgium. European Haematology Association Congress Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386055/daan.dierickx.real-world.insights.on.the.management.of.immune-mediated.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dcaplacizumab> (22.11.2023).
13. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs MJ, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, Crowley MP, Desborough MJR, Eyre TA, Gooding R, Grainger J, Hanley JP, Haughton J, Hermans J, Hill QA, i in. (2020) Real-World Evidence of Caplacizumab Use in the Management of Acute TTP. *Blood* 1(137):1731–1740.
14. Gavriilaki E, Nikolousis E, Koravou E-E, Dimou-Besikli S, Kartsios C, Papakonstantinou A, Mpanti A, Pontikoglou C, Kalpadaki C, Bitsani A, Tassi I, Touloumenidou T, Chatziconstantinou T, Papathanasiou M, Syrigou A, i in. (2023) Caplacizumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura: real-world multicenter data. *Front. Med.* 10:1226114.
15. Gavriilaki E, Koravou E, Besikli S. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Comparative Real-world Multicenter Study (PB0302). *ISTH Congress Abstracts*.

16. Gómez-Seguí I, Francés Aracil E, Mingot-Castellano ME, Vara Pampliega M, Goterris Vicedo R, García Candel F, Pascual Izquierdo C, del Río Garma J, Guerra Domínguez L, Vicuña Andrés I, García-Arroba Peinado J, Zalba Marcos S, Vidan Estévez JM, González Arias E, Campuzano Saavedra V, i in. (2023) Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: Results from the Spanish TTP Registry (REPTT). *Br J Haematol*bjh.19109.
17. Gómez Seguí I, Sopena Pell-Ilderton C, Cid J, Lozano M, Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo MC, Gonzalez del Castillo LM, Vidan Estevez JM, Garcia-Candel F, Jiménez Balarezo M, Valcarcel D, Cuellar Perez-Avila C, Aguirre Arrizabalaga MA, Avila Idrovo LF, Moreno Jimenez MG, i in. (2023) Caplacizumab Treatment in Elderly Patients with iTTP: Updated Experience from the Spanish TTP Registry. *Blood* 142(Supplement 1):5429–5429.
18. de la Rubia J, Gómez-Seguí I, Cid J, Valcárcel D, Goterris R, Fernández-Zarzosos M, Castellano M, Izquierdo C, Hernández A, Nieto J, Idrovo L, Coronel M, Hernández. (2023) P1609 Caplacizumab therapy in older patients (≥60 years) with immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP). Results of the Spanish TTP registry. European Haematology Association Congress Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023congress/386056/javier.de.la.rubia.caplacizumab.therapy.in.older.patients.2860.years29.with.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dcaplacizumab> (22.11.2023).
19. Izquierdo CP, Mingot-Castellano ME, Fuentes AEK, García-Arroba Peinado J, Cid J, Jimenez MM, Valcarcel D, Gómez-Seguí I, de la Rubia J, Martin P, Goterris R, Hernández L, Tallón I, Varea S, Fernández M, i in. (2022) Real-world effectiveness of caplacizumab vs the standard of care in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Advances* 6(24):6219–6227.
20. Garcia-Garcia I, Jiménez M, Valcárcel D, Mingot-Castellano ME, Pascual Izquierdo MC, Viejo A, Lozano M, Goterris R, Martínez Nieto J, Oliva A, Gómez-Seguí I, Hernandez L, Zalba S, Campuzano V, Martínez Y, i in. (2020) Caplacizumab As New Paradigm-Changing Therapy for Patients with Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP): Real-World Data from TTP Spanish Registry. *Blood* 136 (1):20–21.
21. Jimenez MM, Bobillo S, Pérez A, Arenas P, Cabirta A, Catala E, Rodriguez Y, Martin L, Serna A, Bosch F, Valcárcel D. (2020) Real-World Data with the Use of Caplacizumab in the Treatment of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP). *Blood* 136:14–16.
22. Jiménez M, Bobillo S, Pons V, Sánchez C, Pérez A, Molero A, Miranda N, Sánchez Á, Tabares E, Bosch F, Valcárcel D. (2022) Real-world data with the use of caplacizumab in the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A single-center with homogeneous treatment experience. *Transfusion* 62(11):2363–2369.
23. Jones J, Kaplan, A, Chibisov I, Novelli E, Sevcik J, Bergamasco C, Then J, Kiss J. (2023) P-76 Initial US tertiary health care system experience using caplacizumab in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Clinical Apheresis* 38:355–356.
24. Kühne L, Knoebl P, Eller K, Pabinger I, Brinkkoetter PT, Voelker LA. (2023) Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Therapeutic Plasma Exchange: Analysis of Efficacy and Safety Data. *Blood* 142(Supplement 1):4001–4001.
25. Logothetis CN, Patel A, Eatrides J, Jaglal M, Haider M, Visweshwar N, Laber DA. (2021) Post Approval Experience with Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at a Single Institution. *J Clin Med* 10(15):3418.
26. Logothetis CN, Patel A, Laber DA. (2021) EP1136 Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-institution experience. *HemaSphere* 5(S2):544–545.
27. Maia M, Laredo F, Roberts A, Marques A, Okada H, Schilsky S, Lucia J, Arnaud A. (2023) P-1 Improved outcomes in early versus delayed caplacizumab use in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura – an analysis of a large US hospital administrative database. *Journal of Clinical Apheresis* 38:298–299.
28. Mingot ME, Pascual CI, Garcia-Candel F, Martínez Nieto J, García-Arroba Peinado J, De La Rubia J, Gomez Segui I, Paciolo Coronel ML, Valcárcel D, Jiménez Balarezo M, Cid J, Lozano M, Garcia Gala JM, Angos Vazquez S, Vara M, i in. (2023) Effect of Caplacizumab in the Recovery of ADAMTS13 Level in Patients with Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Analysis from the Spanish Registry (REPTT). *Blood* 142(Supplement 1):5394–5394.
29. Prasannan N, Thomas M, Stubbs MJ, Westwood J-P, de Groot R, Singh D, Scully M. (2023) Delayed normalisation of ADAMTS13 activity in acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the caplacizumab era. *Blood* blood.2022018847.
30. Réti M, Sinkovits G, Várkonyi A, Király Á, Farkas Z, Bogsch L, Icleanu A-A, Masszi T, Vályi-Nagy I, Prohászka Z, Reményi PP. (2023) Caplacizumab Therapy in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 142(Supplement 1):5436–5436.
31. Saito K, Sakai K, Kubo M, Azumi H, Hamamura A, Ochi S, Kobayashi S, Yagi H, Matsumoto M. (2023) Persistent ADAMTS13 Inhibitor May Lead to Delayed ADAMTS13 Recovery in Japanese Patients with Caplacizumab-Treated Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 142(Supplement 1):695–695.

32. Tomasino R, Napolitano M, Schiralli F, Zora E, Bonura F, Ciaccio M. (2022) Role of new laboratory parameters in the management of acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura patients treated with caplacizumab and anti-CD20. 54, Congresso Nazionale SIBioC - Riassunti Poster. *Biochimica Clinica* 46(SS2):107.
33. Tse B, Buchholz M, Pavenski K. (2023) Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura with caplacizumab: a Canadian, single-centre, real-world experience. *Platelets* 34(1):2157807.
34. Vataire AL, Duvivier A, Karam P, Coppo P. (2022) POSA5 Comparison of Healthcare Resource Utilization Among Hospitalized Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated with or without Caplacizumab: A French Hospital Database (PMSI) Analysis. *Value in Health* 25(1):S18.
35. Vataire AL, Nevoret C, Bouée S, Duvivier A, Coppo P. (2022) POSB4 Effectiveness of Caplacizumab on Reducing Acute Mortality in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Results from a French National Registry (CNR-MAT). *Value in Health* 25(1):S25.
36. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, Mühlfeld A, Schreiber A, Gaedeke J, Tölle M, Jabs WJ, Özcan F, Markau S, Girndt M, Bauer F, i in. (2020) Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 4(13):3085–3092.
37. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, Mühlfeld A, Schreiber A, Gaedeke J, Tölle M, Jabs WJ, Özcan F, Markau S, Girndt M, Bauer F, i in. (2020) ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv* 4(13):3093–3101.
38. Völker LA, Kaufeld J, Balduin G, Merkel L, Kühne L, Eichenauer DA, Osterholt T, Hägele H, Kann M, Grundmann F, Kolbrink B, Schulte K, Gäckler A, Kribben A, Boss K, i in. (2022) Impact of first-line use of caplacizumab on treatment outcomes in immune thrombotic thrombocytopenic purpura (article in press). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 0(0):
39. Kuehne L, Kaufeld J, Menne J. (2020) Retrospective analysis of the efficiency of caplacizumab in the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Results from the react-2020 study group (PO0054). *Journal of the American Society of Nephrology* 31:76.
40. Volker L, Kaufeld J, Kuehne L. (2022) Impact of First-Line Use of Caplacizumab on Treatment Outcomes in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: News From the REACT-2020 Cohort (TH-PO506). *American Society of Nephrology Kidney Week 2022*.
41. Bhoopalan SV, Hankins J, George J, Ryder A, Onder AM, Puri L. (2019) Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood & Cancer* 66(7):e27737.
42. Boudali J, Hallak B, Haeck M, Sellier-Leclerc A-L, Ulrich M, Coppo P, Tellier S, Provôt F. (2022) Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood treated by caplacizumab, about 3 cases. *J Nephrol* 35(2):653–656.
43. Graciaa S, Sidonio R, Zerra P, Rollins M, Briones M, Chonat S. (2023) Use of caplacizumab in pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura patients. *Pediatric Blood and Cancer* 70:Supplement 3.
44. Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, Kempf C, Bufler P, Müller D. (2019) Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol* 34(9):1625–1628.
45. Kamath D, Vissa M, Matsunaga A. (2023) 331 Caplacizumab in pediatric acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood and Cancer* 70:S140.
46. Karas M, Joseph AM, Ahmad O, Cardenas JM. (2023) Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the Presence of a Urinary Tract Infection: A Rare Pediatric Case. *Cureus*.
47. Kirpalani A, Garabon J, Amos K, Patel S, Sharma A, Ganesan S, Barton M, Cacciotti C, Leppington S, Bakovic L, Huang S, Knauer M, Tole S. (2022) Thrombotic thrombocytopenic purpura temporally associated with BNT162b2 vaccination in an adolescent successfully treated with caplacizumab. *British Journal of Haematology* 196:e13.
48. Nagel MB, Ryder A, Lobbins M, Bhatt N. (2021) Refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura treated with caplacizumab in a pediatric patient with systemic lupus erythematosus. *Pediatric Blood & Cancer* 68(1):e28534.
49. Tran TB, Boyce J, Mitchell H, Speaks J, Arnall JR. (2023) Real-world Experience of Caplacizumab for Adolescents in the First-line Setting: Case Reports. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 45(8):e1031–e1034.
50. Tripiciano C, Zangari P, Montanari M, Leone G, Massella L, Garaboldi L, Massoud M, Lancellotti S, Strocchio L, Manno EC, Palma P, Corsetti T, Luciani M. (2021) Case Report: Two Cases of Pediatric Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated With Combined Therapy. *Front. Pediatr.* 9:743206.
51. Veltroni M, Pegoraro F, Scappini B, Brugnolo F, Allegro E, Ermini S, Tondo A, Fotzi I, Bambi F, Favre C. (2022) Off-label caplacizumab as add-on therapy in a 9-year-old boy with refractory aTTP. *Ann Hematol* 101(6):1369–1371.
52. EMA. (2022) ChPL Cablivi (kaplacyzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_pl.pdf.
53. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK, HERCULES Investigators. (2019) Caplacizumab

- Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (HERCULES). *N. Engl. J. Med.* 380(4):335–346.
54. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* n/a(n/a):
 55. Górska-Kosicka M, Windyga J. (2017) Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Hematologia* 8(1):12–19.
 56. Wiśniewska B. (2018) Terapeutyczna plazmafereza w praktyce klinicznej. *Hematologia* 9(4):306–317.
 57. EMA. (2020) Assessment report. Cablivi. International non-proprietary name: caplacizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004426/II/0021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 58. Sargentini L, Hansson E, Bergstrand M, Callewaert F, Sousa R. (2019) Caplacizumab model-based dosing recommendations in pediatric patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *HemaSphere* 3(S1):1007.
 59. Polak S, Wiśniewska B. (2009) Modelowanie komputerowe w badaniach nad lekiem – projektowanie i poszukiwanie cząstki aktywnej, ocena właściwości fizykochemicznych oraz aktywności biologicznej. 65(3): 214-223. Farm Pol Dostęp: https://www.ptfarm.pl/download/?file=File%2FFP%2F3_2009%2F12++modelowanie+komputerowe.pdf.
 60. EMA. (2020) ChPL Cablivi (kaplacyzumab) 10 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_pl.pdf.
 61. Medycyna Praktyczna. Badania biochemiczne, hematologiczne i koagulologiczne. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.V.27.1>. (21.8.2020).

7. Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Lista publikacji do badań obserwacyjnych dotyczących stosowania KPL + SoC w trakcie epizodu aTTP włączonych do analizy klinicznej.....	6
Tabela 2.	Lista publikacji dotyczących opisów przypadków pacjentów pediatrycznych leczonych KPL + SoC w trakcie epizodu aTTP.....	7
Tabela 3.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi od momentu diagnozy aTTP, przyjęcia do szpitala lub rozpoczęcia PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	16
Tabela 4.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi od momentu rozpoczęcia terapii KPL dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	18
Tabela 5.	Czas do uzyskania klinicznej remisji choroby dla KPL + SoC.....	20
Tabela 6.	Odpowiedź na leczenie dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach włączonych do raportu.....	21
Tabela 7.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	22
Tabela 8.	Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	26
Tabela 9.	Złożone punkty końcowe dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	29
Tabela 10.	Powikłania aTTP dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Carniato 2022.....	30
Tabela 11.	Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy i normalizacja objawów neurologicznych dla KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020.....	30
Tabela 12.	Czas do normalizacji stężenia LDH dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Logothetis 2021.....	30
Tabela 13.	Liczba przeprowadzonych PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	32
Tabela 14.	Liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	34
Tabela 15.	Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	37
Tabela 16.	Zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	40
Tabela 17.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019.....	43
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Bhoopalan 2019.....	43
Tabela 19.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie pierwszego epizodu aTTP.....	44
Tabela 20.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP.....	46
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP.....	46
Tabela 22.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020.....	48
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane (AE) u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Nagel 2020.....	48
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane (AE) raportowane w publikacji Boudali 2022.....	50
Tabela 25.	Punkty końcowe raportowane w publikacji Tran 2023.....	53
Tabela 26.	Skuteczność terapii z zastosowaniem KPL oceniana w publikacji Tripiciano 2021.....	54
Tabela 27.	Bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem KPL oceniane w publikacji Tripiciano 2021.....	55
Tabela 28.	Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Karas 2023.....	58

Tabela 29.	Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała.....	63
Tabela 30.	Podsumowanie wyników skuteczności KPL + SoC w terapii epizodu aTTP – odpowiedź na leczenie.....	66
Tabela 31.	Podsumowanie wyników skuteczności KPL + SoC w terapii epizodu aTTP – przebieg epizodu aTTP.....	66
Tabela 32.	Podsumowanie wyników skuteczności KPL + SoC w terapii epizodu aTTP – złożone punkty końcowe.....	67
Tabela 33.	Podsumowanie wyników skuteczności KPL + SoC w terapii epizodu aTTP – punkty końcowe związane z powikłaniami, plazmaferezami i hospitalizacjami.....	67
Tabela 33.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 1.....	75
Tabela 34.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 2.....	78
Tabela 35.	Charakterystyka i wyniki badań efektywności rzeczywistej – część 3.....	81
Tabela 36.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 4.....	84
Tabela 37.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 5.....	87
Tabela 38.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 6.....	89
Tabela 39.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 7.....	91
Tabela 40.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 8.....	93
Tabela 39.	Charakterystyka pacjentów w wieku <18 lat z badania Dutt 2020.....	96
Tabela 40.	Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL – część 1.....	97
Tabela 41.	Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL – część 2.....	99
Tabela 42.	Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL – część 3.....	101
Tabela 43.	Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL – część 4.....	104
Tabela 44.	Ocena wiarygodności wg skali JBI włączonych opisów przypadków.....	108
Tabela 48.	Porównanie definicji wybranych punktów końcowych w badaniach efektywności rzeczywistej oraz badaniu HERCULES/POST-HERCULES.....	109
Tabela 49.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach włączonych do raportu.....	110
Tabela 50.	Szczegółowe krwawienia dla porównania KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach Agosti 2023, Albanell-Fernández 2023, Coppo 2020, Izquierdo 2022 i Tse 2023.....	111
Tabela 51.	Zdarzenia niepożądane dla KPL + SoC (N = 85) w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020.....	113
Tabela 49.	Ocena wiarygodności wg skali NICE badania nierandomizowanego.....	114
Tabela 50.	Ocena wiarygodności wg skali JBI opisu przypadku.....	114

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Metodyka badań efektywności rzeczywistej włączonych do raportu [2–40].....	9
Rysunek 2.	Populacja i interwencja w badaniach efektywności rzeczywistej włączonych do raportu [2–40].....	11
Rysunek 3.	Porównanie czasu do rozpoczęcia leczenia KPL w zależności od linii leczenia w badaniach Izquierdo 2022, Tse 2023, Volker 2020, Volker 2022.....	12
Rysunek 4.	Oceniane punkty końcowe oraz ich znaczenie w terapii epizodu aTTP.....	14

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisaney w publikacji Bhoopalan 2019.....	43
Wykres 2.	Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisaney w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie pierwszego epizodu aTTP.....	44
Wykres 3.	Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisaney w publikacji Kaczmarek 2019 w trakcie drugiego epizodu aTTP.....	45
Wykres 4.	Przebieg leczenia i poziom liczby płytek krwi u pacjentki z aTTP opisaney w publikacji Nagel 2020.....	47

Wykres 5.	Przebieg leczenia siedemnastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Boudali 2022	49
Wykres 6.	Przebieg leczenia siedemnastoletniego pacjenta z aTTP opisany w publikacji Boudali 2022	49
Wykres 7.	Przebieg leczenia dwunastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Boudali 2022	50
Wykres 8.	Przebieg leczenia czternastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Kapralami 2022	52
Wykres 9.	Przebieg leczenia pacjentów z epizodem aTTP opisany w publikacji Tran 2023	53
Wykres 10.	Przebieg leczenia szesnastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Tripiciano 2021	54
Wykres 11.	Przebieg leczenia piętnastoletniej pacjentki z aTTP opisany w publikacji Tripiciano 2021	54
Wykres 12.	Przebieg leczenia ośmioletniego pacjenta z aTTP opisany w publikacji Veltroni 2022	56
Wykres 13.	Przebieg leczenia i zmiany stężenia płytek krwi podczas hospitalizacji siedemnastoletniej pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Karas 2023.....	57
Wykres 14.	Przebieg leczenia i zmiany stężenia kreatyniny podczas hospitalizacji siedemnastoletniej pacjentki z aTTP opisanej w publikacji Karas 2023.....	57
Wykres 15.	Zależność AUC dla KPL od wieku pacjentów przy zastosowaniu stałej dawki KPL	60
Wykres 16.	Zależność AUC dla KPL od wieku pacjentów przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała	60
Wykres 17.	Stężenie KPL w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała	61
Wykres 18.	Zależność AUC dla KPL od masy ciała pacjenta przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała	62
Wykres 19.	Mediana stężenia vWF:Ag w różnych grupach wiekowych przy zastosowaniu dawki KPL dostosowanej do masy ciała	62

Aneks A. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

A.1. Badania efektywności rzeczywistej

Tabela 37.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 1.

Kryterium	Agosti 2023	Albanell-Fernández 2023	Carniato 2022	Coppo 2020	Di Palo 2022
METODYKA					
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Jednoośrodkowe, retrospektywne	Jednoośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, prospektywne	Seria przypadków
Kryteria włączenia	Pacjenci z aTTP włączeni do Milan TTP Registry i leczeni KPL pomiędzy wrześniem 2018 roku, a sierpniem 2021 roku	Pacjenci z aTTP, leczeni w hiszpańskim szpitalu klinicznym w Barcelonie pomiędzy listopadem 2012 roku, a listopadem 2022 roku. KPL podawano pacjentom od stycznia 2020 roku, początkowo 4 pacjentów otrzymało KPL na zasadach <i>compassionate use</i> , a od września 2021 roku na zasadach zgodnych ze szpitalnymi wytycznymi farmakoterapeutycznymi.	Pacjenci z aTTP w wieku >60 lat włączeni do rejestru CNR-MAT i leczeni w latach 2000-2021	Pacjenci z aTTP włączeni do rejestru CNR-MAT i leczeni „potrójnym schematem: KPL + PEX + ISP z GKS i RTX, od września 2018 roku	Pacjenci z aTTP leczeni na oddziale chorób wewnętrznych w szpitalu Antonio Cardarelli w Neapolu pomiędzy wrześniem 2020 roku a grudniem 2022 roku
Kryteria wykluczenia	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak

Kryterium	Agosti 2023	Albanell-Fernández 2023	Carniato 2022	Coppo 2020	Di Palo 2022			
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Wystąpienie zgonu, odpowiedź kliniczna, zaostrzenie choroby, remisja kliniczna, remisja zmiana poziomu aktywności ADAMTS-13, czas trwania epizodu, profil bezpieczeństwa	Czas do normalizacji płytek krwi, zmiana poziomu aktywności ADAMTS-13, wystąpienie oporności, wystąpienie nawrotu, liczba i czas trwania PEX, przyjęcie na oddział intensywnej terapii, czas trwania hospitalizacji, wystąpienie zgonu, profil bezpieczeństwa	Czas do normalizacji płytek krwi, wystąpienie oporności, liczba przeprowadzonych PEX, wystąpienie zgonu, profil bezpieczeństwa	Wystąpienie zgonu związanego z aTTP i/lub opornej aTTP, wystąpienie oporności, wystąpienie zgonu, zaostrzenie choroby, liczba przeprowadzonych PEX, czas trwania hospitalizacji, profil bezpieczeństwa	Czas do normalizacji płytek krwi, wystąpienie remisji, wystąpienie zgonu, liczba dni stosowania PEX, czas trwania hospitalizacji			
Kraj/rejestr	Włochy / Milan TTP Registry	Hiszpania / bd	Francja / CNR-MAT	Francja / CNR-MAT	Włochy / bd			
Sponsor	Włoskie Ministerstwo Zdrowia (<i>Bando Ricerca Corrente</i> RC2022)	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	bd	Francuskie Ministerstwo Zdrowia (<i>Projet Hospitalier de Recherche Clinique, P120118, AOM12259</i>) oraz narodowy plan dla chorób rzadkich (<i>Direction Generale de l'Offre de Soins</i>)	bd			
Ocena wiarygodności w skali NICE	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne i wielośrodkowe.	4/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne i wielośrodkowe oraz z powodu braku jasnych definicji punktów końcowych i braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny	8/8 pkt.	0/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne i wielośrodkowe, brak jasnego określenia celu badania, przyjętych kryteriów włączenia oraz wykluczenia, definicji punktów końcowych. Rekrutacja pacjentów nie została przeprowadzona w sposób konsekwentny. Wyniki przedstawiono zdawkowo i nie wyszczególniano podgrup.			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB	IVB	IVB	IIIC	IVB			
POPULACJA								
Grupa	KPL + SoC	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	KPL + SoC		
Liczebność grup	26	8	8	28	34	90	180	6

Kryterium		Agosti 2023	Albanell-Fernández 2023		Carniato 2022		Coppo 2020		Di Palo 2022
Wiek w latach: średnia (zakres)		53 (47,3–61,5) ^b	54 (44–61) ^b	50 (37–63) ^b	70 (65–75) ^b		45 (34–57) ^a	43 (30–57) ^a	bd
Płeć (% kobiet)		77%	75%	87,5%	55%		70%	70%	bd
Rasa biała (%)		92%	100%	87,5%	bd	bd	82%	83%	bd
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	58%	bd	bd	bd	bd	87%	88%	bd
	Kolejny	42%	12,5%	12,5%	bd	bd	13%	12%	bd
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)		bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Utrata z badania		nd	nd	nd	nd	nd	0%	nd	nd
INTERWENCJA									
Schemat leczenia		KPL + SoC (PEX + ISP: GKS)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS + RTX)	SoC (PEX + ISP: GKS + RTX)	KPL + SoC (PEX + ISP)	SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS + RTX)	SoC (PEX + ISP: GKS + RTX)	KPL + SoC (PEX + ISP)
Czas do rozpoczęcia leczenia KPL: mediana (zakres)	Od momentu diagnozy aTTP / przyjęcia do szpitala	bd	0,5 (0–1) ^b	bd	2 dni (1,5–7,5) ^b	nd	bd	nd	bd
	Od momentu rozpoczęcia PEX	1 dzień (0–8) ^{b,c}		bd	bd	nd	0 dni (0–4)	nd	bd
Stosowanie RTX w ramach SoC (%)		67%	100%	87,5%	100%	65%	100%	68%	bd
Okres leczenia KPL: mediana (zakres)		26 dni (18–30) ^{b,c}	21 (16–23,5) ^b	nd	30 dni (2–37) ^b	nd	33 dni (29–38)	nd	bd
Okres obserwacji: mediana (zakres)		bd	1081 dni (511–3125) ^b		165 dni (24–630)		127 dni (47–200)		bd

Kryterium	Agosti 2023	Albanell-Fernández 2023	Carniato 2022	Coppo 2020	Di Palo 2022
Uwagi	30% pacjentów otrzymało KPL ≥ 7 dni od rozpoczęcia PEX w celu leczenia zaostrzenia lub choroby opornej	U jednego pacjenta, po 5 dniach leczenia KPL uzyskano normalizację płytek krwi ale nie potwierdzono aktywności ADAMTS13, dlatego zdecydowano o podaniu KPL <i>off-label</i> w dawce 10 mg na 48 godz. przez kolejnych 18 dni co spowodowało wzrost aktywności ADAMTS13 do 65%.	Brak	Brak	Brak

CNR-MAT – francuski krajowy ośrodek referencyjny dla TMA (fr. *Centre de référence des microangiopathies thrombotiques*)

a) Mediana (25. percentyl – 75. percentyl).

b) Mediana (IQR).

c) Dane dotyczące czasu do rozpoczęcia leczenia KPL dostępne były dla 23 pacjentów, a dane dotyczące czasu leczenia KPL dla 22 pacjentów.

Tabela 38.

Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 2.

Kryterium	de Oliveira Boechat 2023	Dierickx 2023	Dutt 2020	Gavrilaki 2022	Gómez-Seguí 2023 (REPPT)
METODYKA					
Rodzaj badania	Seria przypadków	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne
Kryteria włączenia	Dorośli pacjenci z aTTP leczeni KPL w ramach EAP pomiędzy 24. lutego a 14. kwietnia 2021 roku	Dorośli pacjenci z aTTP, hospitalizowani i leczeni KPL pomiędzy 1. września 2019 roku a 15. stycznia 2022 roku	Pacjenci z aTTP włączeni do UK TTP Registry i leczeni KPL pomiędzy majem 2018 roku a styczniem 2020 roku	Pacjenci z aTTP leczeni GKS + PEX w latach 2011–2021	Pacjenci z aTTP zdiagnozowani pomiędzy kwietniem 2002 roku a grudniem 2021 roku
Kryteria wykluczenia	Brak	Brak	Brak	Brak	Wrodzona TTP, niepełne dane nt. przebiegu klinicznego, postępowania i okresu follow-up, brak pomiaru aktywności ADAMTS13 w momencie diagnozy

Kryterium	de Oliveira Boechat 2023	Dierickx 2023	Dutt 2020	Gavriilaki 2022	Gómez-Segui 2023 (REPPT)			
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Czas do normalizacji płytek krwi, kliniczna remisja choroby, zaostrzenie choroby, wystąpienie oporności, wystąpienie zgonu, liczba dni hospitalizacji, profil bezpieczeństwa	Zaostrzenie choroby, wystąpienie zgonu, liczba dni hospitalizacji, profil bezpieczeństwa	Czas do normalizacji płytek krwi, normalizacja płytek krwi, zaostrzenie lub nawrót choroby, wystąpienie zgonu, normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy, normalizacja objawów neurologicznych, liczba przeprowadzonych PEX, liczba dni hospitalizacji, profil bezpieczeństwa	Nawrót choroby, wystąpienie zgonu, liczba przeprowadzonych PEX	Normalizacja płytek krwi, zaostrzenie choroby, wystąpienie oporności, wystąpienie zgonu, liczba dni hospitalizacji, profil bezpieczeństwa			
Kraj/rejestr	Brazylia / bd	Belgia / Rejestry 13 szpitali	Wielka Brytania / UK TTP Registry	Grecja / bd	Hiszpania / TTP Spanish Registry			
Sponsor	bd	bd	bd	bd	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych			
Ocena w skali NICE	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny	5/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne, z powodu braku jasnych definicji punktów końcowych oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny	7/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku jasnych definicji punktów końcowych	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB	IVB	IIIE	IIIE	IVB			
POPULACJA								
Grupa	KPL + SoC	KPL + SoC	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	<60 r.ż.	≥60 r.ż.
Liczebność grup	5	33	85	39	16	47	48	14
Wiek w latach: średnia (zakres)	31 (18–41) ^a	bd	46 (3–82)	45 (15–93)	48 (19–75) ^a	43 (19–59) ^a	62 (60–74) ^a	
Płeć (% kobiet)	80%	64% epizodów ^d	66%	80%	bd	bd	71%	57%
Rasa biała (%)	100%	bd	67%	bd	bd	bd	bd	bd
Pierwszy	40%	64% epizodów ^d	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Kryterium		de Oliveira Boechat 2023	Dierickx 2023	Dutt 2020		Gavriilaki 2022		Gómez-Seguí 2023 (REPPT)	
Epizod aTTP (%)	Kolejny	60%	36% epizodów ^d	bd	bd	bd	bd	bd	bd
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)		bd	bd	bd	bd	19%	34%	8%	7%
Utrata z badania		nd	nd	nd		nd		nd	
INTERWENCJA									
Schemat leczenia		KPL + SoC (PEX + ISP: GKS)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS)	KPL + SoC (PEX + ISP)	SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP)	SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX ± ISP)	KPL + SoC (PEX ± ISP)
Czas do rozpoczęcia leczenia KPL: mediana (zakres)	Od momentu diagnozy aTTP / przyjęcia do szpitala	bd	<ul style="list-style-type: none"> I epizod aTTP: 2,7 dni (4,6)^{c,d} Kolejny epizod aTTP: 0,4 dni (0,7)^{c,d} 	bd	nd	4 dni (1–32)	nd	5 (0–61)	2 (0–23)
	Od momentu rozpoczęcia PEX	0 dni (0–2)	bd	2 dni (1–3) ^b	nd	bd	nd	bd	bd
Stosowanie RTX w ramach SoC (%)		60%	<ul style="list-style-type: none"> I epizod aTTP: 96%^{c,d} Kolejny epizod aTTP: 64%^{c,d} 	99%	87%	88%	64%	bd	bd
Okres leczenia KPL: mediana (zakres)		35 dni (30–63)	<ul style="list-style-type: none"> I epizod aTTP: 39,6 dni (15,3)^{c,d} Kolejny epizod aTTP: 32,7 dni (10,1)^{c,d} 	32 dni (22–47) ^b	nd	31 dni (6–40)	nd	35 (8–96)	34 (8–77)
Okres obserwacji: mediana (zakres)		bd	bd	Estymowany z krzywej Kaplana-Meiera (czas od rozpoczęcia terapii KPL do ostatniej udokumentowanej wizyty): 80 dni (59–166) ^b	nd	15,4 mies. (2,2–320)		14 mies. (8 dni – 16 lat)	

Kryterium	de Oliveira Boechat 2023	Dierickx 2023	Dutt 2020	Gavriilaki 2022	Gómez-Seguí 2023 (REPPT)
Uwagi	Brak	Brak	Ponad połowa (52%) otrzymała KPL w dniu rozpoczęcia PEX	Brak	Terapia KPL stosowana jako: <ul style="list-style-type: none"> • I linia 69% Terapia KPL stosowana jako: <ul style="list-style-type: none"> • I linia 72%

EAP – program poszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*); MAP – program kontrolowanego dostępu (ang. *Medical Access Program*)

a) Mediana (zakres).

b) Mediana (IQR).

c) Średnia (SD).

d) W badaniu Dierickx 2023 wyniki przedstawiono dla podgrup: pierwszy lub kolejny epizod aTTP, 39 epizodów wystąpiło u 33 pacjentów.

Tabela 39.
Charakterystyka i wyniki badań efektywności rzeczywistej – część 3.

Kryterium	Izquierdo 2022 (REPPT)	Jimenez 2022	Logothetis 2021	Prasannan 2023	Tomasino 2022
METODYKA					
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Jednoośrodkowe, retrospektywne	Jednoośrodkowe, retrospektywne	Jednoośrodkowe, retrospektywne	Seria przypadków
Kryteria włączenia	Pacjenci z aTTP leczeni KPL w ramach MAP pomiędzy czerwcem 2018 roku a listopadem 2020 roku	Pacjenci z aTTP leczeni w szpitalu Vall d'Hebron w Barcelonie pomiędzy lutym 2011 roku a sierpniem 2020 roku, objęci trwającym przynajmniej 1 rok okresem obserwacji	Pacjenci z aTTP leczeni KPL w szpitalu uniwersyteckim Południowej Florydy pomiędzy 2019 rokiem a lutym 2021 roku	Pacjenci leczeni KPL w krajowym ośrodku referencyjnym dla TTP pomiędzy styczniem 2016 roku a październikiem 2021 roku oraz pacjenci leczeni SoC pomiędzy styczniem 2013 roku a grudniem 2015 roku	Pacjenci z nawrotem aTTP leczeni schematem: KPL + PEX + ISP z GKS i RTX w szpitalu Paolo Giaccone w Palermo
Kryteria wykluczenia	Brak	Brak	Brak	Pacjenci, u których terapia KPL została wcześniej zaprzestana z powodów klinicznych lub u których terapia KPL została rozpoczęta >48 godz. od przyjęcia do szpitala	Brak

Kryterium	Izquierdo 2022 (REPPT)	Jimenez 2022	Logothetis 2021	Prasannan 2023	Tomasino 2022
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Czas do normalizacji płytek krwi, remisja choroby, zaostrzenie choroby, wystąpienie oporności, wystąpienie zgonu, liczba przeprowadzonych PEX, liczba dni hospitalizacji, profil bezpieczeństwa	Czas do normalizacji płytek krwi, zaostrzenie lub nawrót choroby, wystąpienie oporności, wystąpienie zgonu, liczba przeprowadzonych PEX, liczba dni hospitalizacji, profil bezpieczeństwa	Czas do normalizacji płytek krwi, remisja choroby, zaostrzenie lub nawrót choroby, wystąpienie oporności, wystąpienie zgonu, czas do normalizacji stężenia LDH, liczba przeprowadzonych PEX, liczba dni hospitalizacji, profil bezpieczeństwa	Czas do normalizacji płytek krwi, zaostrzenie lub nawrót choroby, wystąpienie zgonu, liczba dni stosowania PEX	Nawrót choroby
Kraj/rejestr	Hiszpania / TTP Spanish Registry	Hiszpania / bd	Stany Zjednoczone / bd	Wielka Brytania / bd	Włochy / bd
Sponsor	bd	bd	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	bd	bd
Ocena w skali NICE	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne i wieloośrodkowe	5/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne i wieloośrodkowe oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny	4/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne i wieloośrodkowe oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny, a także braku wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych	2/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne i wieloośrodkowe, brak jasnego sformułowania przyjętych kryteriów włączenia oraz wykluczenia, brak zdefiniowania punktów końcowych oraz analiz wyników w warstwach. Dodatkowo, rekrutacja pacjentów nie została przeprowadzona w sposób konsekwentny.
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB	III E	IVB	IVB	IVB
POPULACJA					

Kryterium		Izquierdo 2022 (REPPT)		Jimenez 2022		Logothetis 2021	Prasannan 2023		Tomasino 2022
Grupa		KPL + SoC	SoC	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	KPL + SoC	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	KPL + SoC
Liczebność grup		77	78	10	20	10	64	50	4
Wiek w latach: średnia (zakres)		47,1 (14) ^d	46,5 (14)	42,5 (37–54) ^a	39,5 (31–50) ^a	52 (22–78)	47 (14–78) ^b	45 (15–89) ^b	bd
Płeć (% kobiet)		75%	78%	90%	70%	70%	66%	74%	bd
Rasa biała (%)		bd	bd	bd	bd	50%	48%	56%	bd
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	65%	92%	60%	90%	40%	92%	92%	0%
	Kolejny	35%	8%	40%	10%	60%	8%	8%	100%
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)		25%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Utrata z badania		nd		nd		nd	nd		nd
INTERWENCJA									
Schemat leczenia		KPL + SoC (PEX + ISP)	SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP)	SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP)	SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP; GKS + RTX)
Od momentu diagnozy aTTP / przyjęcia do szpitala		bd	nd	bd	nd	bd	Wszyscy pacjenci otrzymali terapię KPL w ciągu 24 godz. od diagnozy aTTP		bd
Czas do rozpoczęcia leczenia KPL: mediana (zakres)	Od momentu rozpoczęcia PEX	Ogółem: 5 dni (2–11) ^e I linia: 2 dni (1–4) ^e II linia po zaostrzeniu: 14 dni (10–16) ^e II linia z powodu choroby opornej: 10 dni (8–13) ^e		2,5 dnia (1–4) ^e	nd	5 dni (2–34)	bd	nd	bd

Kryterium	Izquierdo 2022 (REPPT)		Jimenez 2022		Logothetis 2021	Prasannan 2023		Tomasino 2022
Stosowanie RTX w ramach SoC (%)	84%	68%	30%	55%	100%	95%	86%	100%
Okres leczenia KPL: mediana (zakres)	35 dni (31–40) ^c	nd	37,5 dnia (32–39) ^c	nd	31 dni (8–37)	35 dni (15–130)	nd	KPL stosowany w trakcie trwania PEX oraz po ich zakończeniu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, brak szczegółowych danych
Okres obserwacji: mediana (zakres)	216 dni (141–417) ^c	214 dni (138–467) ^c	26 mies.	59 mies.	325 dni (zakres: 16-599)	1 rok	18 mies.	
Uwagi	Terapia KPL stosowana jako: • I linia: 44/77 (57%) • II linia po zaostrzeniu: 14/77 (18%) • II linia z powodu choroby opornej: 19/77 (25%)		Brak		Brak	Do badania włączono także 10 pacjentów, którzy otrzymali terapię KPL w ramach badania klinicznego HERCULES	Populację stanowili pacjenci z nawrotem aTTP	

a) Średnia (IQR).
b) Mediana (zakres).
c) Mediana (IQR).
d) Średnia (SD).

Tabela 40.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 4.

Kryterium	Tse 2023	Vataire 2022a	Vataire 2022b
METODYKA			
Rodzaj badania	Jednośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne
Kryteria włączenia	Pacjenci z aTTP leczeni KPL w szpitalu św. Michała w Toronto pomiędzy styczniem 2018 roku a grudniem 2021 roku	Pacjenci z aTTP leczeni KPL pomiędzy sierpniem 2018 roku a grudniem 2019 roku	Pacjenci z aTTP włączeni do rejestru CNR-MAT i leczeni pomiędzy styczniem 2015 roku a grudniem 2019 roku
Kryteria wykluczenia	Pacjenci leczeni KPL w ramach badań klinicznych	Brak	Brak

Kryterium	Tse 2023	Vataire 2022a			Vataire 2022b
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Czas do normalizacji płytek krwi, remisja choroby, zaostrzenie lub nawrót choroby, wystąpienie zgonu, liczba przeprowadzonych PEX, liczba dni hospitalizacji, profil bezpieczeństwa	Liczba przeprowadzonych PEX, liczba dni hospitalizacji, liczba dni na oddziale intensywnej terapii			Wystąpienie zgonu, wystąpienie oporności lub zgonu
Kraj/rejestr	Kanada / bd	Francja / Krajowa baza danych (<i>Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information</i>)			Francja / CNR-MAT
Sponsor	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	bd			bd
Ocena w skali NICE	5/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne i wieloośrodkowe oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny	5/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny i braku wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych			5/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny i braku wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB	IVB			IVB
POPULACJA					
Grupa	KPL + SoC	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)
Liczebność grup	11	89	178	90	216
Wiek w latach: średnia (zakres)	45 (37–58,5) ^a	46,5 (16,1) ^b	46,3 (16,1) ^b	bd	bd
Płeć (% kobiet)	73%	67%	67%	bd	bd
Rasa biała (%)	bd	bd	bd	bd	bd
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	64%	bd	bd	bd
	Kolejny	36%	bd	bd	bd
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)	45%	bd	bd	bd	bd
Utrata z badania	nd	nd			nd

Kryterium		Tse 2023	Vataire 2022a		Vataire 2022b	
INTERWENCJA						
Schemat leczenia		KPL + SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (bd)	SoC (bd)	KPL + SoC (PEX + ISP)	SoC (PEX + ISP)
Czas do rozpoczęcia leczenia KPL: mediana (zakres)	Od momentu diagnozy aTTP / przyjęcia do szpitala	Ogółem: 6 dni (2,5–8) ^a I linia: 2,5 dnia (2–3,8) ^a II linia z powodu choroby opornej: 8 dni (8–9) ^a	bd	nd	bd	nd
	Od momentu rozpoczęcia PEX	Wszyscy pacjenci otrzymali PEX w ciągu 24 godz. od przyjęcia do szpitala Ogółem: 6 dni (2,5–8) ^a I linia: 2,5 dnia (2–3,8) ^a II linia z powodu choroby opornej: 8 dni (8–9) ^a	bd	nd	bd	nd
Stosowanie RTX w ramach SoC (%)		73%	bd	bd	bd	bd
Okres leczenia KPL: mediana (zakres)		26 dni (14–33) ^a	bd	nd	bd	nd
Okres obserwacji: mediana (zakres)		bd W publikacji podano informacje, że nawroty aTTP wystąpiły w ciągu 1–5 lat obserwacji	bd	bd	bd	bd
Uwagi		Terapia KPL stosowana jako: • I linia: 6/11 (55%) • II linia z powodu choroby opornej: 5/11 (45%)		Brak		Brak

MAP – program kontrolowanego dostępu (ang. *Medical Access Program*)

a) Mediana (IQR).

b) Średnia (SD).

Tabela 41.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 5.

Kryterium	Volker 2020	Volker 2022 (REACT-2020)	Al Rasheed 2023 (ATHENA)	Rubia 2023 (REPPT) ^d
METODYKA				
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne
Kryteria włączenia	Pacjenci z aTTP leczeni KPL pomiędzy czerwcem 2018 roku a grudniem 2019 roku	Pacjenci z aTTP leczeni KPL pomiędzy październikiem 2018 roku a majem 2021 roku	Pacjenci ≥ 12 r.ż. ze zdiagnozowaną aTTP do 36 mies. przed włączeniem do badania i dla których dostępne były dane medyczne w postaci elektronicznej w okresie od czerwca 2018 roku do listopada 2021 roku	Pacjenci z pierwszym epizodem aTTP zdiagnozowani w latach 2016–2021, poziomem ADAMTS13 $< 10\%$, leczeni PEX, ISP z GKS, KPL \pm RTX
Kryteria wykluczenia	Brak	Brak	Brak	Brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Czas do normalizacji liczby płytek krwi, normalizacja liczby płytek krwi, zaostrzenie lub nawrót choroby, wystąpienie zgonu, liczba dni stosowania PEX, liczba dni hospitalizacji, liczba dni na oddziale intensywnej terapii, profil bezpieczeństwa	Czas do normalizacji liczby płytek krwi, zaostrzenie choroby, nawrót choroby, wystąpienie oporności, wystąpienie zgonu, liczba przeprowadzonych PEX, liczba dni hospitalizacji, liczba dni na oddziale intensywnej terapii, profil bezpieczeństwa	Czas do normalizacji liczby płytek krwi, kliniczna remisja choroby, wystąpienie zgonu	Zaostrzenie lub nawrót choroby, wystąpienie zgonu, liczba dni hospitalizacji, profil bezpieczeństwa
Kraj/rejestr	Niemcy / bd	Niemcy, Austria / bd	Kraje Arabskie (Zatoki Perskiej) / bd	Hiszpania / TTP Spanish Registry
Sponsor	bd	bd	bd	bd
Ocena w skali NICE	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny	4/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne, z powodu braku jasnych definicji punktów końcowych, z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny i braku wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVD	IIIE	IVD	IVD
POPULACJA				
Grupa	KPL + SoC	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	KPL + SoC SoC
				<60 r.ż. ≥ 60 r.ż.

Kryterium		Volker 2020	Volker 2022 (REACT-2020)		Al Rasheed 2023 (ATHENA)		Rubia 2023 (REPPT) ^d	
Liczebność grup		60	113 ^a	119 ^a	7	53	46	14
Wiek w latach: średnia (zakres)		45,7 (22–83)	46 (14) ^e	46 (13) ^e	40,6 (16,5) ^e		43 (19–59) ^d	62 (60–74) ^d
Płeć (% kobiet)		70%	70%	66%	53%		72%	57%
Rasa biała (%)		98%	93%	99%	12%		bd	bd
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	77%	75%	53%	83%		100%	100%
	Kolejny	23%	25%	47%	17%		0%	0%
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)		32%	16%	11%	13%		bd	bd
Utrata z badania		nd	nd		nd		nd	
INTERWENCJA								
Schemat leczenia		KPL + SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP)	SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)	SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)	KPL + SoC (PEX + ISP ± RTX)	KPL + SoC (PEX + ISP ± RTX)
Czas do rozpoczęcia leczenia KPL: mediana (zakres)	Od momentu diagnozy aTTP / przyjęcia do szpitala	3 dni (0–27)	Ogółem: 2 dni (1–8) ^b I linia: 1 dzień (1–2) ^b II linia: 10 dni (7–13) ^b	nd	bd		4 dni (1,5–10,5) ^b	2 dni (0–12) ^b
	Od momentu rozpoczęcia PEX	bd	bd	nd	6 dni (0–16) od ostatniego epizodu		bd	bd
Stosowanie RTX w ramach SoC (%)		80%	86%	68%	bd		74%	79%
Okres leczenia KPL: mediana (zakres)		34 dni (2–211)	32 dni (17–47) ^b	nd	bd		bd	bd
Okres obserwacji: mediana (zakres)		108,5 dnia (5–330)	91 dni (54–179) ^b	46 dni (27–110) ^b	bd		365 dni (bd)	

Kryterium	Volker 2020	Volker 2022 (REACT-2020)	AI Rasheed 2023 (ATHENA)	Rubia 2023 (REPPT) ^d
Uwagi	Terapia KPL stosowana jako: • I linia (rozpoczęcie leczenia ≤72 godz. od diagnozy aTTP): 35/60 (58%) • II linia (rozpoczęcie leczenia >72 godz. od diagnozy aTTP): 25/60 (42%)	Terapia KPL stosowana jako: • I linia (rozpoczęcie leczenia ≤72 godz. od diagnozy aTTP): 70/113 (62%) • II linia (rozpoczęcie leczenia >72 godz. od diagnozy aTTP): 43/113 (38%)	Brak	Terapia KPL stosowana jako: • I linia 74% Terapia KPL stosowana jako: • I linia 76%

CNR-MAT – francuski krajowy ośrodek referencyjny dla TMA (fr. *Centre de référence des microangiopathies thrombotiques*)

a) Liczba epizodów. Do badania Volker 2022 włączono także 60 pacjentów, którzy otrzymali terapię KPL i zostali już wcześniej opisani w badaniu Volker 2020.

b) Mediana (IQR).

c) Średnia (SD).

d) Mediana (zakres).

d) W publikacjach Gómez-Seguí 2023 oraz Rubia 2023 opisano tych samych pacjentów z hiszpańskiego rejestru TTP (REPPT). Różne były zakresy czasu analizowanych danych, w publikacji Gómez-Seguí 2023 uwzględniono pacjentów z aTTP zdiagnozowanych pomiędzy kwietniem 2002 roku a grudniem 2021 roku, natomiast w abstrakcie konferencyjnym Rubia 2023 włączono pacjentów zdiagnozowanych w latach 2016–2021.

Tabela 42.

Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 6.

Kryterium	Jones 2023	Maia 2023
METODYKA		
Rodzaj badania	Jednośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne
Kryteria włączenia	Pacjenci z aTTP leczeni pomiędzy styczniem 2012 roku a październikiem 2022 roku	Dorośli pacjenci z aTTP leczeni pomiędzy 21. stycznia 2019 roku, a 28. lutego 2021 roku
Kryteria wykluczenia	Brak	Brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Czas do normalizacji liczby płytek krwi, wystąpienie oporności, wystąpienie zgonu, liczba przeprowadzonych PEX, liczba dni hospitalizacji, zaostrzenie lub nawrót choroby, liczba dni na oddziale intensywnej terapii, profil bezpieczeństwa	Liczba przeprowadzonych PEX, liczba dni stosowania PEX, liczba dni hospitalizacji, koszt leczenia
Kraj/rejestr	Stany Zjednoczone / bd	Stany Zjednoczone / Premier Healthcare Database
Sponsor	bd	Sanofi
Ocena w skali NICE	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku jasnych definicji punktów końcowych	4/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne, z powodu braku jasnych definicji punktów końcowych, z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny i braku wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych

Kryterium		Jones 2023			Maia 2023	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IIIE			IVD	
POPULACJA						
Grupa		KPL <i>per label</i> ^a + SoC	KPL <i>not per label</i> ^b + SoC	SoC	KPL (podanie KPL <2 dni po rozpoczęciu PEX) + SoC	KPL (podanie KPL ≥2 dni po rozpoczęciu PEX) + SoC
Liczebność grup		10	5	12	16	23
Wiek w latach: średnia (zakres)		48 (29–57) ^c	53 (46–67) ^c	51 (34–57,5) ^c	bd	bd
Płeć (% kobiet)		60%	80%	83%	bd	bd
Rasa biała (%)		70%	60%	67%	bd	bd
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	40%	60%	67%	bd	bd
	Kolejny	bd	bd	bd	bd	bd
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)		bd	bd	bd	bd	bd
Utrata z badania		nd			nd	
INTERWENCJA						
Schemat leczenia		KPL + SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS + RTX)	SoC (PEX ± ISP: GKS ± RTX)	KPL + SoC (m.in. PEX)	KPL + SoC (m.in. PEX)
Czas do rozpoczęcia leczenia KPL: mediana (zakres)	Od momentu diagnozy aTTP / przyjęcia do szpitala	bd	bd	bd	0,63 (0,72) ^d	10,09 (7,10) ^d
	Od momentu rozpoczęcia PEX	bd	bd	bd	bd	bd
Stosowanie RTX w ramach SoC (%)		50%	100%	50%	bd	bd
Okres leczenia KPL: mediana (zakres)		bd	9 dni (bd)	bd	7,25 (5,54) ^d	4,96 (2,79) ^d
Okres obserwacji: mediana (zakres)		bd	bd	bd	bd	bd
Uwagi		Brak			Brak	

a) Dożylnie podanie KPL przed pierwszym zabiegiem PEX, a następnie codzienne podskórne podania KPL.

b) Pierwsze podanie KPL po pierwszym zabiegu PEX.

c) Mediana (IQR). d) Średnia (SD).

Tabela 43.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 7.

Kryterium	Coppo 2023 (the Capla 500+ project)	Delgado Pinos 2023	Gavriilaki 2023 ^c	Gómez-Seguí 2023a ^f
METODYKA				
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, ankietyowe / retrospektywne	Jednoośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne
Kryteria włączenia	Dorośli pacjenci z aTTP leczeni KPL + SoC w ośrodkach akademickich 10 krajów świata. Grupę kontrolną stanowiła historyczna kohorta pacjentów leczonych SoC, w latach 2015–2018, wybranych losowo przez 4 grupy w stosunku 2:1.	Dorośli pacjenci z aTTP leczeni w hiszpańskim szpitalu uniwersyteckim Gregorio Marañón pomiędzy kwietniem 2008 roku a czerwcem 2023 roku	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną aTTP w latach 2011–2022 w 10 greckich i 1 brytyjskim ośrodku hematologicznym. Punkt odcięcia zbierania danych to październik 2022 roku).	Pacjenci z aTTP, zdiagnozowaną pomiędzy listopadem 2018 roku a kwietniem 2023 roku. Diagnoza w oparciu o ocenę aktywności ADAMTS13 <20%, obecności przeciwciał przeciw ADAMTS13. Pacjenci leczeni KPL, wpisani do hiszpańskiego rejestru TTP.
Kryteria wykluczenia	Brak	Brak	Brak	Brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Przeżycie ≥ 3 miesięcy, odpowiedź na leczenie, zaostrzenie choroby, wystąpienie oporności, liczba przeprowadzonych PEX przed uzyskaniem odpowiedzi, czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >20%, profil bezpieczeństwa	Wystąpienie zgonu w czasie 30 dni obserwacji, odpowiedź na leczenie, zaostrzenie lub nawrót choroby, czas do normalizacji liczby płytek krwi, liczba dni hospitalizacji, przeżycie całkowite (6 miesięcy)	Zaostrzenie lub nawrót choroby, czas do normalizacji liczby płytek krwi, czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >20%, profil bezpieczeństwa	Remisja kliniczna choroby, zaostrzenie lub nawrót choroby, wystąpienie zgonu, profil bezpieczeństwa
Kraj/rejestr	Austria, Brazylia, Francja, Hiszpania, Japonia, Kanada, Niemcy, Stany Zjednoczone Ameryki, Węgry, Wielka Brytania, Włochy / bd	Hiszpania / bd	Grecja, Wielka Brytania / bd	Hiszpania / TTP Spanish Registry
Sponsor	bd	bd	bd	bd
Ocena w skali NICE	4/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na brak precyzyjnego sformułowania kryteriów wykluczenia, brak jasnej definicji punktów końcowych, badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku informacji o przeprowadzeniu rekrutacji w sposób konsekwentny	4/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne i wieloośrodkowe oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny i brak przedstawienia wyników w warstwach	7/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne	6/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na fakt, że badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny

Kryterium	Coppo 2023 (the Capla 500+ project)		Delgado Pinos 2023		Gavriilaki 2023 ^c		Gómez-Seguí 2023a ^f		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIE		IIID		IIIE		IVB		
POPULACJA									
Grupa	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC	SoC (kohorta historyczna)	<60 r.ż.	≥60 r.ż.	
Liczebność grup	942	495	9	24	23	47	75	29	
Wiek w latach: średnia (zakres)	46 (33–58) ^a	43 (33–56) ^a	53,2 (28–78)	52,2 (37–77)	47 (24–74) ^d	45 (19–85) ^d	41 (18–59) ^d	66 (60–84) ^d	
Płeć (% kobiet)	67%	68%	67%	67%	65%	71%	76%	69%	
Rasa biała (%)	bd		bd		100%	100%	bd		
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	82%	83%	67%	58%	65%	bd	89%	
	Kolejny	18%	17%	33%	42%	bd	bd	11%	
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)	bd		bd		bd	bd	4%	17%	
Utrata z badania	nd		nd		nd	nd	nd		
INTERWENCJA									
Schemat leczenia	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)	SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS + RTX)	SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX ^e + ISP: GKS ± RTX)	SoC (PEX ^e + ISP: GKS ± RTX)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)	
Czas do rozpoczęcia leczenia KPL: mediana (zakres)	Od momentu diagnozy aTTP / przyjęcia do szpitala	bd	nd	1 dzień (0–12)	nd	7 dni (1–43)	nd	3 dni (0–26)	5 dni (0–23)
	Od momentu rozpoczęcia PEX	bd ^b	nd	bd	nd	bd	nd	bd	bd
Stosowanie RTX w ramach SoC (%)	92%	71%	100%	63%	79%	64%	83%	86%	

Kryterium	Coppo 2023 (the Capla 500+ project)		Delgado Pinos 2023		Gavriilaki 2023 ^e		Gómez-Seguí 2023a ^f	
Okres leczenia KPL: mediana (zakres)	bd	nd	30 dni (13–45)	nd	bd	nd	34 dni (1–77)	35 dni (1–188)
Okres obserwacji: mediana (zakres)	3 mies. (bd)		479 dni (29–1487)	16657,5 dnia (1–5466)	bd		bd	
Uwagi	Brak		Brak		Brak		Brak	

a) Mediana (IQR).

b) Terapię KPL rozpoczęto w czasie 3 dni od momentu podania PEX u 715 pacjentów lub w czasie ≥ 4 dni od momentu podania PEX u 218 pacjentów.

c) W publikacji pełnotekstowej Gavriilaki 2023 i doniesieniu konferencyjnym Gavriilaki 2022, uwzględniono częściowo tych samych pacjentów. Okres zbierania danych w doniesieniu konferencyjnym Gavriilaki 2022 to lata 2011–2021, pacjentów leczono w Grecji. W publikacji pełnotekstowej Gavriilaki 2023, dane zbierano w latach 2011–2022 w 10 ośrodkach w Grecji i 1 ośrodku w Wielkiej Brytanii.

d) Mediana (zakres).

e) Jeden pacjent, w każdej z grup, nie otrzymał PEX (z powodu braku zgody pacjenta na leczenie PEX).

f) Doniesienie konferencyjne Gómez-Seguí 2023a przygotowano w oparciu o analizę danych pacjentów z hiszpańskiego rejestru TTP, zdiagnozowanych w okresie od listopada 2018 roku do kwietnia 2023 roku. W publikacji pełnotekstowej Gómez-Seguí 2023 uwzględniono pacjentów z tego samego rejestru, zdiagnozowanych w latach 2002–2021. Część pacjentów mogło zostać włączonych do analiz, przeprowadzonych w ramach obu tych publikacji.

Tabela 44.

Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – część 8.

Kryterium	Kühne 2023 ^a	Mingot 2023	Reti 2023	Saito 2023
METODYKA				
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Wieloośrodkowe, retrospektywne	Jednoośrodkowe, retrospektywne	Jednoośrodkowe, retrospektywne
Kryteria włączenia	Pacjenci z aTTP leczeni KPL w ośrodkach w Austrii i w Niemczech.	Pacjenci wpisani do hiszpańskiego rejestru TTP od września 2018 roku, do lutego 2023 roku.	Pacjenci z aTTP leczeni w ośrodku w Budapeszcie od 2017 roku do lipca 2023 roku.	Pacjenci z aTTP leczeni w ośrodku w Japonii. Grupę kontrolną wybrano z danych z rejestru TTP od 2019 roku.
Kryteria wykluczenia	bd	Wrodzona TTP, wiek <16 r.ż.	bd	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Czas do normalizacji liczby płytek krwi, odpowiedź kliniczna, zaostrzenie choroby, wystąpienie oporności, zgon w przebiegu aTTP, czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >20%, liczba dni hospitalizacji, przyjęcie na oddział intensywnej terapii, profil bezpieczeństwa	Czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >20%, odpowiedź i remisja kliniczna, zaostrzenie lub nawrót choroby, profil bezpieczeństwa	Odpowiedź kliniczna, remisja w ocenie hematologicznej, liczba PEX, zaostrzenie lub nawrót choroby, czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >20%, wystąpienie zgonu	Czas do uzyskania aktywności ADAMTS13, czas do normalizacji liczby płytek krwi, liczba PEX
Kraj/rejestr	Austria, Niemcy / bd	Hiszpania / TTP Spanish Registry	Węgry / bd	Japonia / bd
Sponsor	bd	bd	bd	bd

Kryterium	Kühne 2023 ^a	Mingot 2023		Reti 2023		Saito 2023	
Ocena w skali NICE	3/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na brak precyzyjnego sformułowania kryteriów włączenia i wykluczenia, brak jasnej definicji punktów końcowych, badanie nie było prospektywne, z powodu braku informacji o przeprowadzeniu rekrutacji w sposób konsekwentny oraz braku przedstawienia wyników w warstwach	5/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na brak jasnej definicji punktów końcowych, badanie nie było prospektywne oraz z powodu braku informacji o przeprowadzeniu rekrutacji w sposób konsekwentny		2/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na to, że badanie było jednoosrodkowe, brak precyzyjnego sformułowania kryteriów włączenia i wykluczenia, brak jasnej definicji punktów końcowych, badanie nie było prospektywne, brak informacji o przeprowadzeniu rekrutacji w sposób konsekwentny oraz brak jasnego przedstawienia wyników		3/8 pkt. Ocenę obniżono ze względu na to, że badanie było jednoosrodkowe, brak precyzyjnego sformułowania kryteriów włączenia i wykluczenia, badanie nie było prospektywne, brak informacji o przeprowadzeniu rekrutacji w sposób konsekwentny oraz brak przedstawienia wyników w warstwach	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIE	IIIE		IVB		IIIE	
POPULACJA							
Grupa	KPL + SoC	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC	SoC
Liczebność grup	59	103	69	9	37	11	11
Wiek w latach: średnia (zakres)	bd	48 (36–61) ^b	46 (36–58,5) ^b	bd	bd	73 (66,5–80,5) ^b	55 (48,0–71,5) ^b
Płeć (% kobiet)	bd	74%	75%	bd	bd	57%	64%
Rasa biała (%)	bd	bd	bd	bd	bd	0%	0%
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	bd	89%	81%	67%	51%	bd
	Kolejny	bd	11%	19%	33%	49%	bd
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Utrata z badania	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
INTERWENCJA							
Schemat leczenia	KPL + SoC (PEX + ISP)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)	SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS + RTX)	SoC (PEX + ISP: GKS + RTX)	KPL + SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)	SoC (PEX + ISP: GKS ± RTX)

Kryterium	Kühne 2023 ^a	Mingot 2023		Reti 2023		Saito 2023	
Czas do rozpoczęcia leczenia KPL: mediana (zakres)	Od momentu diagnozy aTTP / przyjęcia do szpitala	bd	bd	nd	3 dni (1–10)	nd	bd
	Od momentu rozpoczęcia PEX	bd	bd	nd	bd	nd	11,0 dni (4,3–15,3) ^b
Stosowanie RTX w ramach SoC (%)	bd	84%	70%	100%	100%	91%	73%
Okres leczenia KPL: mediana (zakres)	bd	bd	nd	bd	bd	46 dni (37–56) ^b	bd
Okres obserwacji: mediana (zakres)	bd	242 dni (116–331)	145,5 dnia (92,5–368,5)	0,55 lat (0,05–2,20)	3,45 lat (0,28–6,05)	55 dni (45,5–62,0) ^b	74 dni (44,0–85,5) ^b
Uwagi	W badaniu nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej populacji, ani okresu zbierania danych.	Brak	Brak	W badaniu nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej populacji.	Brak	Brak	Brak

a) W badaniu Kühne 2023 sprawdzano skuteczność postępowania w aTTP, polegającego na podawaniu KPL bez PEX. Grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni KPL + SoC. Przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy kontrolnej, spełniającej kryteria włączenia do analizy.

b) Mediana (IQR).

Tabela 45.
Charakterystyka pacjentów w wieku <18 lat z badania Dutt 2020

Kryterium	Pacjent 1.	Pacjent 2.	Pacjent 3.	Pacjent 4.
Wiek	12	17	3	13
Płeć	Żeńska	Żeńska	Męska	Męska
Rasa	Czarna	Biała	Mieszana	Biała
Aktywność ADAMTS13 <5%	TAK	TAK	TAK	TAK
Miano inhibitora ADAMTS13 [U/ml]	11,0 ^a	30,0 ^a	56,0 ^a	>80,0 ^a
Liczba płytek krwi/mm ³	53 000	21 000	9 000	9 000
Podwyższone stężenie troponiny	NIE	NIE	TAK	NIE
Podwyższone stężenie kreatyniny	NIE	NIE	TAK	NIE
Obecność objawów neurologicznych	NIE	TAK: ból głowy, roztargnienie, osłabienie kończyn, parestezje	TAK: agitacja (pobudzenie), encefalopatia	NIE
Wymagana intubacja	NIE	NIE	TAK z powodu agitacji i encefalopatii	NIE
Schemat stosowany w ramach Soc	PEX, GKS, RTX	PEX, GKS, RTX	PEX, GKS, RTX	PEX, GKS, RTX, mykofenolan mofetylu
Czas od rozpoczęcia PEX do pierwszej dawki KPL	0 dni	8 dni	1 dzień	7 dni
Czas trwania leczenia KPL	24 dni ^b	36 dni ^b	27 dni ^b	61 dni ^b
Okres obserwacji	Mediana (IQR): 92 dni (61–130)			

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

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

A.2. Opisy przypadków stosowania kaplacyzumabu w populacji dzieci i młodzieży

A.2.1. Charakterystyka

Tabela 46.
Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL – część 1.

Kryterium	Bhoopalan 2019	Kaczmarek 2019		Nagel 2020 ^e	
Metodyka					
Kryteria włączenia	nd		nd	nd	
Kryteria wykluczenia	nd		nd	nd	
Lokalizacja szpitala	USA		Niemcy	USA	
Populacja					
Płeć	żeńską		żeńską	żeńską	
Wiek w momencie epizodu aTTP	15 lat	10 lat	13 lat	16 lat	
Oporna aTTP	TAK	TAK	NIE	TAK	
Objawy epizodu aTTP	Poważny ból głowy, anemia, trombocytopenia, gorączka	Gorączka, nudności, ból głowy, wymioty, łagodna niewydolność nerek, hemipareza	Ból głowy ^d , skrócony oddech ^d , hematuria ^d	Ból brzucha, ból głowy, dyzuria, wybroczyny, zmęczenie, hematuria	
Wyniki badań laboratoryjnych	Liczba płytek krwi/mm ³	7 000	9 000	12 000	2 000
	Stężenie hemoglobiny [mg/dl]	6,5	6,7	6,0	8
	Stężenie bilirubiny [mg/dl]	bd	bd	bd	4,7
	Stężenie haptoglobiny [mg/dl]	Na niewykrywalnym poziomie	bd	bd	<8,0
	Stężenie LDH [IU/l]	3 075	1 842	1 440	1 623
	Stężenie kreatyniny [mg/dl]	bd	0,93	0,84	bd

Kryterium	Bhoopalan 2019	Kaczmarek 2019	Nagel 2020 ^e	
Obecność schistocytów w rozmazie krwi	TAK, 3–5 w polu widzenia	TAK, >5%	bd	TAK, 3–5 w polu widzenia
Aktywność ADAMTS13	Na niewykrywalnym poziomie	<1%	<1%	<3%
Obecność inhibitora ADAMTS13	11,6 BU	>85 IU/ml ^f	>57 IU/ml ^f	6 BU
Interwencja				
Schemat leczenia ^a	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS: <ul style="list-style-type: none"> ○ prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dzień • PEX + RTX^b + GKS: <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX w dawce 375 mg/m²/tydzień ○ metyloprednizon w dawce 1000 mg/dzień przez 3 dni^e, a następnie prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dzień • PEX + RTX^b + GKS + KPL: <ul style="list-style-type: none"> ○ KPL w dawce 10 mg/dzień w trakcie okresu stosowania PEX i 30 dni po zakończeniu PEX 	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS: <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS w dawce 500 mg/m² przez 3 dni, a następnie 60 mg/m² • PEX + GKS + MMF + RTX: <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX w dawce 375 mg/m² podany jednorazowo 	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS + MMF + KPL <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS w dawce 500 mg/m² przez 3 dni, a następnie 60 mg/m² ○ MMF w dawce 500 mg dwa razy dziennie ○ KPL w dawce 10 mg przez 30 dni podawany podskórnym (bez pierwszego podania dożylnego) 	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS (metyloprednizon) • PEX + RTX (w dawce 375 mg/m²) + GKS • PEX + GKS + KPL (brak informacji o dawkowaniu)
Czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia KPL	13 dni	nd	3 dni	10 dni
Okres leczenia KPL	34 dni (od 13. do 16. dnia stosowania PEX + 30 dni po zakończeniu PEX)	nd	30 dni (od 2. dnia stosowania PEX ^g + okres po zakończeniu PEX)	bd (od 9. dnia stosowania PEX)
Ocena wiarygodności				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVD	IVD		IVD
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	nd		nd
I-rzędowy punkt końcowy	nd	nd		nd
Randomizacja	nd	nd		nd
Ukrycie kodu randomizacji	nd	nd		nd
Zaślepienie	nd	nd		nd

Kryterium	Bhoopalan 2019	Kaczmarek 2019	Nagel 2020 ^e
Metoda analizy wyników	nd	nd	nd
Utrata z badania	nd	nd	nd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	nd	nd	nd
Sponsor	Sanofi (w ramach programu rozszerzonego dostępu)	bd	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • poziom liczby płytek krwi i aktywność ADAMTS13 w trakcie terapii lub po jej zakończeniu • bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • poziom liczby płytek krwi, aktywność ADAMTS13, obecność antygeny ADAMTS13 i inhibitora ADAMTS13 w trakcie terapii lub po jej zakończeniu • bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • poziom liczby płytek krwi, aktywność ADAMTS13 i miano inhibitora ADAMTS13 w trakcie terapii lub po jej zakończeniu • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	bd	bd	bd

Normy badań laboratoryjnych: hemoglobina (u kobiet): 12–14 g/dl; bilirubina: 0,3–1,2 mg/dl; haptoglobina: 70–150 mg/dl; LDH: <480 IU/l, kreatynina: 0,6–1,3 mg/dl (na podstawie danych ze strony internetowej Medycyna Praktyczna [61]).

a) Zgodnie z kolejnością stosowania.

b) Pacjentka otrzymała 1 cykl leczenia RTX na który składały się 4 dawki.

c) Leczenie metyloprednizolonem zastosowano dwukrotnie.

d) Objawy występowały 3 dni przed przyjęciem do szpitala.

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

f) Normy badań laboratoryjnych raportowane w publikacji: przeciwciała anty-ADAMTS13: <12 IU/ml.

g) Leczenie PEX zostało rozpoczęte w 2. dniu od przyjęcia do szpitala.

Tabela 47.
Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL – część 2.

Kryterium	Boudali 2022		Kamath 2023	
Metodyka				
Kryteria włączenia	nd		nd	
Kryteria wykluczenia	nd		nd	
Lokalizacja szpitala	Francja		USA	
Populacja				
Płeć	żeńska	męska	żeńska	żeńska
Wiek w momencie epizodu aTTP	17	17	12	13

Kryterium	Boudali 2022			Kamath 2023	
Oporna aTTP	NIE	NIE	NIE	TAK	
Objawy epizodu aTTP	Krwiomocz (makroskopowo), plamica w obszarze kończyn dolnych, uszkodzenie serca	Plamica w obszarze klatki piersiowej i kończyn dolnych	Wymioty i ogólne osłabienie, niewydolność nerek	Lewostronne parestezje, drętwienie twarzy, bóle głowy, podejrzenie wybroczyn, łagodne upośledzenie funkcji nerek, anemia hemolityczna	
Wyniki badań laboratoryjnych	Liczba płytek krwi/mm ³	7 000	34 000	6 000	10 000
	Stężenie hemoglobiny [g/dl]	9	10,1	6	5,6
	Stężenie bilirubiny [mg/dl]	bd	bd	bd	2,4
	Stężenie haptoglobiny [mg/dl]	<8	<8	<8	bd
	Stężenie LDH [IU/l]	1 500	3 500	10 000	1 070
	Stężenie kreatyniny [mg/dl]	bd	0,9	1,2	0,9
	Obecność schistocytów w rozmazie krwi	TAK, 5–10%	TAK, 3–6%	TAK, 5,4%	TAK, 3+
	Aktywność ADAMTS13	<1%	<1%	<1%	<1%
	Obecność inhibitora ADAMTS13	bd	bd	bd	TAK
Interwencja					
Schemat leczenia ^a	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS • PEX + GKS + RTX + KPL <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS w dawce 1 mg/kg mc./dzień ○ RTX w dawce 375 mg/m²/w dniu 1., 3., 7. i 14. ○ KPL w dawce 10 mg/d 	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS • PEX + GKS + RTX + KPL <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS w dawce 1 mg/kg mc./dzień ○ RTX w dawce 375 mg/m²/w dniu 1., 3., 7. i 14. ○ KPL w dawce 10 mg/d 	<ul style="list-style-type: none"> • RTX + KPL • PEX + GKS + RTX + KPL <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS w dawce 1 mg/kg mc./dzień ○ RTX w dawce 375 mg/m²/w dniu 1., 3., 8. i 15. oraz co 2 miesiące przez 2 lata ○ KPL w dawce 10 mg/d 	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS + RTX • PEX (ponowne włączenie) • PEX + GKS + RTX + KPL • GKS + KPL (brak informacji o dawkowaniu) 	
Czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia KPL	bd	bd	bd	bd	

Kryterium	Boudali 2022		Kamath 2023
Okres leczenia KPL	34 dni (30 dni po zakończeniu PEX, 15. dnia aktywność ADAMTS13 na poziomie 25%)	25 dni (21. dnia aktywność ADAMTS13 wyniosła >20%)	104 dni (99. dnia aktywność ADAMTS13 osiągnęła 30%)
	bd (28 dni po rozpoczęciu terapii KPL aktywność ADAMTS13 wzrosła do 75%, a inhibitor ADAMTS13 był niewykrywalny)		
Ocena wiarygodności			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVD		IVD
Testowana hipoteza wyjściowa	nd		nd
I-rzędowy punkt końcowy	nd		nd
Randomizacja	nd		nd
Ukrycie kodu randomizacji	nd		nd
Zaślepienie	nd		nd
Metoda analizy wyników	nd		nd
Utrata z badania	nd		nd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	nd		nd
Sponsor	bd		bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność ADAMTS13 • bezpieczeństwo terapii 		<ul style="list-style-type: none"> • aktywność ADAMTS13 • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	bd		bd

a) Zgodnie z kolejnością stosowania.

Tabela 48.
Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL – część 3.

Kryterium	Kirpalani 2022	Tripiciano 2021	Veltroni 2022
	Metodyka		
Kryteria włączenia	nd	nd	nd

Kryterium	Kirpalani 2022	Tripiciano 2021		Veltroni 2022	
Kryteria wykluczenia	nd	nd	nd	nd	
Lokalizacja szpitala	Kanada	Włochy		Włochy	
Populacja					
Płeć	żeńską	żeńską	żeńską	męską	
Wiek w momencie epizodu aTTP	14	16	15	8	
Oporna aTTP	TAK	NIE	NIE	TAK	
Objawy epizodu aTTP	Zmęczenie, ból głowy, konfuzja, tendencje do siniaczenia (w historii niepokój, anemia, ból brzucha po posiłku)	Nudności, ból głowy, wymioty, gorączka, łagodne upośledzenie czynności nerek	Wymioty, wybroczyny na kończynach, anemia hemolityczna	Nagły ból brzucha, krwimocz widoczny makroskopowo, wybroczyny, nadciśnienie	
Wyniki badań laboratoryjnych	Liczba płytek krwi/mm ³	<10 000 000	7 000	7 000	4 000
	Stężenie hemoglobiny [g/dl]	6,3	5,4	7,3	10,7
	Stężenie bilirubiny [mg/dl]	2 629,6 / 68 μmol/l	1,54	7,1	7
	Stężenie haptoglobiny [mg/dl]	<10	bd	bd	niewykrywalne
	Stężenie LDH [IU/l]	626 μ/l	2 238 U/l	1 953 U/l	2 786 U/l
	Stężenie kreatyniny [mg/dl]	bd	1,16	1,07	bd
	Obecność schistocytów w rozmazie krwi	TAK, okazjonalnie	TAK, >1%	TAK, nieokreślono	TAK, 12%
	Aktywność ADAMTS13	<1%	<1%	<1%	<0,5%
	Obecność inhibitora ADAMTS13	bd	bd	bd	bd
	Interwencja				

Kryterium	Kirpalani 2022	Tripticiano 2021	Veltroni 2022	
Schemat leczenia^a	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS prednizon doustnie w dawce 2 mg/kg mc. • RTX • PEX + GKS • PEX + GKS + KPL (brak informacji o dawkowaniu) 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIg + GKS • PEX + GKS + heparyna drobnocząsteczkowa • PEX + GKS + KPL <ul style="list-style-type: none"> ○ KPL w dawce 10 mg/d • PEX + GKS + KPL + RTX <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX 4 podania 1x na tydzień w dawce 375 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIg + PEX + GKS + heparyna drobnocząsteczkowa + KPL <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS prednizon doustnie w dawce 1 mg/kg mc/d ○ KPL w dawce 10 mg/d • GKS + KPL + RTX <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX 4 podania 1x na tydzień w dawce 375 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • PEX + GKS <ul style="list-style-type: none"> ○ PEX 1x/d ○ GKS dożylnie ekwiwalent dawki 2 mg/kg mc prednizonu, a po 19 dniach prednizon doustnie w dawce 1 mg/kg mc 2x na dobę przez 18 dni. Następnie, przez 7 tygodni stopniowo zmniejszano dawkę GKS. • RTX + KPL + GKS <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX 4 podania 1x na tydzień w dawce 375 mg/m² ○ KPL w dawce 10 mg/d
Czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia KPL	bd	4 dni	0 dni	13 dni
Okres leczenia KPL	bd (30 dni po zakończeniu PEX)	42 dni	39 dni	30 dni
Ocena wiarygodności				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVD	IVD	IVD	IVD
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	nd	nd	nd
I-rzędowy punkt końcowy	nd	nd	nd	nd
Randomizacja	nd	nd	nd	nd
Ukrycie kodu randomizacji	nd	nd	nd	nd
Zaslepienie	nd	nd	nd	nd
Metoda analizy wyników	nd	nd	nd	nd
Utrata z badania	nd	nd	nd	nd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	nd	nd	nd	nd
Sponsor	bd	bd	bd	bd

Kryterium	Kirpalani 2022	Tripiciano 2021	Veltroni 2022
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność ADAMTS13 • bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • czas do normalizacji liczby płytek krwi • czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >10% • czas do normalizacji liczby płytek krwi od momentu rozpoczęcia PEX • czas do normalizacji liczby płytek krwi od momentu pierwszego podania KPL • czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >10% od momentu rozpoczęcia PEX • czas do uzyskania aktywności ADAMTS13 >10% od momentu pierwszego podania RTX • bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • normalizacja płytek krwi • aktywność ADAMTS13 • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	bd	bd	bd

a) Zgodnie z kolejnością stosowania.

Tabela 49.
Charakterystyka opisów przypadków pacjentów z aTTP leczonych KPL – część 4.

Kryterium	Graciaa 2023			Tran 2023			Karas 2023
Metodyka							
Kryteria włączenia	nd			nd			nd
Kryteria wykluczenia	nd			nd			nd
Lokalizacja szpitala	USA			USA			USA
Populacja							
Płeć	męska	męska	żeńską	męska	żeńską		żeńską
Wiek w momencie epizodu aTTP	11	17	11	14	14		17
Oporna aTTP	TAK	bd	bd	NIE	NIE		NIE

Kryterium	Graciaa 2023			Tran 2023		Karas 2023	
Objawy epizodu aTTP	Anemia hemolityczna, trombocytopenia, ból głowy, zmęczenie, wymioty, biegunka	Anemia hemolityczna, trombocytopenia, szok septyczny, ostra niewydolność oddechowa, perforacja jelita	Anemia hemolityczna, trombocytopenia, ból głowy, połowiczne osłabienie, zaburzenia koncentracji	Wymioty, ból głowy, zmęczenie, ciemny mocz, po przyjęciu nagły napad padaczkowy, anemia, trombocytopenia, niewydolność nerek, podwyższone troponiny	Zmęczenie, okazjonalne bóle głowy, wysypka płamica, skłonność do siniaczenia na kończynach i gardle, trombocytopenia, anemia, hematuria	Dysuria i ból w boku na 7 dni przed przyjęciem do szpitala, zakażenie dróg moczowych na 4 dni przed zaostreniem objawów, mikroangiopatyczna anemia hemolityczna, poważna trombocytopenia, niska aktywność ADAMTS13, niedobór fibrynogenu we krwi, poważna hematuria, ostre uszkodzenie nerek, udar	
Wyniki badań laboratoryjnych	Liczba płytek krwi/mm ³	bd	bd	bd	9 000	6 000	12 000
	Stężenie hemoglobiny [g/dl]	bd	bd	bd	bd	bd	6
	Stężenie bilirubiny [mg/dl]	bd	bd	bd	bd	bd	2,3
	Stężenie haptoglobiny [mg/dl]	bd	bd	bd	bd	bd	poniżej progu wykrywalności
	Stężenie LDH [IU/l]	bd	bd	bd	bd	bd	1,251
	Stężenie kreatyniny [mg/dl]	bd	bd	bd	bd	bd	1,34
	Obecność schistocytów w rozmazie krwi	bd	bd	bd	bd	TAK	TAK
	Aktywność ADAMTS13	<3–20%			<2%	<2%	9%
	Obecność inhibitora ADAMTS13	TAK			bd	bd	TAK
Interwencja							

Kryterium	Graciaa 2023	Tran 2023	Karas 2023			
Schemat leczenia^a	• KPL + PEX + GKS + RTX	<ul style="list-style-type: none"> • GKS <ul style="list-style-type: none"> ◦ GKS: metyloprednizolon dożylnie w dawce 1000 mg/d • PEX + RTX + GKS <ul style="list-style-type: none"> ◦ RTX 4 podania 1x na tydzień w dawce 375 mg/m² • KPL + PEX + RTX + GKS <ul style="list-style-type: none"> ◦ KPL w dawce 11 mg, pierwszą dawkę podano dożylnie przed PEX, a kolejne podskórnie po PEX ◦ PEX po uzyskaniu normalizacji płytek krwi stopniowo zmniejszano dawkę PEX ◦ GKS: prednizon doustnie, po zakończeniu leczenia KPL stopniowo zmniejszani dawkę prednizonu 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIg • PEX + GKS + RTX + KPL <ul style="list-style-type: none"> ◦ PEX ◦ GKS: metyloprednizolon dożylnie w dawce 1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon w dawce 1 mg/kg mc/d, z powolnym zmniejszaniem dawki ◦ RTX 4 podania 1x na tydzień w dawce 375 mg/m² ◦ KPL w dawce 11 mg, pierwszą dawkę podano dożylnie przed PEX, a kolejną w 3 dniu podskórnie po PEX, następne dawki podskórnie KPL podawano codziennie 	<ul style="list-style-type: none"> • prednizon w dawce 60 mg • transfuzja 2 jednostek płytek krwi, a po przeniesieniu na oddział intensywnej terapii transfuzja 1 jednostki czerwonych krwinek i 1 jednostki płytek krwi • pojedyncze podanie leków sedatywnych IV (lorazepam i deksymetomidyna), następnie lewetiracetam w dawce 1000 mg 2x/d • PEX 5 zabiegów co drugi dzień • KPL w dawce 11 mg po kilku godzinach po każdym podaniu PEX, a następnie przez 30 dni od pierwszego podania PEX • RTX w dawce 800 mg 1 dzień po pierwszym zabiegu PEX, następnie 1x na tydzień przez 4 tygodnie • metyloprednizolon w dawce 10 mg/kg/d przez 3 dni, a następnie prednizon w dawce 1 mg/kg/d do końca stosowania zabiegów PEX, później stopniowe zmniejszanie dawki • solumedrol w wysokiej dawce 3 podania (od 3. do 6. doby hospitalizacji) • ceftriakson, a następnie amoksycylina przez 10 dni w związku z zakażeniem układu moczowego E.coli <p>Po opanowaniu objawów epizodu aTTP, kontynuowano terapię RTX + KPL celem profilaktyki wystąpienia nawrotu.</p>		
Czas od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia KPL	bd	bd	bd	5 dni	0 dni	≥3 dni
Okres leczenia KPL	bd	bd	bd	44 dni (30 dni po wypisie ze szpitala, 33 dni po zakończeniu PEX, gdy aktywność ADAMTS13 była na poziomie 72%)	37 dni (30 dni po wypisie ze szpitala, 35 dni po zakończeniu PEX, gdy aktywność ADAMTS13 była na poziomie >20–30%)	30 dni od pierwszego zabiegu PEX
Ocena wiarygodności						
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IVD			IVD		IVD

Kryterium	Graciaa 2023	Tran 2023	Karas 2023
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	nd	nd
I-rzędowy punkt końcowy	nd	nd	nd
Randomizacja	nd	nd	nd
Ukrycie kodu randomizacji	nd	nd	nd
Zaślepienie	nd	nd	nd
Metoda analizy wyników	nd	nd	nd
Utrata z badania	nd	nd	nd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	nd	nd	nd
Sponsor	bd	bd	brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu • uzyskanie remisji aTTP		<ul style="list-style-type: none"> • czas do normalizacji płytek krwi • czas do normalizacji płytek krwi od momentu rozpoczęcia leczenia KPL • aktywność ADAMTS13 • liczba plazmaferez • czas hospitalizacji • bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • stan kliniczny pacjenta (świadomość, kontakt słowno-logiczny, tolerancja posiłków) • czas do normalizacji płytek krwi • stężenie LDH, ustąpienie objawów anemii hemolitycznej
Metody oceny stosowane w badaniu	bd	bd	Badania laboratoryjne i obrazowe

a) Zgodnie z kolejnością stosowania

A.2.2. Ocena wiarygodności

Tabela 50.
Ocena wiarygodności wg skali JBI włączonych opisów przypadków

Ocena	Bhoopalan 2019	Kaczmarek 2019	Nagel 2020	Boudali 2022	Kamath 2023	Kirpalani 2022	Tripiciano 2021	Veltroni 2022	Graciaa 2023	Tran 2023	Karas 2023
Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak
Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak
Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?	tak	tak	tak	nie	tak	nie	tak	tak	nie	tak	tak
Czy zastosowane interwencje/procedury leczenia były jasno określone?	tak	tak	niejasne	tak	tak	niejasne	tak	tak	nie	tak	tak
Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?	tak	tak	tak	tak	tak	niejasne	tak	tak	nie	tak	tak
Czy zdarzenia niepożądane/nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	niejasne	tak	niejasne
Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	niejasne	tak	tak

Możliwości odpowiedzi: tak, nie, niejasne.

Aneks B. Definicje punktów końcowych

Tabela 51.
Porównanie definicji wybranych punktów końcowych w badaniach efektywności rzeczywistej oraz badaniu HERCULES/POST-HERCULES

Punkt końcowy	Badania	Definicja
Zaostrzenie (ang. <i>exacerbation</i>)	Albanell-Fernández 2023, Coppo 2020, Dutt 2020, Gavriilaki 2023, Izquierdo 2022, Tse 2023, Volker 2020, Jimenez 2022, Logotheitis 2021, HERCULES/POST-HERCULES	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX
	Agosti 2023, Prasannan 2023, Volker 2022 ^a	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX i/lub KPL
	Gómez-Seguí 2023 ^b	Spadek liczby płytek krwi < dolnej granicy normy, podwyższony poziom LDH i potrzeba ponownego rozpoczęcia PEX w ciągu 30 dni od zakończenia PEX
Nawrót (ang. <i>relapse</i>)	Albanell-Fernández 2023, Dutt 2020, Gavriilaki 2023, Tse 2023, Volker 2020, Jimenez 2022, Logotheitis 2021, HERCULES/POST-HERCULES	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, który miał miejsce >30 dni od zakończenia codziennej PEX
	Volker 2022, Prasannan 2023	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, który miał miejsce >30 dni od zakończenia codziennej PEX i/lub KPL
	Gómez-Seguí 2023 ^b	Problem z osiągnięciem zmniejszenia płytek krwi <150 000/mm ³ niezależnie od obecności lub nie objawów
Choroba oporna	Coppo 2020, HERCULES/POST-HERCULES	Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia oraz poziom LDH > górnej granicy normy
	Izquierdo 2022, Volker 2020, Jimenez 2022	Liczba płytek krwi <50 000/mm ³ i podwyższony poziom LDH pomimo 5 zabiegów PEX i leczenia GKS
	Gómez-Seguí 2023 ^b	Utrzymująca się trombocytopenia, brak utrzymującego się zwiększenia płytek krwi lub liczba płytek krwi <50 000/mm ³ i utrzymujący się podwyższony poziom LDH (>1,5 górnej granicy normy) pomimo 5 zabiegów PEX i leczenia GKS
	Volker 2022	Brak utrzymującej się normalizacji liczby płytek krwi >150 000/mm ³ pomimo 5 kolejnych dni przeprowadzania PEX lub leczenia KPL
	Albanell-Fernández 2023	Brak zwiększenia liczby płytek krwi, pomimo 5 dni stosowania terapii

a) Dostępne także wyniki raportowane zgodnie z definicją stosowaną w badaniu HERCULES.

b) W publikacjach Gómez-Seguí 2023 i Rubia 2023 definicje punktów końcowych przyjęto zgodnie z konsensem opracowanym przez Międzynarodową Grupę Roboczą (Scully 2017).

Aneks C. Bezpieczeństwo terapii – dane szczegółowe

Tabela 52.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach włączonych do raportu

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Krwawienia					
Albanell-Fernández 2023	bd	Ogółem	4/8 (50%)	bd	nd
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	30/90 (33%)	bd	nd
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Ogółem	15/85 (18%)	0/39 (0%)	0,0027
Di Palo 2022	bd	Ogółem	0/6 (0%)	nd	nd
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Ogółem	16/77 (21%)	bd	nd
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	3/10 (30%)	bd	bd
Kühne 2023	bd	Ogółem	2/59 (3%)	nd	nd
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	0/10 (%)	nd	nd
Niewielkie (<i>minor</i>) krwawienia					
		Ogółem	1/11 (9%)	bd	nd
Tse 2023	bd ^b	I linia	1/6 (17%)	bd	nd
		II linia (choroba oporna)	0/5 (0%)	bd	nd
Gavriilaki 2023	bd	Ogółem	5/23 (21%)	7/47 (15%)	nd
Poważne (<i>major</i>) krwawienia					
Agosti 2023	bd	Ogółem	2/26 (8%)	bd	nd
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	2/90 (2%)	bd	nd
Coppo 2023	bd	Ogółem	19/942 (2%)	bd	nd
Gavriilaki 2022	15,4 mies. (2,2–320)	Ogółem	0/16 (0%)	0/47 (0%)	nd
Gavriilaki 2023	bd	Ogółem	0/23 (0%)	0/47 (0%)	nd
Kühne 2023	bd	Ogółem	0/59 (0%)	nd	nd
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Ogółem	1/60 (2%)	nd	nd
Volker 2022	91 dni (IQR: 54–179) vs 46 dni (IQR: 27–110)	Ogółem	1/113 (1%) ^a	bd	nd
Wyniszczający krwotok					
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Ogółem	0/60 (0%)	bd	nd
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe					
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	11/90 (12%)	20/180 (11%)	0,79

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres)	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Dutt 2020	80 dni (IQR: 59–166)	Ogółem	4/85 (5%)	2/39 (5%)	>0,99
Logothetis 2021	325 dni (16–599)	Ogółem	0/10 (%)	nd	nd
Reakcja w miejscu podania					
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	6/90 (7%)	bd	nd
Coppo 2023	bd	Ogółem	35/778 (5%)	bd	nd
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	2/10 (20%)	bd	bd
Tse 2023	bd ^b	Ogółem	1/11 (9%)	bd	nd
		I linia	0 (0%)	bd	nd
		II linia (choroba oporna)	1/5 (20%)	bd	nd
Reakcja w miejscu podania związana z lekiem					
Volker 2020	108,5 dnia (5–330)	Ogółem	6/60 (10%)	bd	nd
Trombocytopenia					
Coppo 2020	127 dni (47–200)	Ogółem	19/90 (21%)	bd	nd
Izquierdo 2022	216 dni (IQR: 141–417) vs 214 dni (IQR: 138–467)	Ogółem	15/77 (19%)	bd	nd
Nadpłytkowość					
Albanell-Fernández 2023	bd	Ogółem	5/8 (63%)	bd	nd
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	4/10 (40%)	bd	bd
Poważna reakcja anafilaktyczna na PEX					
Jimenez 2022	26 mies. vs 59 mies.	Ogółem	1/10 (10%)	bd	bd

* Raportowana w publikacji.

a) Ten sam pacjent co w opisanym wcześniej badaniu Volker 2020.

b) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

Tabela 53.

Szczegółowe krwawienia dla porównania KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniach Agosti 2023, Albanell-Fernández 2023, Coppo 2020, Izquierdo 2022 i Tse 2023

Zdarzenie niepożądane	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*	
Badanie Agosti 2023^a				
Poważne (major) krwawienia	Ogółem	2/26 (8%)	bd	nd
	Krwioplucie, krwawienie z oskrzela	1/26 (4%)	bd	nd
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	1/26 (4%)	bd	nd
Badanie Albanell-Fernández 2023^b				
Krwawienia	Krwawienia z dziąseł	2/8 (25%)	bd	nd
	Inne niż poważne krwawienia związane z miejscem wkłucia	2/8 (25%)	bd	nd
Badanie Coppo 2020^c				
Ogółem	2/90 (2%)	bd	nd	

Zdarzenie niepożądane		KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Poważne (major) krwawienia	Szok krwotoczny z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	1/90 (1%)	bd	nd
	Obfita miesiączka	1/90 (1%)	bd	nd
	Ogółem	11/90 (12%)	bd	nd
Istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (non-major)	Makroskopowy krwotok z przewodu pokarmowego	3/90 (3%)	bd	nd
	Krwawienie z nosa	7/90 (8%)	bd	nd
	Krwiak podskórny	1/90 (1%)	bd	nd
	Ogółem	17/90 (19%)	bd	nd
Nie istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (non-major)	Wylewy podskórne lub niewielkie krwiaki	9/90 (10%)	bd	nd
	Krwawienia z dziąseł	6/90 (7%)	bd	nd
	Krwawienie w miejscu cewnikowania	2/90 (2%)	bd	nd
Badanie Coppo 2023				
Poważne (major) krwawienia	Ogółem	19/942 (2%)	bd	nd
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	8/942 (1%)	bd	nd
	Krwotok śródczaszkowy	2/942 (<1%)	bd	nd
	Ciężkie krwawienie w miejscu cewnika do żyły głównej	2/942 (<1%)	bd	nd
	Krwotok maciczny	2/942 (<1%)	bd	nd
Istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (non-major)	Ogółem	34/919 (4%)	bd	nd
Nie istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (non-major)	Ogółem	114/814 (14%)	bd	nd
Badanie Gómez-Seguí 2023a				
Krwawienia	Krwawienie z odbytu	1/75 (1%)	bd	nd
	Krwotok podpajęczynówkowy	1/29 (3%)	bd	nd
	Krwiomocz i krwawienie w miejscu cewnikowania	1/29 (3%)	bd	nd
	Krwiak w jamie brzusznej	1/29 (3%)	bd	nd
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	1/29 (3%)	bd	nd
	Krwawienia z dziąseł	1/29 (3%)	bd	nd
Badanie Izquierdo 2022^d				
Krwawienia	Krwawienia z dziąseł	15/77 (19%)	bd	nd
	Obfita miesiączka	8/77 (10%)	bd	nd
Badanie Rubia 2023				
Krwawienia	Umiarkowane krwawienie z nosa	1/60 (2%)	bd	nd
Badanie Tse 2023^e				

Zdarzenie niepożądane		KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Krwawienia	Obfita miesiączka	1/11 (9%)	bd	nd

* Raportowana w publikacji.

a) Brak informacji o okresie obserwacji. Pacjentka, u której wystąpiło krwawienie z oskrzela, wymagała transfuzji krwi po 12 dniach od rozpoczęcia terapii KPL, a pacjent z krwawieniem z przewodu pokarmowego – po 15 dniach od rozpoczęcia terapii KPL. W obu przypadkach występowały czynniki predysponujące do krwawień oraz równoczesne leczenie heparyną i/lub przeciwpyłkowe.

b) Mediana okresu obserwacji (IQR) pod kątem przeżycia wyniosła: 1081 dni (511–3125).

c) Mediana okresu obserwacji (25. percentyl – 75. percentyl): 127 dni (47–200).

d) Mediana okresu obserwacji (IQR): 216 dni (141–417) vs 214 dni (138–467).

e) Brak informacji o okresie obserwacji. W opisie wyników dotyczących nawrotów podano, że miały one miejsce w ciągu 1–5 lat obserwacji.

Tabela 54.

Zdarzenia niepożądane dla KPL + SoC (N = 85) w terapii epizodu aTTP w badaniu Dutt 2020

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

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

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

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

Aneks D. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 55.
Ocena wiarygodności wg skali NICE badania nierandomizowanego

Ocena	Akronim badania
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	
Suma punktów (maksymalnie 8 pkt)	

Tabela 56.
Ocena wiarygodności wg skali JBI opisu przypadku

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

Możliwości odpowiedzi: tak, nie, niejasne.