

## ANALIZA KLINICZNA



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

Wersja 4.0



## HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 19 grudnia 2023 roku (wersja 3.0)

W dniu 14 czerwca 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.34.2024.7.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 4.0).

[Redacted content]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

[Redacted content]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>14</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	14
1.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne .....	16
1.4. Skrócony opis interwencji .....	18
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>20</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	20
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	20
2.3. Wyszukiwanie badań.....	21
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	21
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	22
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji .....	23
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych .....	23
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	24
2.5. Analiza wyników .....	24
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>26</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	26
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności randomizowanych badań klinicznych (HERCULES, TITAN).....	32
3.2.1. Metodyka badań.....	32
3.2.2. Populacja .....	36
3.2.3. Interwencja i komparator .....	39
3.2.4. Wyniki uzyskane w grupach kontrolnych.....	46
3.2.5. Ocena wiarygodności badań.....	47
3.2.6. Analiza homogeniczności.....	48
3.2.7. Populacja wnioskowana i populacja w badaniu HERCULES .....	51
3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania POST-HERCULES .....	55
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ (BADANIE HERCULES) .....</b>	<b>58</b>
4.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	58
4.2. Przebieg epizodu aTTP .....	59
4.3. Zgony.....	61

4.4.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne oraz zakrzepowo-zatorowe .....	62
4.5.	Złożony punkt końcowy .....	62
4.6.	Plazmaferezy .....	63
4.7.	Hospitalizacje .....	64
4.8.	Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów .....	65
4.9.	Zdarzenia niepożądane .....	65
<b>5.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ (BADANIE POST-HERCULES) .....</b>	<b>70</b>
5.1.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	70
5.2.	Przebieg epizodu aTTP .....	70
5.3.	Zgony.....	71
5.4.	Złożony punkt końcowy .....	72
5.5.	Powikłania aTTP.....	72
5.6.	Plazmaferezy .....	72
5.7.	Hospitalizacje .....	73
5.8.	Bezpieczeństwo terapii.....	73
5.9.	Jakość życia pacjentów .....	76
<b>6.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>80</b>
<b>7.</b>	<b>OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....</b>	<b>84</b>
<b>8.</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>91</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>93</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>95</b>
<b>11.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU .....</b>	<b>101</b>
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>102</b>
<b>13.</b>	<b>SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....</b>	<b>110</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>PRZESZUKANIE BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ.....</b>	<b>115</b>
A.1.	Strategie wyszukiwania badań .....	115
A.1.1.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków .....	117
A.1.2.	Badania wykluczone z analizy.....	121
<b>ANEKS B.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH 135</b>	
B.1.	Charakterystyka badania HERCULES .....	135
B.2.	Charakterystyka badania TITAN.....	141
B.3.	Ocena wiarygodności badań .....	146
<b>ANEKS C.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA DŁUGOTERMINOWEGO POST- HERCULES .....</b>	<b>152</b>



---

G.8. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów .....	182
G.9. Funkcje poznawcze .....	183
G.10. Hospitalizacje .....	184
G.11. Zdarzenia niepożądane .....	184
<b>ANEKS H. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>186</b>
H.1. EMA (ADRREPORTS).....	186
H.2. Raporty WHO / Vigibase.....	186
<b>ANEKS I. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI RCT (NARZĘDZIE COCHRANE) .....</b>	<b>188</b>
<b>ANEKS J. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH (SKALA NICE).....</b>	<b>190</b>

# Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>aHUS</b>	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy ( <i>Atypical hemolytic-uremic syndrome</i> )
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>aTTP</b>	Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa ( <i>Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>cTTP</b>	Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa ( <i>Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura</i> )
<b>DB</b>	Podwójnie zaślepią faza badania ( <i>Double blind</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ERR</b>	Wskaźnik częstości zdarzenia ( <i>Event rate ratio</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FU</b>	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia ( <i>Follow-up</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HIT-6</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia, w oparciu o ocenę nasilenia bólu głowy ( <i>Headache Impact Test-6</i> )
<b>ISTH</b>	Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy ( <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> )
<b>KPL</b>	Kaplacyzumab
<b>LDH</b>	Dehydrogenaza mleczanowa ( <i>Lactate dehydrogenase</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy

<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>OL</b>	Otwarta faza badania ( <i>Open-label</i> )
<b>PEX</b>	Transfuzja osocza, plazmafereza ( <i>Plasma exchange</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>RBANS</b>	Testy służące przeprowadzeniu oceny neuropsychologicznej ( <i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RoB</b>	Ryzyko błędu systematycznego ( <i>Risk of bias</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RTX</b>	Rytuksymab ( <i>Rituximab</i> )
<b>RWD</b>	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej ( <i>Real World Data</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia, tzw. profil zdrowotny ( <i>Short Form-36 Health Survey</i> )
<b>SoC</b>	Standardowa terapia ( <i>Standard of Care</i> )
<b>SPL</b>	Splenektomia
<b>TTP</b>	Zakrzepowa plamica małopłytkowa ( <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



# Streszczenie

## ■ Cel

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

## ■ Niezaspokojone potrzeby pacjentów

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

Nieleczony epizod aTTP w prawie każdym przypadku prowadzi do zgonu. Aktualnie stosowana terapia standardowa obejmująca zabiegi wymiany osocza (plazmaferezy ang. *plasma exchange*, PEX) i leczenie immunosupresyjne nie daje natychmiastowego efektu terapeutycznego, przez co mimo jej wdrożenia pacjent jeszcze przez pewien czas doświadcza postępujących uszkodzeń narządowych. Co więcej, pacjenci mogą w ogóle nie odpowiadać na zastosowane leczenie (oporność na terapię) lub szybko doświadczać ponownego zaostrzenia choroby, przez co wymagają ponownych zabiegów PEX, intensyfikacji leczenia lub wdrażania kolejnych leków.

## ■ Metodyka analizy klinicznej

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

Przeprowadzono przeszukanie w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, tj. dorosłych i młodzieży w wieku przynajmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg z epizodem aTTP, w ramach którego identyfikowano badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji oraz badania obserwacyjne (m.in. serie przypadków, rejestry). Z uwagi na przewidywany brak badań przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży, poszukiwano także dowodów naukowych z niższego poziomu klasyfikacji tj. opisów pojedynczych przypadków dotyczących pacjentów będących w wieku poniżej 18 lat.

## ■ Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

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

- 1 badanie RCT dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w populacji 145 pacjentów z epizodem aTTP (badanie rejestracyjne III fazy HERCULES),
- 1 badanie RCT dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w populacji 75 pacjentów z epizodem aTTP (badanie II fazy TITAN).

Terapię standardową (SoC) w obu badaniach stanowiły zabiegi plazmaferezy (PEX) oraz leki immunosupresyjne.

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

Do analizy klinicznej włączono także wyniki przedłużenia badania HERCULES (praca POST-HERCULES), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kolejnej terapii KPL, analiza długoterminowych wyników terapii KPL oraz konsekwencji aTTP, w tym ocena jakości życia pacjentów. Ponadto odnaleziono i włączono do analizy 5 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo KPL + SoC w terapii dorosłych z aTTP.

W ramach przeprowadzonych przeszukań baz informacji medycznej zidentyfikowano i zakwalifikowano do dalszej analizy 24 badania rzeczywistej praktyki terapii KPL oraz 10 prac raportujących opisy przypadków stosowania KPL w populacji poniżej 18 lat, które szerzej opisano w Załączniku do niniejszej analizy klinicznej [1].

## ■ Wyniki analizy skuteczności

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

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

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (tj. normalizacja liczby płytek krwi  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ , umożliwiającą zaprzestanie

zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni), stanowiącego I-rzędowy punkt końcowy w badaniu (ERR = 1,55 [1,09; 2,19], wartość  $p = 0,01$ ). Szybkie opanowanie epizodu aTTP jest podstawowym celem leczenia pacjentów z aTTP. Skrócenie czasu, w trakcie którego pacjent jest narażony na uszkodzenia tkanek spowodowane niedokrwieniem w znacznym stopniu poprawia jego rokowanie.

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

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

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

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

Skuteczność terapii KPL potwierdzają wyniki przedłużenia badania randomizowanego HERCULES tj. badania POST-HERCULES, w którym mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi u pacjentów leczonych KPL + SoC wynosiła odpowiednio 7 dni, 5,5 dnia oraz 5 dni odpowiednio dla chorych z 1., 2. i 3. ponownym epizodem aTTP, który miał miejsce w trakcie badania POST-HERCULES. Do czasu rozpoczęcia terapii KPL pacjenci mogli przebyć maksymalnie 1 zabieg PEX, więc pierwsza dawka KPL podawana była stosunkowo szybko. Dla porównania mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi u pacjentów z 1. ponownym epizodem aTTP, którzy otrzymywali wyłącznie terapię SoC była o 3 dni dłuższa.

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa KPL uznano za akceptowalny, a korzyści z zastosowanej terapii przewyższały ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Mechanizm działania kaplacyzumabu polega na wiązaniu się z czynnikiem von Willebranda, odpowiedzialnym za proces krzepnięcia krwi i hemostazy, a to łączy się z kolei

z potencjalnym wpływem na występowanie krwawień w przebiegu epizodu aTTP. Dodanie KPL do SoC w porównaniu z SoC wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia AE ogółem związanych z krwawieniem (RR = 1,35 [1,01; 1,81], NNH = 5 [3; 113]) oraz SAE ogółem, w tym także związanych z krwawieniem (RR = 8,23 [1,06; 64,09], NNH = 10 [5; 48]). W grupie KPL + SoC istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC + SoC było ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AE) obejmujących:

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

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

### ■ Jakość życia pacjentów

Wystąpienie epizodu aTTP i związanych z nim uszkodzeń narządowych może nieść za sobą długoterminowe konsekwencje w postaci pogorszenia jakości życia pacjentów czy ich funkcjonowania poznawczego. Kwestia jakości życia analizowana była w badaniu POST-HERCULES, w którym pacjenci podlegali ocenie w trakcie odbywających się co 6 mies. wizyt kontrolnych.

W trakcie 3-letniej obserwacji pacjentów z przebyłym epizodem aTTP ich jakość życia była stabilna lub uległa delikatnej poprawie. Wykorzystując testy do oceny neuropsychologicznej (ang. *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*, RBANS) mierzono funkcjonowanie poznawcze chorych takie jak pamięć, uwaga czy funkcje językowe. W odniesieniu do ogólnego wyniku kwestionariusza RBANS, wśród chorych otrzymujących KPL + SoC obserwowano numeryczną poprawę w porównaniu z grupą kontrolną dla średniej zmiany względem wartości wyjściowej (4,2 pkt. vs 2,1 pkt.). Wyniki jakości życia mierzonej z wykorzystaniem profilu zdrowotnego (ang. *Short Form-36 Health Survey*, SF-36) wykazały niewielkie zmiany, były stabilne w czasie i nieznacznie różniły się pomiędzy ramionami badania dla różnych domen. W badaniu oceniono także ból głowy (kwestionariusz ang. *Headache Impact Test-6*, HIT-6), dla którego również wyniki były zbliżone wśród pacjentów leczonych KPL + SoC i SoC.

### ■ Efektywność rzeczywista terapii

Opisane w Załączniku do analizy klinicznej [1] dowody naukowe w postaci badań obserwacyjnych wskazują, że terapia KPL stosowana jest także poza warunkami badań klinicznych, w tym w populacji pacjentów w wieku <18 lat. Stosowanie KPL dodanego do SoC w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono łącznie u ponad 1000 chorych, co w przypadku choroby rzadkiej, jaką jest aTTP, stanowi bardzo dużą populację pacjentów i powinno być brane pod uwagę przy wnioskowaniu o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej interwencji. Wyniki 24 badań efektywności rzeczywistej potwierdzają skuteczność KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w odniesieniu do czasu do normalizacji liczby płytek krwi, co stanowi dodatkowy, ale istotny dowód potwierdzający skuteczność leczenia epizodu aTTP z wykorzystaniem KPL + SoC. Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi wynosiła 3–4 dni od momentu rozpoczęcia terapii KPL. Nawrót aTTP odnotowano u pojedynczych pacjentów. Wśród ponad 1000 chorych włączonych do badań obserwacyjnych wystąpiło kilkanaście zgonów, jednak najczęściej byli to pacjenci, u których leczenie KPL zostało rozpoczęte z opóźnieniem lub początkowy stan pacjentów był bardzo ciężki. Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych KPL w trakcie epizodu aTTP były spójne z raportowanymi w badaniu HERCULES.

## Wnioski końcowe

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

W ramach standardowego, dotychczas stosowanego leczenia (SoC) epizodu aTTP pacjenci często doświadczają zaostrzenia choroby, czyli bardzo wczesnego i szybkiego powrotu objawów epizodu, powodujących nowe, jak i pogłębiających obecne już uszkodzenia narządowe i wymagających ponownego wdrożenia uciążliwej procedury wymiany osocza. Także i w tym obszarze KPL dodany do SoC w porównaniu z SoC wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia takich wczesnych nawrotów aTTP. Zatem wartość dodaną KPL – oprócz podstawowej, jaką jest umożliwienie szybkiej remisji epizodu choroby – stanowi fakt, że znacznie obniża on ryzyko wystąpienia szybkiego nawrotu (zaostrzenia) choroby, dzięki czemu organizm pacjenta ma możliwość regeneracji po przebytych wcześniejszym epizodzie aTTP.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo KPL w terapii dorosłych pacjentów zostało udowodnione w badaniach klinicznych jak i w ramach wielu badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Nabyta postać TTP zdecydowanie częściej występuje u dorosłych osób niż u dzieci i młodzieży. Stąd do badań klinicznych dla KPL ostatecznie nie włączono żadnego pacjenta w wieku poniżej 18 lat, a rekomendacje odnośnie do dawkowania KPL w tej populacji powstały w oparciu o model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny. Wyniki modelu okazały się wystarczające do poszerzenia przez EMA rejestracji produktu leczniczego Cablivi® o populację dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat o masie ciała minimum 40 kg. Dostępne dowody naukowe dla populacji dzieci i młodzieży pochodzą z opisów pojedynczych przypadków i badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Niemniej jednak także i w tej grupie chorych odnotowano korzyści z terapii KPL, o czym świadczyło szybkie uzyskanie prawidłowej liczby płytek krwi i poprawa stanu zdrowia pacjentów, przy braku obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

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

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

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

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [2, 3].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [4].

### Populacja docelowa:

- Dorośli pacjenci oraz młodzież w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg, z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP), tj.:
  - kliniczne objawy epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP), wymagającego leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,
  - trombocytopenia: liczba płytek  $<100 \times 10^9/L$ ,
  - rozpad czerwonych krwinek (obecność schistocytów w rozmazie krwi),
  - aktywność ADAMTS13  $<10\%$  oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 (leczenie może być wprowadzone w oczekiwaniu na wyniki badań):
    - i. ocena parametrów ADAMTS13 musi być przeprowadzona na podstawie próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,
    - ii. wyniki badań muszą być uzyskane maksymalnie do 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni.

#### **INTERWENCJA:**

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

#### **KOMPARATOR:**

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

#### **PUNKTY KOŃCOWE:**

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

#### **METODYKA**

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

### 1.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne

Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (aTTP, ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*) stanowi objawiające się gwałtownie i nagle, bardzo rzadkie schorzenie hematologiczne prowadzące do powstawania zakrzepów w naczyniach krwionośnych, a w konsekwencji do uszkodzenia wewnętrznych narządów, w tym tych związanych z układem nerwowym, krążenia oraz pokarmowym. Epizod aTTP może stanowić zagrożenie życia, w szczególności, jeśli dojdzie do zaburzenia pracy mózgu, serca lub nerek. Należy zwrócić uwagę na fakt, że większość z tych konsekwencji epizodu aTTP spowodowana uszkodzeniem ww. narządów w znacznym stopniu ogranicza zdolność do samodzielnego funkcjonowania chorego oraz obniża jego jakość życia. Choroba pojawia się najczęściej u osób młodych bądź będących w średnim wieku (30–50 lat) [5–8].

Nieleczony epizod aTTP prawie zawsze prowadzi do zgonu pacjenta (80–90% przypadków), a każde opóźnienie leczenia znacznie pogarsza rokowanie. W przypadku 10–42% leczonych pacjentów w trakcie terapii obserwuje się oporność na leczenie [5–8].

Zmianą w rokowaniu epizodu aTTP stało się wprowadzenie do leczenia wymiennej transfuzji osocza (PEX, ang. *plasma exchange*) stosowanej wraz z leczeniem immunosupresyjnym (np. metyloprednizolonem, czy w cięższych przypadkach nawrotowych lub opornych cyklosporyną, cyklofosfamidem, winkrystyną czy rytuksymabem). Procedura ta stanowi aktualnie standard leczenia, zgodnie z danymi literaturowymi wiążąc się jednak ze śmiertelnością na poziomie około 10–20% [9]. Zabieg PEX jest jednak procedurą czasochłonną, wymaga hospitalizacji pacjenta i stanowi znaczne obciążenie dla organizmu, a w jej trakcie mogą wystąpić powikłania stanowiące dodatkowe obciążenie dla chorego. W przypadku aTTP zabieg ten należy wykonywać codziennie do czasu ustąpienia objawów neurologicznych, normalizacji aktywności dehydrogenazy mleczanowej i przez 2 dni po uzyskaniu wzrostu liczby płytek krwi  $>150\,000/\mu\text{l}$ . Średnio w trakcie epizodu aTTP u jednego pacjenta wykonuje się kilkanaście obciążających zabiegów PEX, a średni czas trwania terapii epizodu wynosi od kilku dni do kilku tygodni [8, 10, 11].

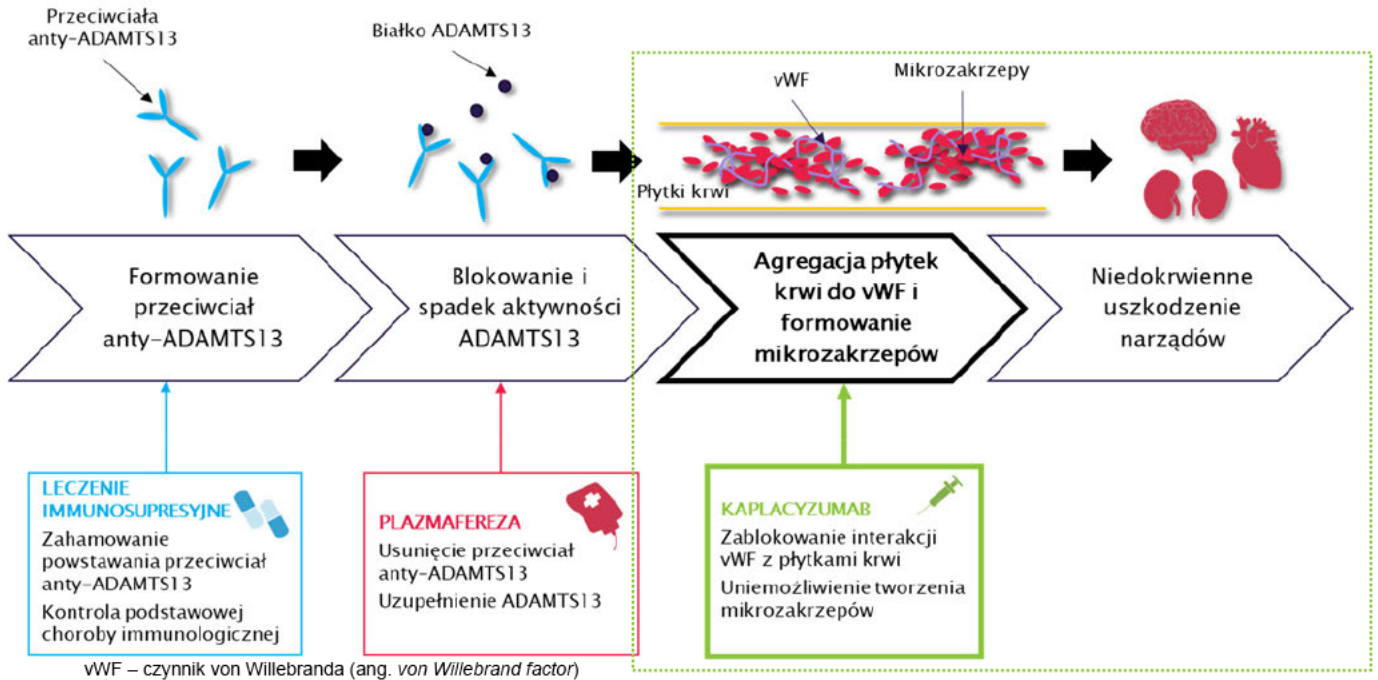
W związku z faktem, że aTTP jest schorzeniem zagrażającym życiu, związanym z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w przebiegu, którego stosunkowo często pojawia się oporność na aktualnie dostępne leczenie lub nawrót, konieczne jest poszukiwanie nowych, skutecznych i co najistotniejsze szybko działających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

Podsumowując, leczenie epizodu aTTP powinno opierać się na trzech osiach patofizjologicznych: zahamowaniu powstawania przeciwciał anti-ADAMTS13, usuwaniu obecnych przeciwciał anti-ADAMTS13 i uzupełnianiu ADAMTS13, zablokowaniu tworzenia mikrozakrzepów prowadzących do niedokrwienych uszkodzeń narządów. Terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*) stanowią

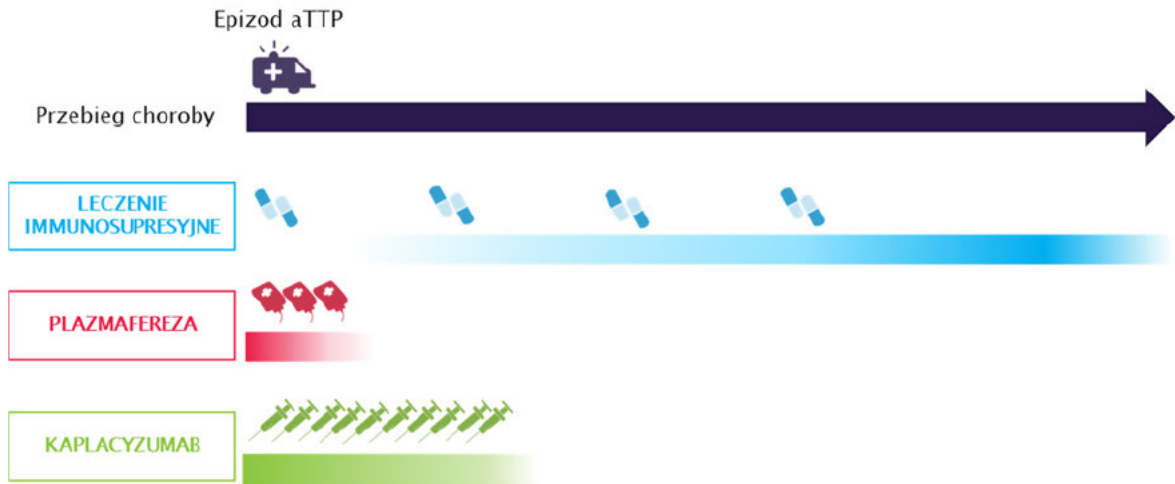


zabiegi wymiany osocza (plazmafereza) i leczenie immunosupresyjne, które stanowią odpowiedź tylko na pierwsze dwa spośród wskazanych wyżej punktów. Z kolei terapia kaplacyzumabem odpowiada na potrzeby opisane w pkt. 3.

**Rysunek 1.**  
Mechanizm działania i rola terapii stosowanych w leczeniu epizodu aTTP (opracowanie własne na podstawie [10, 12–14])



**Rysunek 2.**  
Schemat leczenia epizodu aTTP z uwzględnieniem czasu działania poszczególnych terapii (opracowanie własne)



## 1.4. Skrócony opis interwencji

Pierwszą i aktualnie jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną do leczenia epizodu aTTP, rekomendowaną do stosowania przez podręczniki medyczne (Interna Szczeklika 2022/2023) oraz opublikowane w 2020 roku aktualne wytyczne Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*), Brytyjskiego Komitetu ds. Standardów w Hematologii (BCSH, ang. *British Committee for Standards in Haematology*) i Japońskiego Towarzystwa Hematologicznego (JSH, ang. *Japanese Society of Hematology*) stanowi przeciwciało monoklonalne – **kaplacyzumab**, którego mechanizm działania polega na blokowaniu połączenia czynnika von Willebranda z płytkami krwi, uniemożliwiając w ten sposób adhezję płytek krwi, co z kolei uniemożliwia tworzenie się zakrzepów. W badaniach klinicznych wykazano, że dodanie kaplacyzumabu do terapii standardowej (PEX + immunosupresja) wiązało się z istotną statystycznie szybszą odpowiedzią na leczenie oraz krótszym okresem przeprowadzania PEX i krótszym czasem trwania hospitalizacji, niż w przypadku stosowania samej terapii standardowej. **Szybsze opanowanie epizodu aTTP wiąże się ze znaczną korzyścią dla pacjenta i ogranicza ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji aTTP, w tym stanów zagrażających życiu [15–17]. Terapia KPL ukierunkowana jest na leczenie pojedynczego epizodu aTTP.**

Produkt leczniczy Cabliivi® jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i więcej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją (SoC, standard of care) [16]. Pierwsza dawka KPL (10 mg) podawana jest we wstrzyknięciu dożylnym przed wymianą osocza (PEX), natomiast kolejne dawki KPL (10 mg) podawane są codziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub ich opiekunowie mogą sami wstrzykiwać produkt leczniczy [16].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cabliivi® każdy cykl leczenia KPL dzieli się na trzy etapy (Rysunek 3):

- 1. etap leczenia: KPL + SoC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX,
- 2. etap leczenia: KPL + SoC stosowane codziennie przez 30 dni od momentu zakończenia ostatniej PEX,
- 3. etap leczenia (opcjonalny): okres przedłużonej terapii KPL po zakończeniu 1. oraz 2. etapu leczenia, zalecany w przypadku objawów utrzymującej się choroby immunologicznej, kontynuowany do czasu ustąpienia objawów podstawowej choroby immunologicznej (np. trwałej normalizacji poziomu aktywności ADAMTS13) [16].

**Rysunek 3.**  
**Dawkowanie i czas trwania terapii Cabliwi® (opracowanie własne na podstawie [16])**



\* ChPL Cabliwi: Jeżeli na koniec tego okresu stwierdzi się objawy utrzymującej się choroby immunologicznej, zalecane jest zoptymalizowanie leczenia immunosupresyjnego i kontynuowanie codziennych wstrzyknięć kaplacyzumabu w dawce 10 mg do czasu ustąpienia objawów podstawowej choroby immunologicznej (np. trwałej normalizacji poziomu aktywności ADAMTS13) [16].

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

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

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli oraz młodzież w wieku przynajmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg, z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (<i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i>, aTTP).</li> </ul> <p>Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</p>	• x
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KPL + SoC: kaplacyzumab dodany do leczenia standardowego (SoC, ang. <i>standard of care</i>), czyli PEX i leczenia immunosupresyjnego</li> </ul>	• x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SoC: standardowe postępowanie, czyli PEX i leczenie immunosupresyjne</li> </ul>	• x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do uzyskania odpowiedzi</li> <li>• Czas trwania PEX</li> <li>• Czas trwania hospitalizacji</li> <li>• Nawrót choroby ogółem, w tym zaostrzenie i późny nawrót choroby,</li> <li>• Oporność na terapię</li> <li>• Zgony</li> <li>• Powikłania aTTP</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii</li> <li>• Jakość życia pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,</li> <li>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji (np. seria przypadków, rejestr),</li> <li>○ opisy pojedynczych przypadków (wyłącznie te obejmujące pacjentów w wieku poniżej 18 lat),</li> </ul> </li> <li>• przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy pojedynczych przypadków pacjentów w wieku &gt; 18 lat,</li> <li>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych,</li> <li>• doniesienia konferencyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej (dotyczy badań klinicznych i przeglądów systematycznych),</li> <li>○ jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych lub jako samodzielna publikacja do badania (dotyczy badań obserwacyjnych oraz opisów przypadków).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>

## 2.3. Wyszukiwanie badań

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

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadziła jedna osoba (■■■■), a jej poprawność została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką mikroangiopatii zakrzepowych (Aneks A.1.1.),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.1.1),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2019 roku, a jego ostatnia aktualizacja miała miejsce w październiku 2023 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

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

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [18]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych wykorzystanych w danym badaniu na jego wiarygodność – i obejmuje kilka kluczowych parametrów:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [19, 20] (Aneks G).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [19, 20].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [21] do oceny wiarygodności badań bez randomizacji wykorzystano skalę NICE [22], w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?

- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych (Aneks J)?

Do oceny opisów pojedynczych przypadków wykorzystano skalę JBI (*The Joanna Briggs Institute*) [23], na która składa się 8 pytań:

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

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, typ epizodu (pierwszy, choroba nawrotowa), parametry laboratoryjne (np. liczba płytek krwi, stężenie kreatyniny, aktywność ADAMTS13 <10%),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [24].

## 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

## 2.5. Analiza wyników

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

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, *relative risk*), oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT



(*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną, a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy różnica pomiędzy grupą badaną, a kontrolną nie była istotna statystycznie.

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

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

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

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukań baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1 960 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1 568 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 182 pozycje bibliograficzne. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania RCT opisane w 42 publikacjach (część publikacji jest wspólna dla obu badań), w tym:

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

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

W toku przeszukań zidentyfikowano także prospektywne, jednoramienne badanie **post-HERCULES**, będące przedłużeniem badania HERCULES, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowanie KPL + SoC w kolejnych epizodach aTTP (4 publikacje) (Rozdz. 5, Tabela 2).

Dodatkowo, w ramach analizy uzupełniającej, w Aneksie (Aneks C, Aneks G) opisano także jedno badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (**Miyakawa 2023**) przeprowadzone w populacji azjatyckiej (Japonia) na niewielkiej grupie (liczącej 21 pacjentów z aTTP) leczonych KPL + SoC (Tabela 2).

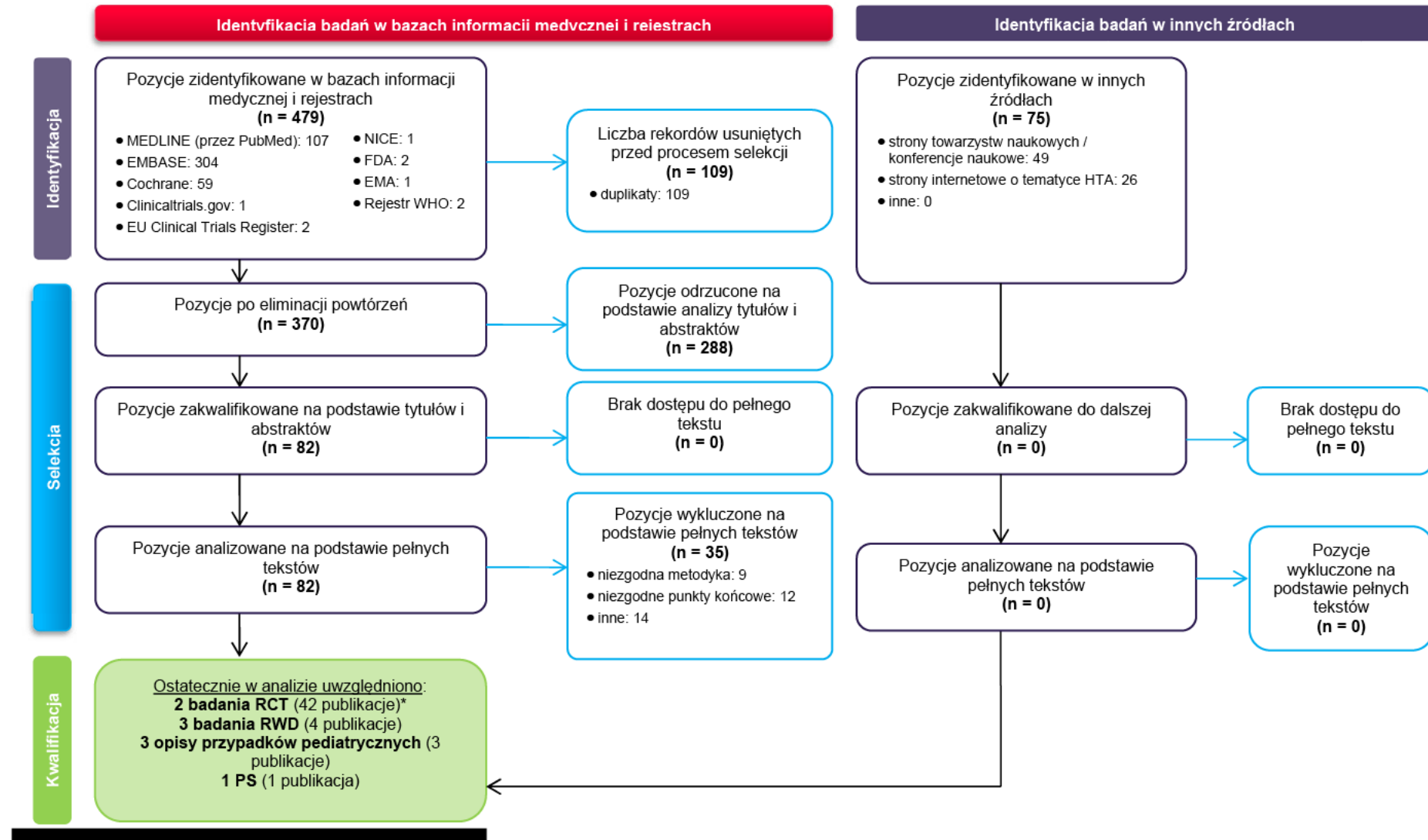
Zidentyfikowane prace przeprowadzone w warunkach **rzeczywistej praktyki klinicznej** (24 prace, Tabela 3) oraz **opisy przypadków** stosowania KPL w populacji dzieci i młodzieży (10 prac obejmujących 16 przypadków, Tabela 4) szczegółowo opisano w ramach odrębnego Załącznika do niniejszej analizy klinicznej [1].

Ponadto odnaleziono i włączono do analizy także 5 **przeглядów systematycznych** oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo KPL + SoC w terapii dorosłych z aTTP (Rozdz. 7, Tabela 5).

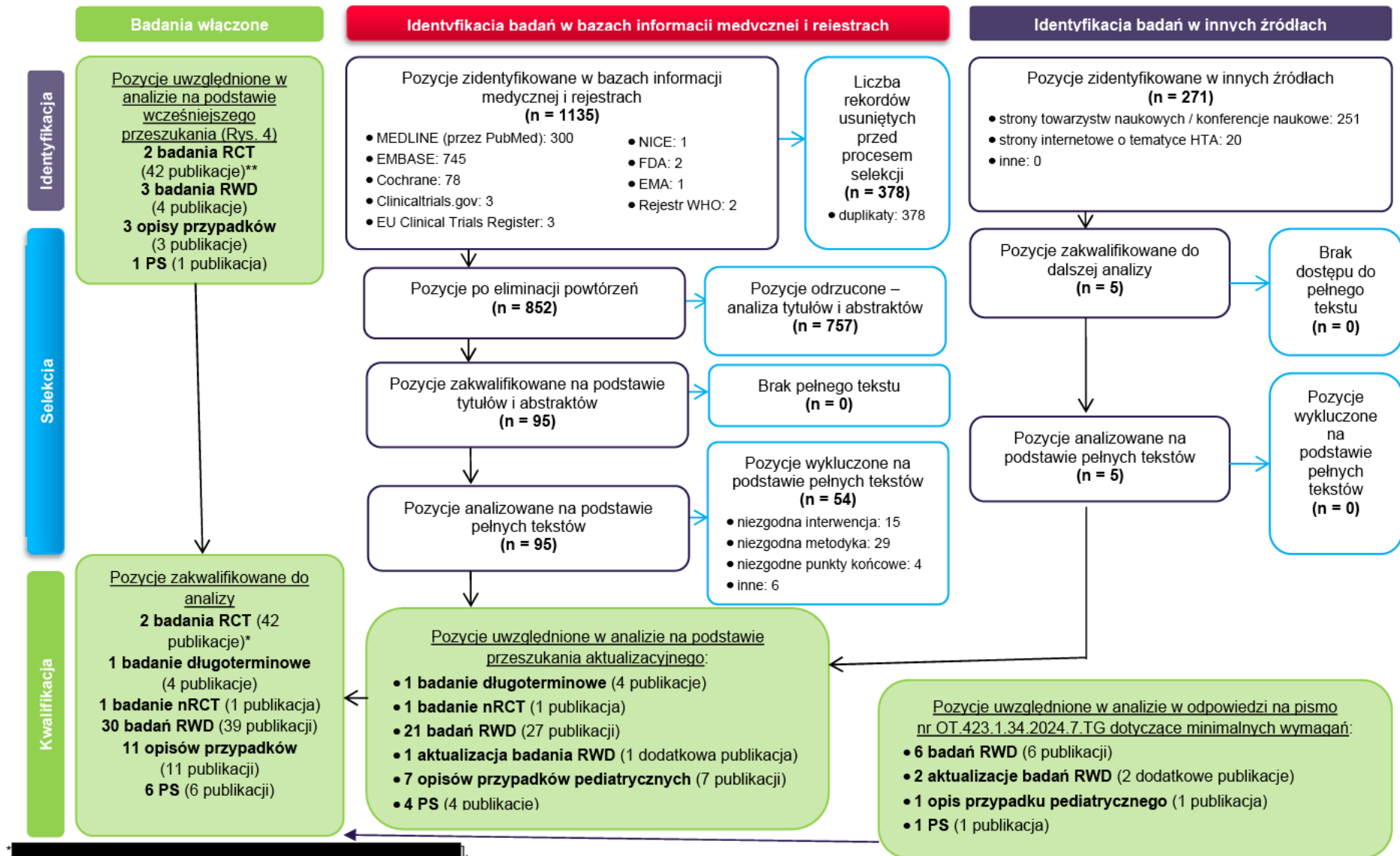
W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.34.2024.7.TG dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, uzupełniono listę włączonych badań. Dodano 10 publikacji, które ukazały się po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w tym:

- 6 badań RWD (6 publikacji), 2 publikacje, w których przedstawiono nowsze wyniki uprzednio włączonych badań RWD oraz 1 opis przypadku stosowania KPL w populacji dzieci i młodzieży;
- 1 przegląd systematyczny.

Rysunek 4. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukania do 4. grudnia 2020 roku



Rysunek 5. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukania aktualizacyjne z 2023 roku



**Tabela 2.**  
**Lista publikacji do badań RCT i nRCT włączonych do analizy klinicznej**

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie randomizowane III fazy HERCULES dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC</b>			
1.	Besik 2020	Abstrakt konferencyjny	[25]
2.	Cataland 2018	Abstrakt konferencyjny	[26]
3.	Cataland 2019a	Abstrakt konferencyjny	[27]
4.	Cataland 2019b	Abstrakt konferencyjny	[28]
5.	Coppo 2018	Abstrakt konferencyjny	[29]
6.	Coppo 2019	Abstrakt konferencyjny	[30]
7.	Coppo 2020a	Abstrakt konferencyjny	[31]
8.	De La Rubia 2019	Abstrakt konferencyjny	[32]
9.	Kaynar 2020	Abstrakt konferencyjny	[33]
10.	Knöbl 2018	Abstrakt konferencyjny	[34]
11.	Knöbl 2020	Publikacja pełnotekstowa	[35]
12.	Hovinga 2018	Abstrakt konferencyjny	[36]
13.	Hovinga 2019	Abstrakt konferencyjny	[37]
14.	Pavenski 2019	Abstrakt konferencyjny	[38]
15.	Peyvandi 2018a	Abstrakt konferencyjny	[39]
16.	Peyvandi 2018b	Abstrakt konferencyjny	[40]
17.	Peyvandi 2018c	Abstrakt konferencyjny	[41]
18.	Peyvandi 2018d	Abstrakt konferencyjny	[42]
19.	Peyvandi 2018e	Abstrakt konferencyjny	[43]
20.	Peyvandi 2018f	Abstrakt konferencyjny	[44]
21.	Scully 2017	Prezentacja i abstrakt konferencyjny	[45]
22.	Scully 2018a	Abstrakt konferencyjny	[46]
23.	Scully 2018b	Abstrakt konferencyjny	[47]
24.	Scully 2018c	Abstrakt konferencyjny	[48]
25.	Scully 2019	Publikacja pełnotekstowa*	[15]
26.	Scully 2020	Abstrakt konferencyjny	[49]
27.	NCT02553317	Raport z clinicaltrials.gov	[50]
28.	2015-001098-42	Raport z rejestru badań EMA	[51]
29.		Raport z rejestru badań WHO	[52]
30.	Charakterystyka produktu leczniczego Cablivi opublikowana przez FDA		[53]
31.	Raport FDA oceniający lek Cablivi		[54]
32.	Raport EMA oceniający lek Cablivi		[55]
33.	Raport NICE oceniający lek Cablivi		[56]
<b>Badanie randomizowane II fazy TITAN dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC</b>			
1.	Cataland 2019b	Abstrakt konferencyjny	[28]
2.	Peyvandi 2015	Abstrakt konferencyjny	[58]
3.	Peyvandi 2016a	Publikacja pełnotekstowa*	[17]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
4.	Peyvandi 2016b	List edytorski	[59]
5.	Peyvandi 2016c	Poster i abstrakt konferencyjny	[60]
6.	Peyvandi 2017	Publikacja pełnotekstowa	[61]
7.	NCT01151423	Raport z clinicaltrials.gov	[62]
8.	2010-019375-30	Raport z rejestru badań EMA	[63]
9.		Raport z rejestru badań WHO	[64]
10.	Charakterystyka produktu leczniczego Cablivi opublikowana przez FDA		[53]
11.	Raport FDA oceniający lek Cablivi		[54]
12.	Raport EMA oceniający lek Cablivi		[55]
13.	Raport NICE oceniający lek Cablivi		[56]
<b>Badanie jednoramienne post-HERCULES</b>			
1.	Scully 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[65]
2.	Scully 2022b	Doniesienie konferencyjne	[66]
3.	Scully 2021	Doniesienie konferencyjne	[67]
4.	Kremer-Hovinga 2022	Doniesienie konferencyjne	[68]
<b>Badanie jednoramienne Miyakawa 2023</b>			
1.	Miyakawa 2023	Publikacja pełnotekstowa	[69]

\* Publikacja główna.

**Tabela 3.**  
Lista publikacji do badań RWD włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Agosti 2023	Agosti 2023	Publikacja pełnotekstowa	[70]
2.		Agosti 2022	Doniesienie konferencyjne	[71]
3.	Al Rasheed 2023 (ATHENA)	Al Rasheed 2023	Doniesienie konferencyjne	[72]
4.	Albanell-Fernández 2023	Albanell-Fernández 2023	Publikacja pełnotekstowa	[73]
5.	Carniato 2022	Carniato 2022	Doniesienie konferencyjne	[74]
6.	Coppo 2020	Coppo 2020	Publikacja pełnotekstowa	[75]
7.	Coppo 2023	Coppo 2023	Doniesienie konferencyjne	[76]
8.	de Oliveira Boechat 2023	de Oliveira Boechat 2023	Publikacja pełnotekstowa	[77]
9.	Delgado Pinos 2023	Delgado Pinos 2023	Doniesienie konferencyjne	[78]
10.	Di Palo 2022	Di Palo 2022	Doniesienie konferencyjne	[79]
11.	Dierickx 2023	Dierickx 2023	Doniesienie konferencyjne	[80]
12.	Dutt 2020	Dutt 2020	Publikacja pełnotekstowa	[81]
13.	Gavriilaki 2023	Gavriilaki 2023	Publikacja pełnotekstowa	[82]
14.		Gavriilaki 2022	Doniesienie konferencyjne	[83]
15.	Gómez-Seguí 2023 (REPPT)	Gómez-Seguí 2023	Publikacja pełnotekstowa	[84]
16.		Gómez-Seguí 2023a	Doniesienie konferencyjne	[85]
17.	Rubia 2023 (REPPT)	Rubia 2023	Doniesienie konferencyjne	[86]

Lp.	Badanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
18.	Izquierdo 2022 (REPPT)	Izquierdo 2022	Publikacja pełnotekstowa	[87]
19.		Garcia-Garcia 2020	Doniesienie konferencyjne	[88]
20.	Jimenez 2022	Jimenez 2020	Doniesienie konferencyjne	[89]
21.		Jimenez 2022	Publikacja pełnotekstowa	[90]
22.	Jones 2023	Jones 2023	Doniesienie konferencyjne	[91]
23.	Kühne 2023	Kühne 2023	Doniesienie konferencyjne	[92]
24.	Logothetis 2021	Logothetis 2021a	Publikacja pełnotekstowa	[93]
25.		Logothetis 2021b	Doniesienie konferencyjne	[94]
26.	Maia 2023	Maia 2023	Doniesienie konferencyjne	[95]
27.	Mingot 2023	Mingot 2023	Doniesienie konferencyjne	[96]
28.	Prasannan 2023	Prasannan 2023	Publikacja pełnotekstowa	[97]
29.	Reti 2023	Reti 2023	Doniesienie konferencyjne	[98]
30.	Saito 2023	Saito 2023	Doniesienie konferencyjne	[99]
31.	Tomasino 2022	Tomasino 2022	Doniesienie konferencyjne	[100]
32.	Tse 2023	Tse 2023	Publikacja pełnotekstowa	[101]
33.	Vataire 2022a	Vataire 2022a	Doniesienie konferencyjne	[102]
34.	Vataire 2022b	Vataire 2022b	Doniesienie konferencyjne	[103]
35.	Volker 2020	Volker 2020a	Publikacja pełnotekstowa	[104]
36.		Volker 2020b	Publikacja pełnotekstowa	[105]
37.		Volker 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[106]
38.	Volker 2022	Kuehne 2020	Doniesienie konferencyjne	[107]
39.		Volker 2022b	Doniesienie konferencyjne	[108]

**Tabela 4.**  
**Lista publikacji dot. przypadków pacjentów pediatrycznych leczonych KPL + SoC**

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Bhoopalan 2019	List edytorski	[109]
2.	Boudali 2021	Publikacja pełnotekstowa	[110]
3.	Graciaa 2023	Doniesienie konferencyjne	[111]
4.	Kaczmarek 2019	Publikacja pełnotekstowa	[112]
5.	Kamath 2023	Doniesienie konferencyjne	[113]
6.	Karas 2023	Publikacja pełnotekstowa	[114]
7.	Kirpalani 2022	List edytorski	[115]
8.	Nagel 2020	List edytorski	[116]
9.	Tran 2023	Publikacja pełnotekstowa	[117]
10.	Tripciano 2021	Publikacja pełnotekstowa	[118]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
11.	Veltroni 2022	Publikacja pełnotekstowa	[119]

Tabela 5.  
Lista przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Chen 2022	Publikacja pełnotekstowa	[120]
2.	Chung 2020	Publikacja pełnotekstowa	[121]
3.	Djulbegovic 2023	Publikacja pełnotekstowa	[122]
4.	He 2023	Publikacja pełnotekstowa	[123]
5.	Neupane 2023	Publikacja pełnotekstowa	[124]
6.	Soto-Mora 2023	Publikacja pełnotekstowa	[125]

## 3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności randomizowanych badań klinicznych (HERCULES, TITAN)

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

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

### 3.2.1. Metodyka badań

#### 3.2.1.1. KRYTERIA KWALIFIKACJI DO BADAŃ

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

Badanie HERCULES charakteryzowało się dwukrotnie większą próbą niż badanie TITAN (145 vs 75 pacjentów).

Do badań HERCULES i TITAN włączono dorosłych pacjentów:

- z diagnozą aTTP w oparciu o obraz kliniczny (w badaniu HERCULES opierano się na małopłytkowości oraz udowodnionej badaniem mikroskopowym fragmentacji czerwonych



krwinek tj. obecności schistocytów, natomiast w badaniu TITAN nie podano tego rodzaju informacji),

- wymagających leczenia z zastosowaniem wymiennej transfuzji osocza (plazmaferezy (PEX, *plasma exchange*)).

W obu badaniach w wybranych ośrodkach dopuszczano możliwość włączenia do badania dzieci i młodzieży (HERCULES: od  $\geq 2$  lat do 18 lat<sup>1</sup>; TITAN: od  $\geq 12$  lat do 18 lat), jednak do obu badań ostatecznie włączono wyłącznie dorosłych pacjentów.

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

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

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

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

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

### 3.2.1.2. OKRES LECZENIA I CZAS TRWANIA FOLLOW-UP

Okres leczenia w badaniu HERCULES obejmował fazę podwójnie zaślepioną (DB, ang. *double blind*), w której leczenie stosowane było zgodnie ze schematem przypisanym w trakcie randomizacji oraz otwartą fazę leczenia (OL, ang. *open label*) – trafiali do niej pacjenci, u których wystąpił pierwszy nawrót

<sup>1</sup> Włączanie osób poniżej 18 roku życia możliwe w związku z poprawką do protokołu badania HERCULES.

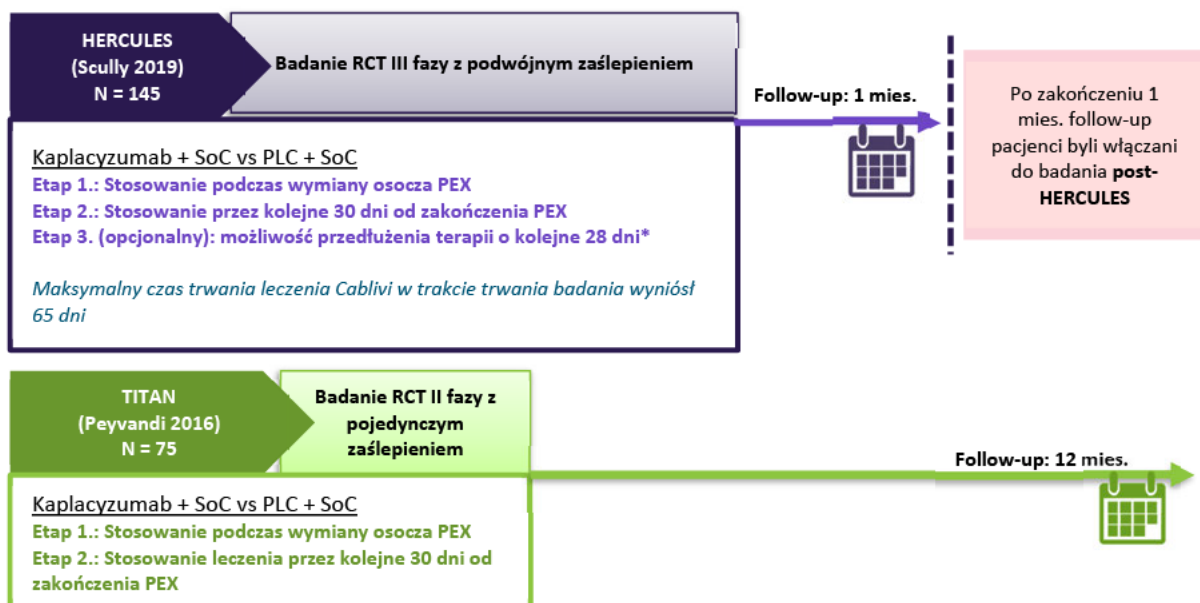
aTTP w trakcie trwania terapii KPL lub PLC (tj. nawrót w trakcie trwania fazy DB) i w jej ramach pacjenci otrzymywali leczenie KPL + SoC. W badaniu HERCULES:

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

Najdłuższa terapia KPL + SoC w badaniu trwała 65 dni, przy czym trzeba dodać, że protokół badania nie określał całkowitego, maksymalnego czasu trwania leczenia KPL. Po zakończeniu terapii KPL/PLC pacjenci byli objęci obserwacją (FU, ang. *follow-up*) przez 1 mies. (Rysunek 6), a następnie przechodzili do obserwacji w ramach badania post-HERCULES (opisanego w Rozdz. 3.3).

Okres leczenia w badaniu TITAN obejmował fazę pojedynczo zaślepioną, w której leczenie stosowane było zgodnie ze schematem przypisanym w trakcie randomizacji. Pacjenci, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostrenie aTTP w trakcie trwania terapii KPL lub PLC mogli rozpocząć nowy cykl leczenia, począwszy od 1. etapu leczenia, zgodnie ze schematem leczenia przypisanym w trakcie randomizacji (nie dopuszczano *cross-over*). Całkowity okres leczenia KPL/PLC mógł wynosić maksymalnie 90 dni od momentu otrzymania pierwszej dawki KPL/PLC, wliczając w to okres leczenia KPL/PLC z powodu wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP. Całkowita mediana ekspozycji na KPL wyniosła 37,9 dnia (zakres: 3–77), a na PLC 39,2 dnia (zakres: 2–90), włącznie z okresem stosowania KPL/PLC z powodu wczesnego nawrotu/zaostrenia choroby. Po zakończeniu terapii KPL/PLC pacjenci byli objęci obserwacją (FU, ang. *follow-up*) przez 12 mies. (Rysunek 6).

Rysunek 6.  
Struktura badań HERCULES i TITAN dla kaplacyzumabu stosowanego w Terapii aTTP



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

### 3.2.1.3. OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE

Ze względu na specyfikę choroby (stan nagły, w którym szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie jest kluczowe i poprawia rokowanie pacjenta oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji epizodu aTTP spowodowanych niedokrwieniem narządów) pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (Tabela 6).

W obu badaniach HERCULES i TITAN oceniano także:

- odsetek pacjentów, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostrenie aTTP (tj. nawrót aTTP  $\leq$ 30 dni od zakończenia codziennej PEX),
- późny nawrót aTTP (tj. nawrót aTTP  $>$ 30 dni od zakończenia codziennej PEX),
- oporność na terapię (Rysunek 7),
- liczbę przebytych zabiegów PEX oraz objętość przebytych PEX,
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,
- złożony punkt końcowy definiowany jako wystąpienie w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia: zgonu związanego z aTTP lub nawrotu aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego,
- śmiertelność,
- bezpieczeństwo stosowanej terapii.

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

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

**Tabela 6.**  
Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	HERCULES	TITAN
<b>Czas do odpowiedzi na leczenie*</b>	Czas do: normalizacji liczby płytek krwi ( $\geq$ 150 000/mm <sup>3</sup> ) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni	Czas do: potwierdzonej normalizacji liczby płytek krwi ( $\geq$ 150 000/mm <sup>3</sup> ). Potwierdzenie obejmuje liczbę płytek krwi $\geq$ 150 000/mm <sup>3</sup> po 48 godz. oraz poziom LDH $<$ 2 x górna granica normy
<b>Wczesny nawrót/zaostrenie (ang. <i>exacerbation</i>)</b>	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX
<b>Późny nawrót (ang. <i>relapse</i>)</b>	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce $>$ 30 dni od zakończenia codziennej PEX	Epizod aTTP <i>de novo</i> , który miał miejsce $>$ 30 dni od zakończenia codziennej PEX

Punkt końcowy	HERCULES	TITAN
<b>Oporna aTTP</b>	Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia oraz poziom LDH > górnej granicy normy*  Wg Scully 2017: Brak utrzymującego się wzrostu liczby płytek krwi lub liczba płytek krwi <math>50 \times 10^9/l</math> i trwale podniesiony poziom LDH (>1,5 x górna granica normy) pomimo 5 zabiegów PEX oraz leczenia GKS [126].	Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach standardowej terapii oraz poziom LDH > górnej granicy normy;**  Brak odpowiedzi po 7 dniach pomimo stosowania codziennych PEX**

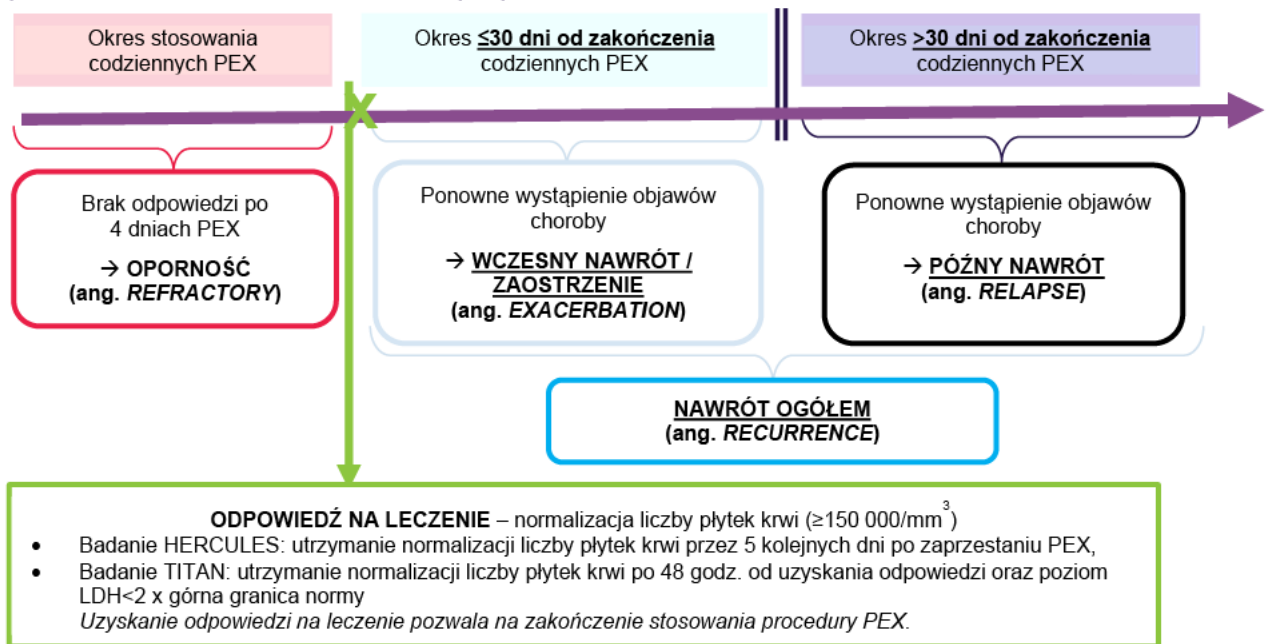
LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*).

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

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

### Rysunek 7.

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



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

### 3.2.2. Populacja

Do badania HERCULES włączono 145 pacjentów, w tym 72 do grupy KPL + SoC i 72 do PLC + SoC, natomiast do badania TITAN włączono 75 chorych, w tym do KPL + SoC 36 chorych, a do PLC + SoC 39. Do obu badań włączono dorosłych pacjentów z epizodem aTTP, w większości płci żeńskiej (od 60 do 70%), a ich średnia wieku wynosiła 46 lat w badaniu HERCULES i 42 lata w badaniu TITAN (Tabela 7).

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

u których poziom aktywności ADAMTS13 wynosił  $\geq 10\%$  (18% vs 10%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (Tabela 7).

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

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

W badaniu HERCULES:

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

Natomiast w badaniu TITAN:

- poziom aktywności ADAMTS13  $< 10\%$  odnotowano u 78% pacjentów leczonych KPL + PLC oraz u 77% pacjentów leczonych PLC + SoC w badaniu TITAN (77% wszystkich pacjentów z badania; Tabela 7),
- wyniki aktywności ADAMTS13 były niedostępne dla 17% pacjentów w grupie badanej i 8% w grupie kontrolnej.

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

Oznaczenie miana inhibitora anty-ADAMTS13 przeprowadzono wyłącznie w badaniu TITAN. U 17% pacjentów w grupie badanej oraz 15% pacjentów w grupie kontrolnej wynik na obecność inhibitora był negatywny, a wyniki ww. badań nie były dostępne dla 17% chorych w grupie KPL + SoC oraz 23% w grupie PLC + SoC (Tabela 7).

W badaniu HERCULES nie oceniano miana inhibitora anty-ADAMTS13. Jak wspomniano powyżej, w badaniu HERCULES kliniczna diagnoza aTTP została potwierdzona wynikiem aktywności

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

Tabela 7.  
Charakterystyka pacjentów włączonych do badań dla kaplacyzumabu w terapii epizodów aTTP

Cecha	HERCULES		TITAN	
	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC	PLC + SoC
Liczebność grup	72	73	36	39
Wiek: średnia (zakres)	45 (18–77)	47 (21–79)	41 (19–72)	42 (21–67)
Płeć (% kobiet)	68%	70%	67%	51%
Rasa biała (%)	65%	68%	89%	87%
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	67% <sup>c</sup>	67%	69%
	Kolejny	33% <sup>c</sup>	53% <sup>c</sup>	31%
Liczba płytek/mm <sup>3</sup>	Mediana (zakres)	24 000 (3 000–119 000) <sup>d</sup>	25 000 (9 000–133 000) <sup>d</sup>	bd
	Średnia (zakres)	bd	bd	21 100 (2 000–70 000) <sup>a</sup>
Aktywność LDH [U/l]	Mediana (zakres)	449 (120–2 525)	403 (151–3 343)	bd
	Średnia (zakres)	bd	bd	1 277 (240–3 874) <sup>b</sup>
Aktywność ADAMTS13 (%)	<10%	81% <sup>e</sup>	89% <sup>e</sup>	78%
	$\geq 10\%$	18%	10%	6%
	Brak danych	<1%	<1%	17%
Miano inhibitora ADAMTS13 [BU/ml] (%) <sup>f</sup>	<0,5	bd	bd	17%
	$\geq 0,5$ oraz $\leq 2$	bd	bd	42%
	>2	bd	bd	14%
	>>2	bd	bd	11%
	Brak danych	bd	bd	17%
Brak możliwości potwierdzenia diagnozy TTP <sup>g</sup> (%)	4/72 (6%) <sup>*h</sup>	3/73 (4%) <sup>*h</sup>	bd	bd

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

\* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Besisik 2020.

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

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

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

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

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

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

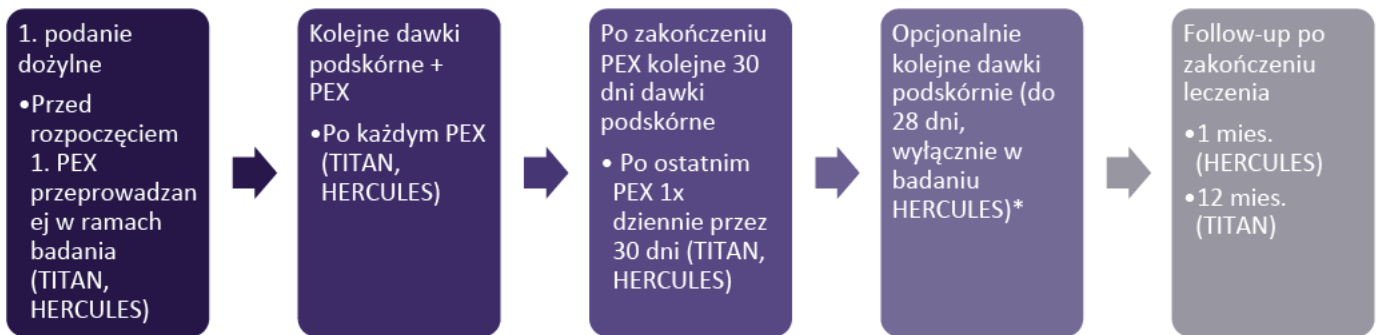
g) Aktywność ADAMTS13  $\geq 10\%$ , brak TTP w historii, brak innych dostępnych informacji.

### 3.2.3. Interwencja i komparator

#### 3.2.3.1. DAWKOWANIE I KOINTERWENCJE

W badaniu HERCULES i TITAN interwencję w grupach badanych stanowił KPL dodany do SoC, natomiast pacjenci zrandomizowani do grup kontrolnych otrzymywali PLC (odpowiadające KPL pod względem postaci, drogi podania oraz składu substancji pomocniczych, pozbawione substancji czynnej) w skojarzeniu z SoC. Przed rozpoczęciem pierwszej<sup>2</sup> PEX przeprowadzanej w ramach badań HERCULES i TITAN, pacjenci otrzymali dożylnie jedną dawkę KPL lub PLC w dawce 10 mg. Kolejne dawki KPL i PLC były podawane podskórnie w dawce 10 mg codziennie przez okres określony w poszczególnych etapach leczenia (Rysunek 8, szczegółowo etapy terapii omówiono w Rozdz. 3.2.3.2).

Rysunek 8.  
Ogólny schemat leczenia KPL/PLC w badaniach HERCULES i TITAN



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

Terapia standardowa (SoC) stanowiła połączenie PEX z leczeniem immunosupresyjnym. W ramach immunosupresji pacjenci stosowali glikokortykosteroidy (GKS) i/lub inne leczenie immunosupresyjne zgodnie z decyzją lekarza i praktyką w danym ośrodku (Tabela 8, Tabela 9).

W badaniu HERCULES prawie wszyscy pacjenci otrzymali GKS w ramach schematu SoC. Rytuksymab (RTX, ang. *rituximab*) stosowny był przez 39% pacjentów w ramieniu badanym oraz 48% pacjentów w ramieniu kontrolnym, łącznie u 43% pacjentów z badania (różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie). Pozostałe opcje leczenia stosowane były u niewielkiej liczby pacjentów (Tabela 8).

Także w badaniu TITAN większość pacjentów stosowała GKS w ramach schematu SoC. Różnica pomiędzy ramionami badania odnośnie do odsetka pacjentów otrzymujących RTX była istotna

<sup>2</sup> Zgodnie z kryteriami włączenia do badania HERCULES wszyscy włączeni pacjenci przebyli 1 zabieg PEX przed randomizacją do badania. W badaniu TITAN wcześniejsze przebycie PEX nie było wymagane, dopuszczano jednak przebycie 1 zabiegu PEX przed randomizacją do badania (PEX przed randomizacją do badania otrzymało 6% pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 10% pacjentów w ramieniu PLC + SoC).

statystycznie (6% vs 23%, wartość <0,05). Różnica ta prawdopodobnie była związana z lokalną praktyką ośrodków przeprowadzających badanie. Jeden ośrodek, w którym RTX był stosowany w ramach SoC zrekrutował 7 pacjentów, spośród których 5 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy PLC + SoC (Tabela 9).

**Tabela 8.**  
Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu HERCULES

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

\* Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.



Tabela 9.  
Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu TITAN

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

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

### 3.2.3.2. CYKL LECZENIA I JEGO ETAPY

#### BADANIE HERCULES

W badaniu HERCULES jeden cykl leczenia **SoC** oraz  **dodanymi do niej KPL lub PLC** składał się z 2 lub 3 etapów (Rysunek 9) i obejmował:

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

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

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

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

W badaniu HERCULES dopuszczalne było rozpoczęcie ponownego pełnego cyklu leczenia KPL + SoC (tj. ponowne rozpoczęcie terapii od etapu 1.) w ramach otwartej fazy badania (OL, ang. *open-label*, Rysunek 9) w przypadku wystąpienia:

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

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

W badaniu HERCULES:

- pierwszy nawrót (wczesny nawrót/zaostżenie lub późny nawrót) pojawiający się w trakcie otrzymywania KPL/PLC, czyli w trakcie etapu 2., wystąpił u:
  - 28 pacjentów z grupy PLC + SoC (38%), spośród których leczenie KPL + SoC w ramach OL rozpoczęło 26 pacjentów (36%) – *cross-over*,
  - 3 pacjentów z grupy badanej KPL + SoC (3%). spośród których leczenie KPL + SoC w ramach OL rozpoczęło 2 pacjentów (3%),
- pierwszy późny nawrót występujący w trakcie stosowania KPL/PLC w 3. (opcjonalnym) etapie terapii nie wystąpił u żadnego pacjenta, ani w grupie badanej, ani w kontrolnej (Rysunek 9).

Natomiast pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu aTTP w trakcie trwania 1-miesięcznego *follow-up* (tj. w okresie obserwacji, po zakończeniu stosowania KPL/PLC) nie mieli możliwości rozpoczęcia leczenia KPL, a leczenie tych pacjentów obejmowało wyłącznie schemat SoC. Tego rodzaju nawrót „odległy” wystąpił u 6 chorych leczonych KPL + SoC (8%) oraz u żadnego pacjenta z grupy PLC + SoC (Rysunek 9). Trzeba podkreślić, że u wszystkich 6 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu

terapii KPL był niższy niż <10%, co sugeruje, że dalej utrzymywała się u nich podstawowa choroba immunologiczną. Zgodnie z mechanizmem działania KPL nie wpływa na poziom aktywności ADAMTS13 oraz nie wpływa na podstawową chorobę immunologiczną. Mechanizm działania KPL uniemożliwia tworzenie się niebezpiecznych zakrzepów oraz przyczynia się do utrzymania prawidłowego poziomu liczby płytek krwi, które w trakcie epizodu aTTP zostałyby uwięzione w zakrzepach. W związku z powyższym, u pacjentów z utrzymującą się podstawową chorobą immunologiczną (aktywność ADAMTS13 <10%), w trakcie stosowania KPL tworzenie zakrzepów jest zablokowane, jednak po zakończeniu terapii, w wyniku dalej obecnej choroby immunologicznej może dojść do ponownego formowania się zakrzepów i wystąpienia nawrotu choroby. Należy zwrócić uwagę, że w ramieniu PLC + SoC odnotowano wyższą liczbę nawrotów niż w grupie KPL + SoC (38% vs 12%), a wszystkie nawroty zostały sklasyfikowane jako wczesne nawroty/zaostżenia.

## BADANIE TITAN

Zgodnie z protokołem w badaniu TITAN jeden cykl leczenia obejmował 2 etapy (Rysunek 10):

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

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

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

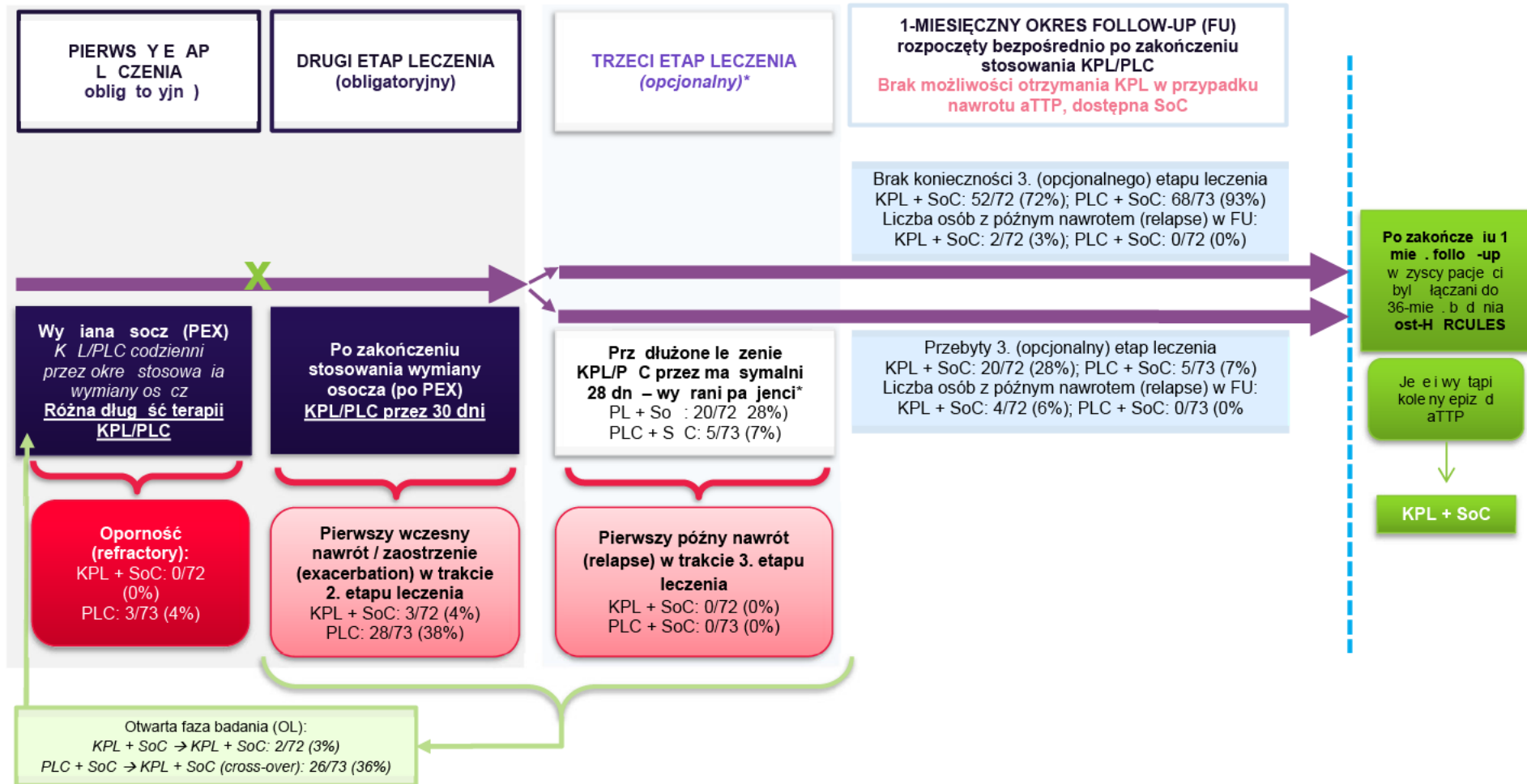
- w trakcie 1. etapu leczenia: nie była monitorowana,
- w trakcie 2. etapu leczenia: była monitorowana 1 raz w tygodniu,
- w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji (*follow-up*) po zakończeniu leczenia: była monitorowana w 1. miesiącu oraz na finalnej wizycie w 12. miesiącu,
- a także w trakcie nieplanowanych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

Zgodnie z protokołem, w badaniu TITAN pacjenci z grupy PLC, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostżenie aTTP w trakcie terapii PLC nie mogli przejść na leczenie KPL (nie dopuszczano *cross-over*). Dopuszczano natomiast rozpoczęcie nowego Cyklu leczenia, począwszy od 1. etapu

terapii (zgodnie ze schematem leczenia przypisanym w trakcie randomizacji) w przypadku pacjentów z wczesnym nawrotem/zaostreniem, tj. ponownym pojawieniem się objawów choroby w trakcie 30 dni od zakończenia PEX (w trakcie stosowania KPL lub PLC), z zastrzeżeniem że maksymalny okres leczenia KPL/PLC mógł wynosić 90 dni od podania pierwszej dawki KPL/PLC. Informacje o liczbie pacjentów, którzy rozpoczęli nowy cykl leczenia z powodu wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP nie były raportowane.

Natomiast pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu aTTP w trakcie trwania 12 miesięcznego *follow-up* (tj. w okresie obserwacji, po zakończeniu stosowania KPL/PLC) nie mieli możliwości rozpoczęcia leczenia KPL, a leczenie tych pacjentów obejmowało wyłącznie schemat SoC (Rysunek 10).

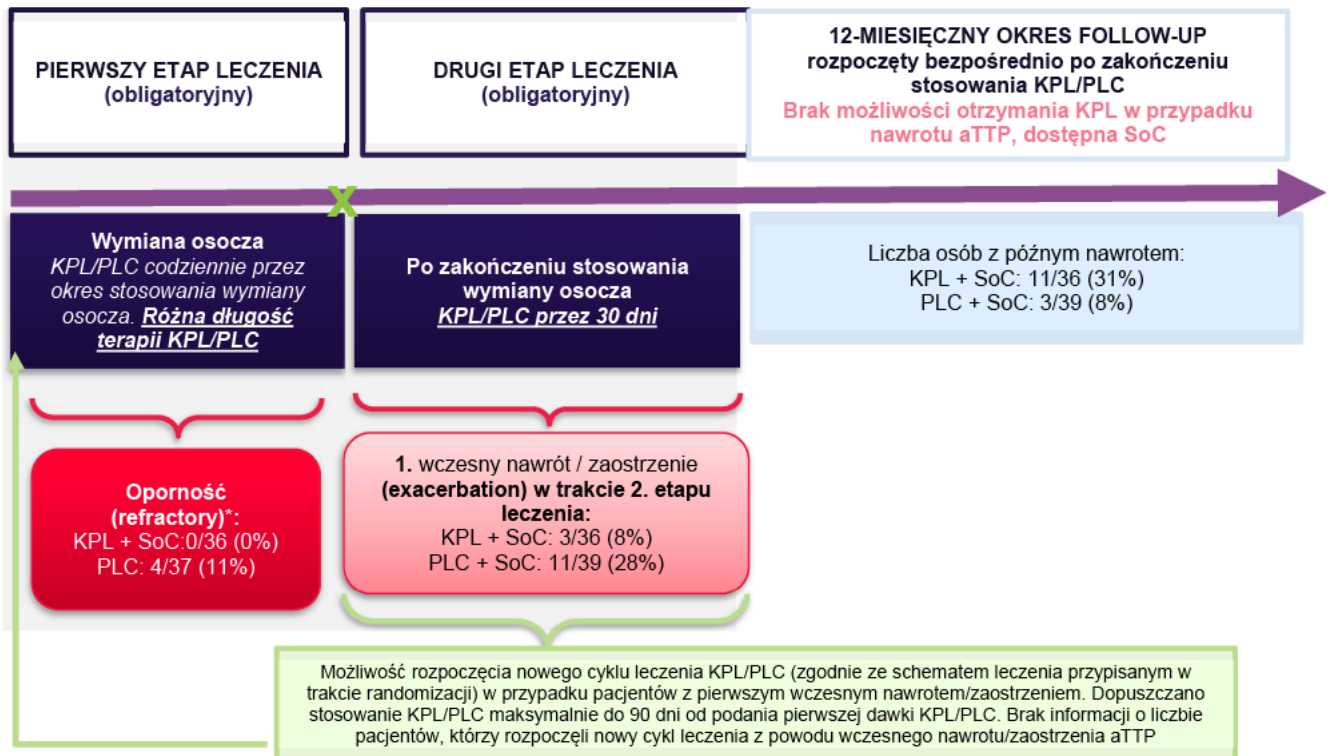
Rysunek 9.  
Schemat badania HERCULES



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

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

Rysunek 10.  
Schemat badania TITAN



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

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

### 3.2.4. Wyniki uzyskane w grupach kontrolnych

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

Tabela 10.  
Najważniejsze wyniki uzyskane w grupach kontrolnych (PLC + SoC) badań HERUCLES i TITAN

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

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

### 3.2.5. Ocena wiarygodności badań

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

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

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

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

Ryzyko błędu systematycznego zgodnie z oceną w skali Cochrane (RoB2) w badaniu HERCULES oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia w ocenie domeny 1. (ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji) oraz w ogólnej ocenie (obniżenie ogólnej oceny zdeterminowane jest zastrzeżeniami w domenie 1.). Ocena została obniżona ze względu na istotne statystycznie różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania odnośnie do typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny epizod,  $p < 0,05$ ). W pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie (Tabela 11).

W badaniu TITAN ryzyko błędu systematycznego oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia w ocenie domeny 2. (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji) oraz w ogólnej ocenie (obniżenie ogólnej oceny zdeterminowane jest zastrzeżeniami w domenie 2.). Przyczyną obniżenia oceny było zastosowanie pojedynczego zaślepienia w badaniu oraz istotne statystycznie

odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji (RTX w ramach SoC stosowany był u 6% pacjentów w ramieniu badanym oraz 23% pacjentów w ramieniu kontrolnym ( $p < 0,05$ )). Działanie RTX obserwowane jest dopiero po kilku lub kilkunastu dniach, w związku z czym wpływ wspomnianych odchyłek na wynik był potencjalnie niski. W pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie (Tabela 11).

Tabela 11.  
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane

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

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

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

### 3.2.6. Analiza homogeniczności

W związku ze zidentyfikowanymi różnicami pomiędzy badaniami HERCULES i TITAN obejmującymi ich metodykę (odpowiednio: III vs II faza, podwójne vs pojedyncze zaślepienie, dopuszczalny vs brak cross-over), populacji (wszyscy pacjenci po 1 PEX vs większość pacjentów przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem PEX) oraz interwencji (schemat leczenia KPL zgodny z zarejestrowanym, umożliwiając przedłużenie terapii pacjentom tego potrzebującym vs brak możliwości przedłużenia leczenia KPL) odstąpiono od kumulacji obu badań. W związku z zidentyfikowanymi różnicami, **podstawę analizy klinicznej powinno stanowić duże (N = 145) badanie HERCULES, próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem, obejmująca interwencję w pełni zgodną z zarejestrowanym i obowiązującym aktualnie dawkowaniem KPL.** Natomiast badanie TITAN **powinno stanowić dodatkowe źródło danych.** Jego wyniki przedstawiono zatem w Aneksie niniejszej analizy (Aneks F). Porównanie najważniejszych obszarów badań HERCULES oraz TITAN przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Różnice pomiędzy badaniami HERCULES oraz TITAN obejmują:

- Liczebność pacjentów w badaniach:
  - Do badania HERCULES włączono 145 pacjentów.
  - Do badania TITAN włączono o prawie połowę mniej chorych – 75 osób.
- Zaślepienie:
  - W badaniu HERCULES, będącym rejestracyjnym badaniem III fazy, zastosowano podwójne zaślepienie.
  - W badaniu II fazy TITAN zastosowano wyłącznie pojedyncze zaślepienie pacjenta.



- Kryteria włączenia – wcześniejsze przebycie PEX:
  - Do badania HERCULES włączano wyłącznie pacjentów, którzy przed randomizacją do badania przebyli już dokładnie jeden zabieg PEX.
  - W badaniu TITAN przebycie zabiegu PEX nie było wymagane i pomimo że dopuszczalne było przebycie jednego zabiegu PEX, dotyczyło to niewielkiego odsetka pacjentów (6% w grupie badanej oraz 10% w grupie kontrolnej). Pacjenci z badania TITAN w większości byli zatem na wcześniejszym etapie procesu terapeutycznego aTTP.
- Terapie stosowane w ramach SoC: w obu badaniach, w każdym z ich ramion w ramach schematu SoC stosowano różne terapie, zgodne z lokalną praktyką i decyzją lekarza.
  - Jednakże w badaniu TITAN różnica pomiędzy grupą badaną i kontrolną odnośnie do odsetka pacjentów otrzymujących RTX była istotna statystycznie (RTX stosowany był u 6% pacjentów w ramieniu badanym oraz 23% pacjentów w ramieniu kontrolnym, wartość  $p < 0,05$ ) i była prawdopodobnie związana z lokalną praktyką ośrodków biorących udział w badaniu.
  - W badaniu HERCULES nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do stosowanego SoC.
- Cross-over:
  - Zgodnie z protokołem w badaniu HERCULES dopuszczano *cross-over* pacjentów z ramienia PLC + SoC do ramienia KPL + SoC w przypadku wystąpienia pierwszego wczesnego nawrotu/zaostżenia lub pierwszego późnego nawrotu, które miało miejsce w trakcie stosowania PLC.
  - W badaniu TITAN nie dopuszczano *cross-over* pomiędzy ramionami badania.
- Czas trwania terapii KPL: znaczną różnicę pomiędzy badaniami stanowił schemat cyklu leczenia KPL/PLC:
  - W badaniu HERCULES jeden cykl leczenia obejmował 2 lub 3 etapy leczenia i był w pełni zgodny z charakterystyką produktu leczniczego Cablivi® [16]:
    - 1. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez Okres trwania codziennych PEX,
    - 2. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX,
    - 3. etap leczenia (opcjonalny): KPL/PLC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl) tylko u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP<sup>3</sup>.
  - Z kolei w badaniu TITAN przewidziano wyłącznie 2 etapy leczenia, pomijając możliwość przedłużenia terapii KPL/PLC (brak etapu 3.), będąc przez to zawężonym względem zarejestrowanego schematu dawkowania [16]:
    - 1. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez okres trwania codziennych PEX,
    - 2. etap leczenia: KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX,
    - brak 3. etapu (przedłużenia) leczenia.

<sup>3</sup> Tj. z czynnikami takimi jak trwale obecny ciężki niedobór ADAMTS13 (aktywność  $< 10\%$ ), a także innymi oznakami i objawami stałej obecności i aktywności choroby podstawowej (np. obecność inhibitora anty-ADAMTS13, jeżeli była sprawdzana rutynowo zgodnie z lokalną praktyką).

Tabela 12.  
Porównanie randomizowanych badań klinicznych dla KPL + SoC vs SoC (HERCULES, TITAN)

Kryterium	HERCULES	TITAN	
<b>Metodyka badania</b>			
Faza badania	III	II	
Zasłepieni	podwójne	pojedyncze	
Liczebność grupy	72 vs 73	36 vs 39	
Cross-over	Dopuszczalny, do fazy otwartej badania	Niedopuszczalny	
<b>Kryteria włączenia do badania (czy obecne w danym badaniu?)</b>			
Diagnoza aTTP	W oparciu o obraz kliniczny <sup>a</sup> , wymagająca leczenia PEX	W oparciu o obraz kliniczny <sup>a</sup> , wymagająca leczenia PEX	
PEX przed randomizacją do badania	Wymagany 1 zabieg PEX przed randomizacją do badania	Nie wymagany, dopuszczalny 1 zabieg PEX przed randomizacją do badania (przeżyło go 8% pacjentów) <sup>b</sup>	
Wyniki aktywności ADAMTS13	Nie wymagane do rozpoczęcia terapii KPL, analizowane w badaniu	Nie wymagane do rozpoczęcia terapii KPL, analizowane w badaniu	
Wyniki miana i obecności inhibitora ADAMTS13	Nie wymagane do rozpoczęcia terapii KPL, nie analizowane w badaniu	Nie wymagane do rozpoczęcia terapii KPL, analizowane w badaniu	
<b>Kryteria wykluczenia z badania (czy obecne w danym badaniu?)</b>			
Liczba płytek krwi	TAK, $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$	TAK, $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$	
Stężenie kreatyniny	TAK, $>200\ \mu\text{mol/l}$ u pacjentów z liczbą płytek krwi $>30\ 000/\text{mm}^3$ <sup>c</sup>	NIE	
cTTP	TAK, znana w momencie włączenia do badania	TAK, znana w momencie włączenia do badania	
Ciąża lub karmienie piersią	TAK	TAK	
Aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia	TAK	TAK	
Kliniczne objawy infekcji jelitowej	TAK	TAK	
<b>Charakterystyka pacjentów</b>			
Wiek: średnia	45 vs 47	41 vs 42	
Płeć (% kobiet)	68% vs 70%	67% vs 51%	
Rasa biała (%)	65% vs 68%	89% vs 87%	
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	67% vs 47% <sup>d</sup>	67% vs 69%
	Kolejny	33% vs 53% <sup>d</sup>	33% vs 31%
Aktywność ADAMTS13 (%)	<10%	81% vs 89% <sup>e</sup>	78% vs 77%
	$\geq 10\%$	18% vs 10%	6% vs 15%
	Brak danych	<1% vs <1%	17% vs 8%
Miano inhibitora ADAMTS13 [BU/ml] (%) <sup>f</sup>	<0,5	bd	17% vs 15%
	$\geq 0,5$ oraz $\leq 2$	bd	42% vs 23%
	>2	bd	14% vs 21%
	$\gg 2$	bd	11% vs 18%
	Brak danych	bd	17% vs 23%
Niepotwierdzona aTTP (%)	6% vs 4% <sup>g</sup>	bd	

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

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

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

c) W celu wykluczenia możliwych przypadków aHUS.

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

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

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

g) Wynik aktywności ADAMTS13 wynoszący  $>10\%$ , brak TTP w wywiadzie oraz brak innych danych umożliwiających jednoznaczne potwierdzenie aTTP. Uwzględniając fakt, że 1 pacjent w ramieniu KPL + SoC nie rozpoczął przypisanej terapii, odsetek pacjentów, u których diagnoza aTTP była niepotwierdzona wynosił 5%.

### 3.2.7. Populacja wnioskowana i populacja w badaniu HERCULES

Wnioskowany program lekowy stanowi wynik szerokich konsultacji przeprowadzonych z ekspertami praktyki klinicznej oraz z Ministrem Zdrowia (program był przedmiotem wniosku o refundację złożonego w grudniu 2020 roku). Co warte podkreślenia, populacja będąca przedmiotem wniosku o refundację oraz populacja pacjentów włączonych do badania HERCULES w znacznym stopniu pokrywają się. Szczegóły dotyczące poszczególnych zapisów w programie przedstawiono poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Porównanie kryteriów kwalifikacji, czasu trwania leczenia i zaprzestania leczenia w proponowanym programie lekowym z populacją i warunkami badania HERCULES**

ŚWIADCZENIOBORCY (projekt programu lekowego)	Zgodność z badaniem HERCULES
<b>1. Kryteria włączenia do leczenia <u>kaplacyzumabem dodanym do terapii standardowej obejmującej wymianę osocza oraz immunosupresję</u>:</b>	<b>Interwencja zgodna ze stosowaną w badaniu.</b>
1) wiek: a) dorośli ( $\geq 18$ lat) lub b) dzieci i młodzież (od 12 lat do 17 lat) o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg	<b>Zgodne z kryteriami włączenia do badania</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat (w wybranych ośrodkach dopuszczano włączanie do badania dzieci w wieku od <math>\geq 2</math> do <math>&lt; 18</math> lat, jednak ostatecznie do badania włączono wyłącznie osoby w wieku <math>\geq 18</math> lat)<sup>a</sup></li> </ul>
2) kliniczne objawy epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP), wymagającego leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,	<b>Zgodne z kryteriami włączenia do badania</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniczna diagnoza aTTP (pierwszy lub kolejny epizod) w oparciu o obraz kliniczny (małopłytkowość oraz udowodniona badaniem mikroskopowym fragmentacja czerwonych krwinek – np. obecność schistocytów);</li> <li>• Wymagane rozpoczęcie codziennych PEX i otrzymanie 1 PEX<sup>b</sup> przed randomizacją;</li> </ul>
3) trombocytopenia: liczba płytek $< 100 \times 10^9/L$ ,	<b>Zgodne z kryteriami wykluczenia z badania</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba płytek krwi/mm<sup>3</sup> <math>\geq 100\ 000^g</math></li> </ul>
4) rozpad czerwonych krwinek (obecność schistocytów w rozmazie krwi),	<b>Zgodne z kryteriami włączenia do badania</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniczna diagnoza aTTP (pierwszy lub kolejny epizod) w oparciu o obraz kliniczny (małopłytkowość oraz udowodniona badaniem mikroskopowym fragmentacja czerwonych krwinek – np. obecność schistocytów);</li> </ul>
5) aktywność ADAMTS13 $< 10\%$ oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 (leczenie może być wprowadzone w oczekiwaniu na wyniki badań): <i>I. ocena parametrów ADAMTS13 musi być przeprowadzona na podstawie próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,</i> <i>II. wyniki badań powinny być uzyskane w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni.</i>	<b>W części zgodne z kryteriami włączenia do badania:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie KPL wprowadzono w oparciu o kliniczną diagnozę choroby, w momencie kwalifikacji i rozpoczęcia leczenia nie było wymogu posiadania wyników ADAMTS13.</li> <li>• U 85% pacjentów aktywność ADAMTS13 była niższa niż 10%</li> <li>• Klinicznej diagnozy aTTP nie można było potwierdzić jedynie u 5% pacjentów</li> <li>• W badaniu HERCULES nie przeprowadzono oceny obecności inhibitora ADAMTS13. Celem oceny obecności inhibitora jest różnicowanie postaci nabytej (aTTP) od postaci wrodzonej TTP (cTTP, <i>congenital TTP</i>). Istotne znaczenie ma jednak fakt, że zgodnie z danymi literaturowymi aż 97% wszystkich przypadków TTP stanowi aTTP, a tylko 3% cTTP. Co więcej, postać wrodzona objawia się najczęściej w młodszym wieku oraz u kobiet w ciąży, które nie stanowią populacji docelowej wniosku o refundację, ani populacji w badaniu HERCULES [5, 14, 15].</li> <li>• Ponadto kryterium wykluczenia z badania stanowiła cTTP (wrodzona TTP) znana w momencie włączenia do badania</li> </ul>

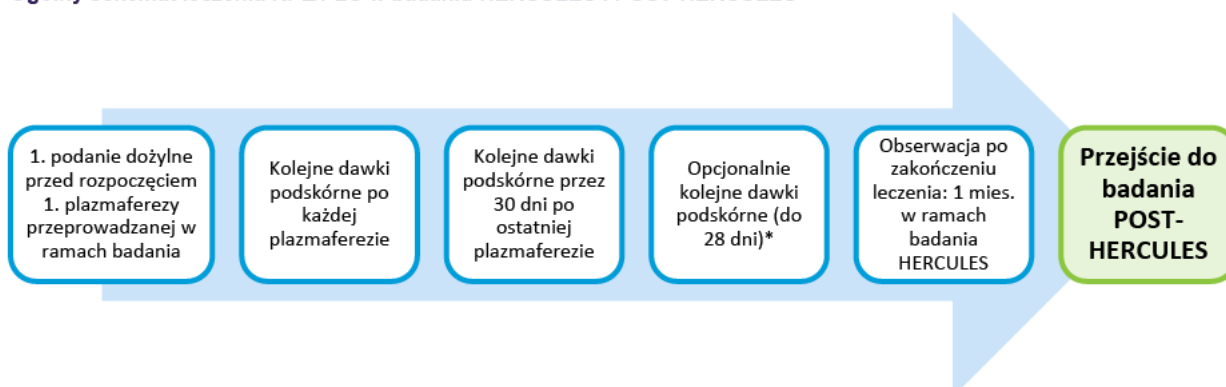
ŚWIADCZENIOBORCY (projekt programu lekowego)	Zgodność z badaniem HERCULES
<b>2. Kryteria wykluczenia:</b>	
<p>1) Stężenie kreatyniny &gt;200µmol/L,  2) atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy w wywiadzie (w przypadku braku wcześniejszej diagnozy, leczenie kaplacyzumabem można rozpocząć w oczekiwaniu na wynik aktywności ADAMTS13),</p>	<p style="text-align: center;">x</p> <p><b>Zgodne z kryteriami wykluczenia z badania</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie kreatyniny &gt;200 µmol/l w przypadku pacjentów, u których liczba płytek krwi/mm<sup>3</sup> &gt;30 000<sup>9</sup> (w celu wykluczenia możliwych przypadków aHUS);</li> <li>• Znana inna przyczyna na małopłytkowości (trombocytopenii), wliczając w to, ale nie ograniczając do: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aHUS<sup>b</sup></li> </ul> </li> </ul>
<p>3) inne przyczyny trombocytopenii :  a) kliniczne dowody infekcji jelitowej wywołanej przez E. coli,  b) mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych, szpiku kostnego lub organu,  c) znana lub podejrzewana posocznica,  d) diagnoza rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego;</p>	<p><b>Zgodne z kryteriami wykluczenia z badania</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Znana inna przyczyna na małopłytkowości (trombocytopenii), wliczając w to, ale nie ograniczając do: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kliniczne objawy infekcji jelitowej E. coli 0157 lub pokrewnego organizmu,</li> <li>○ mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych, szpiku kostnego lub organu,</li> <li>○ znana lub podejrzewana posocznica,</li> <li>○ diagnoza DIC (rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i>)</li> </ul> </li> </ul>
<p>4) wysokie ryzyko krwawienia z innych przyczyn niż trombocytopenia.</p>	<p><b>Zgodne z kryteriami wykluczenia z badania</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinicznie istotne aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia (z wykluczeniem małopłytkowości);</li> </ul>
<b>3. Określenie czasu leczenia w programie:</b>	
<p>1) kaplacyzumab stosuje się w trakcie oraz po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem wymiany osocza (wraz z ewentualną immunosupresją). Etapy leczenia kaplacyzumabem obejmują:  a) pierwszy etap leczenia: okres stosowania wymiany osocza,  b) drugi etap leczenia: kolejne 30 dni od momentu zakończenia wymiany osocza,  c) opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) następujący po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego:  i. u pacjentów u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13 &lt;10%;  ii. czas trwania leczenia w etapie trzecim: leczenie kaplacyzumabem w trakcie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) stosowane jest do momentu uzyskania pierwszego wyniku oznaczenia aktywności ADAMTS13 wynoszącego ≥10% (na podstawie próbki osocza pobranej w trakcie monitorowania trzeciego etapu leczenia), ale nie dłużej, niż przez 28 dni (4 tygodnie);</p>	<p style="text-align: center;">x</p> <p><b>Zgodne z ChPL Cablivi i badaniem HERCULES (Rozdz. 3.2.3).</b></p>
<p>2) chorzy, u których pojawi się nawrót aTTP (tj. kolejny epizod aTTP określony zgodnie z pkt. 1)-5) kryteriów włączenia) mogą być ponownie kwalifikowani do podawania pełnego cyklu leczenia kaplacyzumabem (ponownie zaczynają leczenie od etapu 1.)</p>	<p><b>Ponowne leczenie KPL możliwe w ramach fazy otwartej badania HERCULES oraz w trwającym badaniu post-HERCULES.</b></p>

ŚWIADCZENIOBORCY (projekt programu lekowego)	Zgodność z badaniem HERCULES
<b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b>	x
1) wystąpienie aktywnego, istotnego klinicznie krwawienia w trakcie terapii kaplacyzumabem;	<b>Zgodne z kryteriami zaprzestania leczenia KPL (protokół badania HERCULES).</b>
2) nadwrażliwość na kaplacyzumab lub substancje pomocnicze;	<b>Zgodne z badaniem</b> • Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub składniki pomocnicze badanego leku
3) aktywność ADAMTS13 $\geq 10\%$ na podstawie oceny próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza – wynik powinien być uzyskany w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni 4) negatywny wynik na obecność inhibitora ADAMTS13 – na podstawie oceny próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza – wynik powinien być uzyskany w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni	<b>W części zgodne z badaniem</b> (patrz pkt. „1. 5)” niniejszej Tabeli)
5) aktywność ADAMTS13 $\geq 10\%$ na podstawie oceny próbki osocza pobranej w trakcie trwania trzeciego, opcjonalnego etapu leczenia;	<b>Zgodne z badaniem</b> • w trakcie 3. (opcjonalnego) etapu leczenia aktywność ADAMTS13 była monitorowana 1 raz w tygodniu, • W badaniu HERCULES 3. etap leczenia można było zakończyć, gdy poziom aktywności ADAMTS13 wynosił $>10\%$ lub był stabilny (w protokole do badania brak informacji jaki wynik uznawany był za stabilny) i nie obserwowano już żadnych objawów choroby
6) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem;	<b>Zgodne z badaniem</b> • Terapię z powodu AE zaprzestano 7% i 12% z grup badanej i kontrolnej
a) Po wprowadzeniu zmian w protokole do badania, w wybranych ośrodkach dopuszczano włączanie do badania dzieci w wieku od $\geq 2$ do $<18$ lat (badanie otwarte tylko dla populacji pediatrycznej w tych ośrodkach, które potwierdziły swoją zdolność do potencjalnej rekrutacji dzieci/młodzieży i gdzie uzyskano zgodę na włączenie do badania osób w wieku od $\geq 2$ do $< 18$ lat.). Ostatecznie do badania włączono wyłącznie pacjentów $\geq 18$ lat. b) Typowe w przebiegu aHUS jest znaczne podwyższenie stężenia kreatyniny.	

### 3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania POST-HERCULES

Główne źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie KPL w leczeniu epizodu aTTP stanowiło randomizowane badanie rejestracyjne III fazy HERCULES. Okres leczenia w badaniu HERCULES obejmował fazę podwójnie zaślepioną (DB, ang. *double blind*), w której leczenie stosowane było zgodnie ze schematem przypisanym w trakcie randomizacji oraz otwartą fazę leczenia wyłącznie KPL + SoC (OL, ang. *open label*) – trafiali do niej pacjenci, u których wystąpił pierwszy nawrót aTTP w trakcie trwania terapii KPL lub PLC. Ponadto po zakończeniu terapii KPL/PLC pacjenci byli objęci obserwacją przez 1 mies., a następnie przechodzili do obserwacji w ramach badania **POST-HERCULES** (Rysunek 8).

Rysunek 11.  
Ogólny schemat leczenia KPL/PLC w badaniu HERCULES i POST-HERCULES



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

Celem badania POST-HERCULES była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kolejnej terapii KPL, analiza długoterminowych wyników terapii KPL oraz konsekwencji aTTP, w tym ocena jakości życia pacjentów i ich funkcjonowania poznawczego.

Badanie POST-HERCULES stanowiące przedłużenie badania HERCULES trwało 36 miesięcy i włączono do niego 104 pacjentów, w tym:

- 75, którzy otrzymali terapię KPL + SoC w ramach badania HERCULES – zrandomizowani do grupy KPL + SoC lub po *cross-over* z ramienia PLC + SoC do KPL + SoC,
- 29, którzy otrzymali wyłącznie terapię SoC w ramach badania HERCULES.

Charakterystyka pacjentów włączonych do obu ramion badania post-HERCULES była zbliżona. Ponad 2/3 chorych stanowiły kobiety, a średnia wieku wynosiła 45 lat w ramieniu KPL + SoC i 48 lat w ramieniu SoC. W przypadku wystąpienia ponownego epizodu aTTP wszyscy pacjenci włączeni do badania mogli otrzymać terapię KPL, chyba że istniały przeciwwskazania do jej zastosowania (np. ciąża, ciężka

reakcja nadwrażliwości na KPL). Ponowny epizod aTTP wystąpił u 19 chorych, spośród których terapię KPL otrzymało 13 osób. U 6 pacjentów ponowny epizod aTTP wystąpił 2 razy w trakcie badania POST-HERCULES (wszystkie leczone KPL), a u 1 pacjenta wystąpiło łącznie 8 epizodów aTTP. U tego chorego obserwowano stały niski poziom aktywności ADAMTS13  $<10$ , a terapię KPL zastosowano w terapii 7 spośród 8 epizodów aTTP.

Podobnie jak w badaniu HERCULES, terapia KPL stosowana była przez cały okres codziennych PEX, przez 30 dni po ich zakończeniu oraz opcjonalnie przez kolejne 28 dni w przypadku utrzymującego się niskiego poziomu ADAMTS13. Co najmniej 2-krotną terapię KPL otrzymało łącznie 9 pacjentów, tj. terapię KPL w ramach HERCULES i POST-HERCULES lub  $\geq 2$  razy w ramach POST-HERCULES. RTX włączono do leczenia zapobiegawczo u 22% i 14% pacjentów z ramion KPL + SoC i SoC. Była to decyzja badacza i najczęstszą przyczynę stanowił poziom aktywności ADAMTS13  $<20\%$  wykrywany w trakcie rutynowych badań kontrolnych zaplanowanych w ramach badania POST-HERCULES. Żaden z pacjentów nie doświadczył ponownego epizodu aTTP. Poza tym terapia RTX była stosowana także w trakcie ponownych epizodów aTTP:

- pierwszy ponowny epizod aTTP: 46% vs 75%,
- kolejny ponowny epizod aTTP: 50% vs 0%.

Terapia KPL rozpoczynana była szybko, przed pierwszą dawką KPL pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 1 zabieg PEX, jednak nie był to warunek konieczny, w przeciwieństwie do badania HERCULES. Mediana (zakres) okresu stosowania terapii KPL wynosiła:

- dla pierwszego ponownego epizodu aTTP: 56 dni (17–71),
- dla kolejnego ponownego epizodu aTTP: 56 dni (33–63).

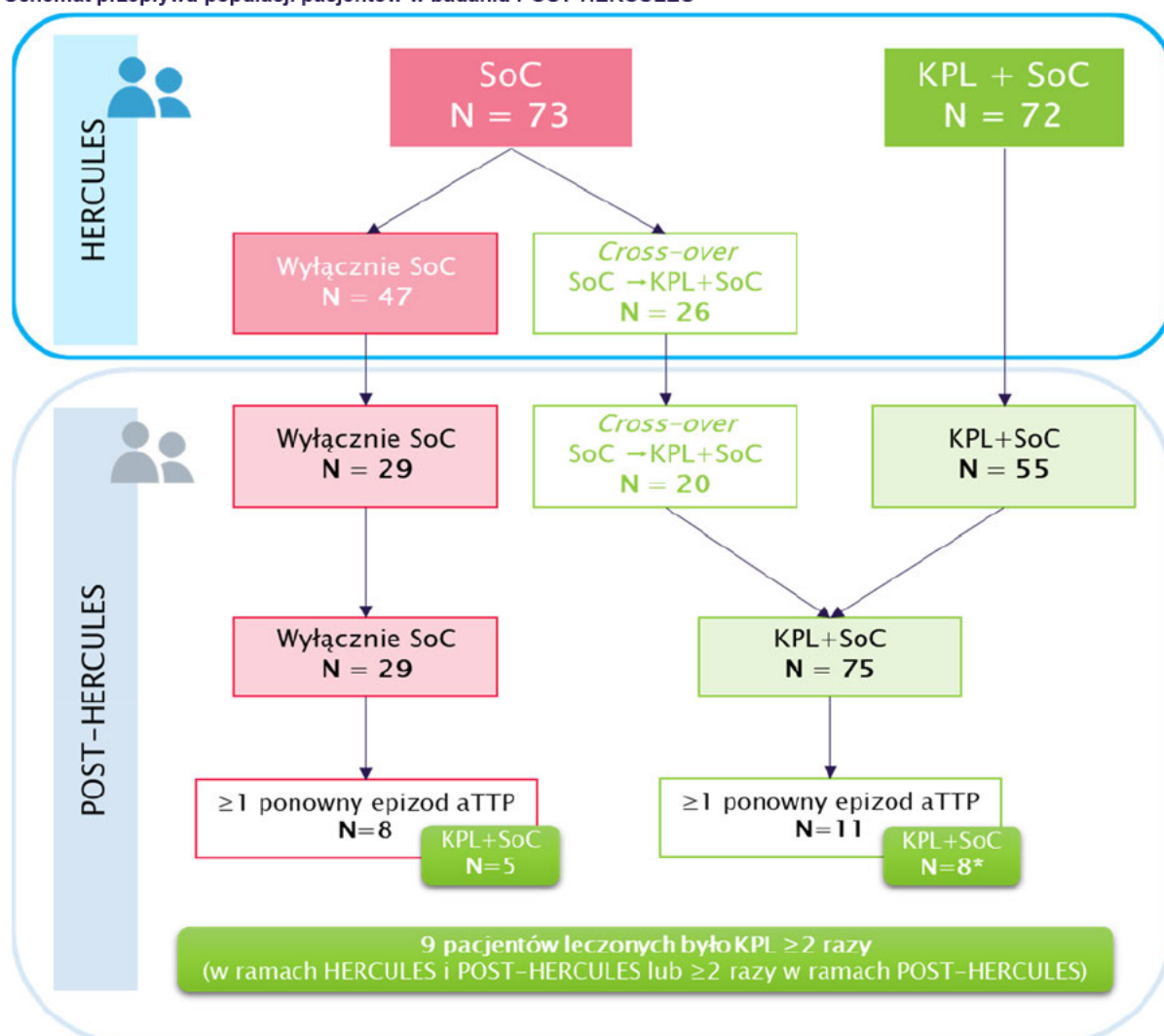
W trwającym 36 miesięcy badaniu POST-HERCULES oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo terapii KPL uwzględniając leczenie otrzymane przez pacjentów w badaniu HERCULES. Ponadto analizowano skuteczność i bezpieczeństwo ponownej terapii KPL, a także długoterminowe konsekwencje aTTP takie jak wpływ na jakość życia pacjentów. Raportowane punkty końcowe stanowiły m.in. czas do normalizacji liczby płytek krwi, nawroty choroby, czas trwania hospitalizacji i PEX.

Wiarygodność badania oceniono na 8 pkt. w skali NICE, przyznając mu najwyższy możliwy wynik.

Szczegółowe charakterystyki badania przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

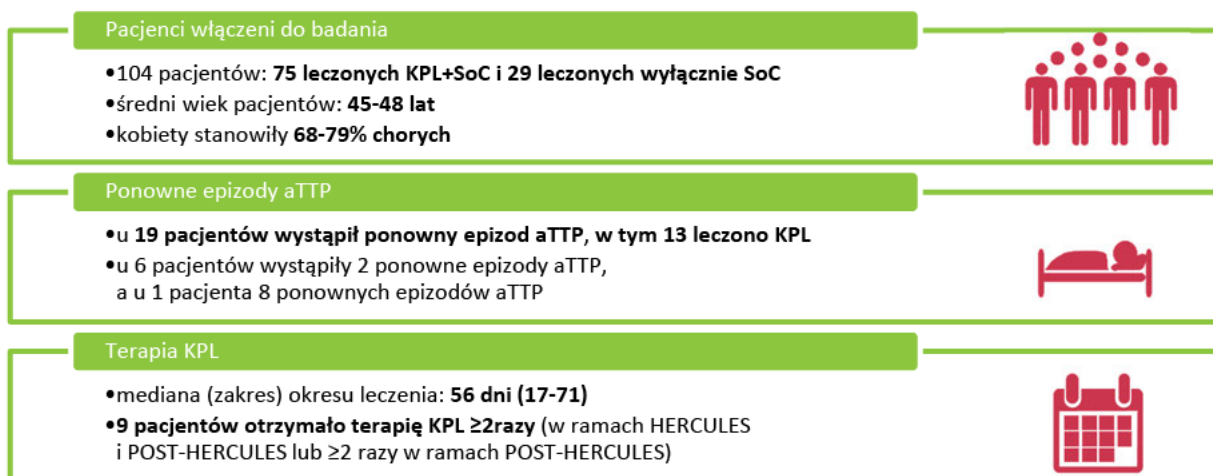


Rysunek 12.  
Schemat przepływu populacji pacjentów w badaniu POST-HERCULES



\*U jednego pacjenta wystąpiło 8 kolejnych epizodów w trakcie trwania POST-HERCULES, spośród których 7 było leczonych z zastosowaniem KPL.

Rysunek 13.  
Populacja i interwencja w badaniu POST-HERCULES



## 4. Wyniki analizy klinicznej (badanie HERCULES)

### 4.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie w badaniu HERCULES została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi ( $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ ), umożliwiającą zaprzestanie zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni. Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, stanowiącego I-rzędowy punkt końcowy w badaniu. Wśród pacjentów leczonych KPL + SoC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie było o 55% wyższe niż w przypadku pacjentów leczonych SoC. Tempo normalizacji liczby płytek krwi było zbliżone pomiędzy ramionami badania do 3. dnia, jednak później dodanie KPL do SoC wykazywało dodatkową korzyść odnośnie do normalizacji liczby płytek krwi od czasu opanowania choroby autoimmunologicznej (Tabela 14, Tabela 15, Wykres 1).

Tabela 14.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (I<sup>o</sup> punkt końcowy)

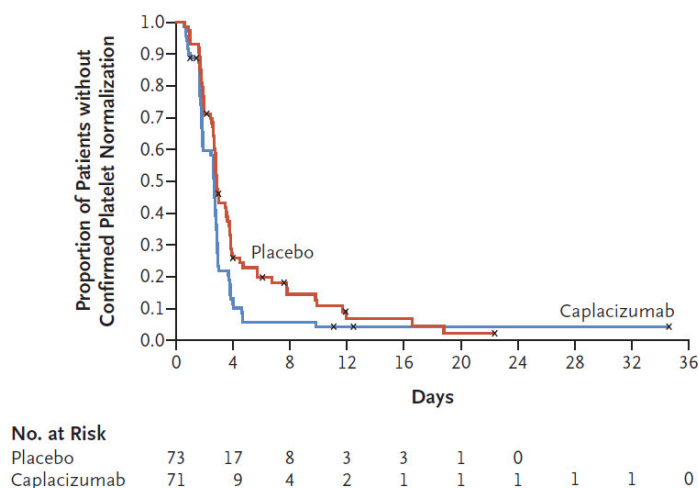
KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
72	2,69 [1,89; 2,83]	73	2,88 [2,68; 3,56]	<b>1,55 [1,09; 2,19]</b>	0,01

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

Tabela 15.

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

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

**Wykres 1.****Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP**

Źródło: Scully 2019

## 4.2. Przebieg epizodu aTTP

Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót aTTP był ponad 3-krotnie niższy w ramieniu KPL + SoC niż w grupie kontrolnej (12% vs 38%). Dodanie KPL do SoC przyczyniło się do istotnej statystycznie, 67-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu aTTP (Tabela 16). Odsetek chorych z wczesnym nawrotem/zaostreniem choroby (tj. objawy aTTP występujące w okresie do 30 dni od zakończenia PEX) w grupie badanej był blisko 10-krotnie niższy w porównaniu z grupą kontrolną (4% vs 38%), a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, a także klinicznie, o czym świadczą niskie wartości NNT wynoszące 3 [3; 5] (Tabela 16). U wszystkich pacjentów leczonych KPL, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostrenie choroby poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX wynosił <10%, co świadczy o utrzymującej się chorobie podstawowej, co może być bezpośrednią przyczyną ponownego wystąpienia objawów aTTP (Rysunek 14).

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

(Tabela 16). Ponadto u każdego z tych 6 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13, po zakończeniu okresu leczenia KPL, był niższy niż 10%, co wskazuje na utrzymującą się podstawową chorobę immunologiczną. Występowanie nawrotów aTTP może być związane z ciężkością przebiegu aTTP, a także niedostateczną optymalizacją immunosupresji, która jest kluczowa w zapobieganiu kolejnym epizodom aTTP. Wcześniejsze stosowanie KPL nie powinno być powiązane z wystąpieniem kolejnego epizodu aTTP (Rysunek 15).

W ramieniu badanym nie odnotowano przypadków aTTP odpornej na terapię, natomiast w ramieniu PLC + SoC oporność na stosowane leczenie wystąpiła u 3 lub u 5 pacjentów, w zależności od przyjętej definicji oporności na leczenie (Tabela 16).

Tabela 16.  
Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

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

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

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

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

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

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

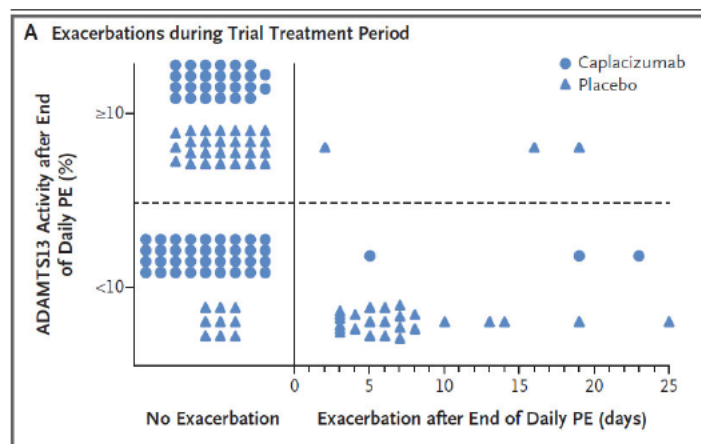
g) Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia oraz poziom LDH > górnej granicy normy.

h) Brak utrzymującego się wzrostu liczby płytek krwi lub liczba płytek krwi <50 x10<sup>9</sup>/l i trwale podniesiony poziom LDH (>1,5 x górna granica normy) pomimo 5 zabiegów PEX oraz leczenia GKS [126].

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

#### Rysunek 14.

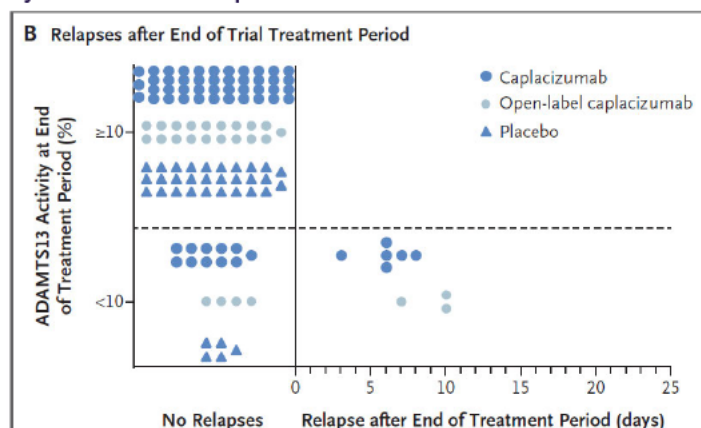
Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP (≤30 dni po zakończeniu PEX) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX



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

Rysunek 15.

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



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

### 4.3. Zgony

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania odnośnie do ryzyka wystąpienia zgonu. W trakcie fazy podwójnie zaślepionej, w trakcie trwania terapii KPL w ramieniu KPL + SoC nie wystąpił żaden zgon. Natomiast w ramieniu PLC + SoC zmarło 3 pacjentów, wszyscy w trakcie fazy podwójnie zaślepionej, w trakcie leczenia PLC + SoC (Tabela 17). W ramieniu KPL + SoC odnotowano jeden zgon, który jednak wystąpił w trakcie okresu obserwacji, po zakończeniu leczenia KPL. Wszystkie zgony odnotowane w badaniu zostały uznane za związane z chorobą podstawową (aTTP).

Tabela 17.

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

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

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

Wszystkie zgony zostały uznane za związane z aTTP.

\* Uznany za niezwiązany ze stosowanym leczeniem.

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

Pomiędzy KPL + SoC i PLC + SoC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń neurologicznych (Tabela 18) oraz odnośnie do ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (Tabela 19).

Tabela 19.

Poważne (ang. *major*) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

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

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

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2017.

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

## 4.5. Złożony punkt końcowy

W ramach badania HERCULES oceniano także ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego wystąpienie w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia: zgonu związanego z aTTP lub wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC + SoC przyczyniło się do znacznej, 75-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego (Tabela 20).



Punkt końcowy	KPL + SoC (N = 71)	PLC + SoC (N = 73)	KPL + SoC vs PLC + SoC MD [95% CI]**
Mediana (zakres)	18,1 (5,3–102,2) <sup>a</sup>	26,9 (4,0–254,0)	nd

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

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

a) Dane raportowane dla 72 pacjentów.

## 4.7. Hospitalizacje

Różnice pomiędzy KPL + SoC i PLC + SoC odnośnie do czasu trwania hospitalizacji pacjentów oraz czasu przebywania chorych na oddziale intensywnej terapii były istotne statystycznie. Średni czas trwania hospitalizacji pacjentów w ramieniu KPL + SoC był o 4,5 dnia krótszy niż w ramieniu PLC + SoC, natomiast średni czas przebywania pacjentów na oddziale intensywnej terapii był o 6,3 dnia krótszy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 22).

Tabela 22.

Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy*		KPL + SoC (N = 71)	PLC + SoC (N = 73)	KPL + SoC vs PLC + SoC MD [95% CI]**
█				
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█				
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
Podwójnie zaślepią faza badania (BD) + otwarta faza badania (OL)***				
Liczba dni hospitalizacji	Średnia [95% CI]	9,9 [8,5; 11,3] <sup>b</sup>	14,4 [12,0; 16,9]	-4,50 [-7,26; -1,74]
	Mediana (zakres)	9,0 (2,0–37,0) <sup>b</sup>	12,0 (4,0–53,0)	nd
Liczba dni na oddziale intensywnej terapii <sup>a</sup>	Średnia [95% CI]	3,4 [2,6; 4,2] <sup>b</sup>	9,7 [5,3; 14,1]	-6,30 [-10,67; -1,93]
	Mediana (zakres)	3,0 (1,0–10,0) <sup>b</sup>	5,0 (1,0–47,0)	nd

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

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

b) Dane raportowane dla 72 pacjentów.



## 4.8. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów

Wyniki poziomu LDH, troponiny sercowej I oraz kreatyniny w surowicy będące poza normą wskazują na wystąpienie uszkodzenia narządów spowodowanego ich niedokrwieniem. Im krótszy jest czas do ich normalizacji, tym krócej pacjent jest narażony na występowanie poważnych konsekwencji epizodu aTTP

W ramieniu KPL + SoC w porównaniu z PLC + SoC krótszy był czas do uzyskania normalizacji 3 markerów uszkodzenia narządów (LDH, troponiny sercowej I, kreatyniny w surowicy), którego mediana w grupie KPL + SoC wyniosła 2,86 dnia, natomiast w grupie kontrolnej 3,36 dnia, jednak różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej (wartość p 0,0748). (Tabela 23).

Tabela 23.  
Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

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

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

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

## 4.9. Zdarzenia niepożądane

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

- AE ogółem, związanych z krwawieniem,
- SAE ogółem (bez aTTP),
- SAE ogółem, związanych z krwawieniem (Tabela 24).

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

- krwawienie z dziąseł,
- ból głowy,
- oraz krwawienie z nosa (Tabela 25).

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

Poszczególne SAE występowały u pojedynczych pacjentów. Najczęściej występujące SAE w ramieniu KPL + SoC stanowiło krwawienie z nosa, raportowane u 4 pacjentów (6%), natomiast w ramieniu PLC + SoC najczęściej raportowane SAE stanowiła reakcja anafilaktyczna na transfuzję (3 pacjentów, 4%). Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną i kontrolną odnośnie do występowania poszczególnych SAE (Tabela 26). W badaniu nie odnotowano zależności pomiędzy czasem wystąpienia krwawienia, a czasem ekspozycji na KPL (Aneks E.8, Tabela 88).

Podkreślenia wymaga fakt, że korzyści zdrowotne związane z leczeniem KPL + SoC przewyższają ryzyko związane z zastosowaniem KPL, co potwierdza pozytywna opinia CHMP jak i uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA. Pamiętać też należy, że rejestrację KPL EMA poszerzyła o populację pacjentów powyżej 12 roku życia, czego przyczyny należy upatrywać w silnej niezabezpieczonej potrzebie zdrowotnej oraz wysokiej wartości klinicznej KPL.

Tabela 24.  
Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

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

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Ogółem	1/71 (1%) <sup>c</sup>	3/73 (4%) <sup>c</sup>	0,34 [0,04; 3,22]	-0,03 [-0,08; 0,03]
Zgony				
W trakcie trwania podwójnie zaślepionej fazy badania (DB)	0/71 (%)	3/73 (4%) <sup>c</sup>	0,15 [0,01; 2,79]	-0,04 [-0,09; 0,01]
W trakcie FU	1/71 (1%) <sup>c</sup>	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]

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

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

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

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

Tabela 25.

Poszczególne zdarzenia niepożądane (AE)\* raportowane dla  $\geq 5\%$  pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Krwawienie w miejscu cewnikowania	5/71 (7%)	5/73 (7%)	1,03 [0,31; 3,40]	0,002 [-0,08; 0,08]
Zmęczenie	10/71 (14%)	6/73 (8%)	1,71 [0,66; 4,47]	0,06 [-0,04; 0,16]
Gorączka	10/71 (14%)	6/73 (8%)	1,71 [0,66; 4,47]	0,06 [-0,04; 0,16]
Obrzęk obwodowy	4/71 (6%)	7/73 (10%)	0,59 [0,18; 1,92]	-0,04 [-0,13; 0,05]
Astenia	3/71 (4%)	4/73 (6%)	0,77 [0,18; 3,32]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Ból w klatce piersiowej	1/71 (1%)	5/73 (7%)	0,21 [0,02; 1,72]	-0,05 [-0,12; 0,01]
Ból w miejscu cewnikowania	1/71 (1%)	5/73 (7%)	0,21 [0,02; 1,72]	-0,05 [-0,12; 0,01]
Ból w miejscu wkłucia	1/71 (1%)	4/73 (6%)	0,26 [0,03; 2,24]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Ból	4/71 (6%)	1/73 (1%)	4,11 [0,47; 35,91]	0,04 [-0,02; 0,10]
Nudności	10/71 (14%)	7/73 (10%)	1,47 [0,59; 3,65]	0,04 [-0,06; 0,15]
Krwawienie z dziąseł	13/71 (18%)	1/73 (1%)	<b>13,37 [1,80; 99,51]</b>	<b>NNH = 5 [3; 13]</b>
Zaparcia	7/71 (10%)	5/73 (7%)	1,44 [0,48; 4,32]	0,03 [-0,06; 0,12]
Biegunka	7/71 (10%)	5/73 (7%)	1,44 [0,48; 4,32]	0,03 [-0,06; 0,12]
Ból brzucha	5/71 (7%)	4/73 (6%)	1,29 [0,36; 4,59]	0,02 [-0,06; 0,09]
Wymioty	3/71 (4%)	4/73 (6%)	0,77 [0,18; 3,32]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Ból głowy	16/71 (23%)	6/73 (8%)	<b>2,74 [1,14; 6,61]</b>	<b>NNH = 6 [3; 36]</b>
Zawroty głowy	7/71 (10%)	8/73 (11%)	0,90 [0,34; 2,35]	-0,01 [-0,11; 0,09]
Parestezje	8/71 (11%)	6/73 (8%)	1,37 [0,50; 3,75]	0,03 [-0,07; 0,13]
Pokrzywka	12/71 (17%)	5/73 (7%)	2,47 [0,92; 6,65]	0,10 [-0,004; 0,21]
Wysypka	5/71 (7%)	9/73 (12%)	0,57 [0,20; 1,62]	-0,05 [-0,15; 0,04]
Świąd	5/71 (7%)	6/73 (8%)	0,86 [0,27; 2,68]	-0,01 [-0,10; 0,07]
Wybroczyny	4/71 (6%)	5/73 (7%)	0,82 [0,23; 2,94]	-0,01 [-0,09; 0,07]
Wylewy podskórne	2/71 (3%)	4/73 (6%)	0,51 [0,10; 2,72]	-0,03 [-0,09; 0,04]
Krwawienie z nosa	23/71 (32%)	2/73 (3%)	<b>11,82 [2,89; 48,31]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Duszność	7/71 (10%)	2/73 (3%)	3,60 [0,77; 16,74]	0,07 [-0,01; 0,15]
Anemia	4/71 (6%)	6/73 (8%)	0,69 [0,20; 2,33]	-0,03 [-0,11; 0,06]
Zakażenie dróg moczowych	4/71 (6%)	4/73 (6%)	1,03 [0,27; 3,95]	0,002 [-0,07; 0,08]
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	4/71 (6%)	0/73 (0%)	9,25 [0,51; 168,73]	0,06 [-0,003; 0,12]
Ból kończyn	4/71 (6%)	6/73 (8%)	0,69 [0,20; 2,33]	-0,03 [-0,11; 0,06]
Ból stawów	4/71 (6%)	3/73 (4%)	1,37 [0,32; 5,91]	0,02 [-0,06; 0,09]
Ból pleców	5/71 (7%)	3/73 (4%)	1,71 [0,43; 6,90]	0,03 [-0,05; 0,10]
Oslabienie mięśni	4/71 (6%)	2/73 (3%)	2,06 [0,39; 10,88]	0,03 [-0,04; 0,09]
Hipokalemia	6/71 (9%)	14/73 (19%)	0,44 [0,18; 1,08]	-0,11 [-0,22; 0,004]
Hiperglikemia	4/71 (6%)	4/73 (6%)	1,03 [0,27; 3,95]	0,002 [-0,07; 0,08]
Hipokalcemia	1/71 (1%)	5/73 (7%)	0,21 [0,02; 1,72]	-0,05 [-0,12; 0,01]
Bezsenność	6/71 (9%)	8/73 (11%)	0,77 [0,28; 2,11]	-0,03 [-0,12; 0,07]
Niepokój	4/71 (6%)	6/73 (8%)	0,69 [0,20; 2,33]	-0,03 [-0,11; 0,06]
Pobudzenie	5/71 (7%)	4/73 (6%)	1,29 [0,36; 4,59]	0,02 [-0,06; 0,09]
Stłuczenie	5/71 (7%)	10/73 (14%)	0,51 [0,18; 1,43]	-0,07 [-0,17; 0,03]
Nadciśnienie	4/71 (6%)	8/73 (11%)	0,51 [0,16; 1,63]	-0,05 [-0,14; 0,04]
Niedociśnienie	4/71 (6%)	2/73 (3%)	2,06 [0,39; 10,88]	0,03 [-0,04; 0,09]
Tachykardia zatokowa	4/71 (6%)	3/73 (4%)	1,37 [0,32; 5,91]	0,02 [-0,06; 0,09]
Tachykardia	2/71 (3%)	4/73 (6%)	0,51 [0,10; 2,72]	-0,03 [-0,09; 0,04]
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	10/71 (14%)	12/73 (16%)	0,86 [0,40; 1,86]	-0,02 [-0,14; 0,09]
Krwimocz	5/71 (7%)	2/73 (3%)	2,57 [0,52; 12,82]	0,04 [-0,03; 0,11]
Krwawienie z pochwy	4/71 (6%)	2/73 (3%)	2,06 [0,39; 10,88]	0,03 [-0,04; 0,09]
Nieostre widzenie	5/71 (7%)	5/73 (7%)	1,03 [0,31; 3,40]	0,002 [-0,08; 0,08]

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

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

Tabela 26.

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)\* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Mikroangiopatia zakrzepowa	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwawienie z dziąseł	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Krwawienie z górnego odcinka układu pokarmowego	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zapalenie okrężnicy	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Krwawienie z wrzodu żołądka	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Martwica układu pokarmowego	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwawe wymioty	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Niedokrwienie jelit	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Perforacja jelit	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Niedrożność jelita cienkiego	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwawienie z nosa	4/71 (6%) <sup>a</sup>	0/73 (0%)	9,25 [0,51; 168,73]	0,06 [-0,003; 0,12]
Hipoksja	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Niewydolność oddechowa	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zator tętnicy płucnej	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zawał mięśnia sercowego	1/71 (1%)	1/73 (0%)	1,03 [0,07; 16,12]	0,0004 [-0,04; 0,04]
Skurcz tętnic wieńcowych	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Tamponada serca	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Wstrząs kardiogeny	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Migotanie komór	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Ból głowy	2/71 (3%)	0/73 (0%)	5,14 [0,25; 105,20]	0,03 [-0,02; 0,08]
Niedokrwienie mózgu	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Encefalopatia	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Udar ukrwotoczny	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Hemipareza	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Wstrząs septyczny	0/71 (0%)	2/73 (3%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Bakteremia	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Posocznica związana z urządzeniem	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zapalenie uchyłków jelit	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Ból kończyn	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Artropatia	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Obfite krwawienia miesiączkowe	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Krwotoczna torbiel jajnika	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Reakcja anafilaktyczna na transfuzję	0/71 (0%)	3/73 (4%)	0,15 [0,01; 2,79]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Krwotok podpajęczynówkowy	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zwiększenie stężenia GGTP	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Astenia	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Kamica dróg żółciowych	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Martwica pęcherzyka żółciowego	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Choroba posurowicza	1/71 (1%)	0/73 (0%)	3,08 [0,13; 74,45]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zakrzepica żył głębokich	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zakrzepica żył szyjnych	0/71 (0%)	1/73 (1%)	0,34 [0,01; 8,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]

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

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

## 5. Wyniki analizy klinicznej (badanie POST-HERCULES)

### 5.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Skuteczność terapii KPL potwierdzają wyniki przedłużenia badania randomizowanego HERCULES tj. badania POST-HERCULES, w którym mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi u pacjentów leczonych KPL + SoC była zbliżona do obserwowanej w badaniach efektywności rzeczywistej (por. Załącznik do analizy klinicznej [1]) i wynosiła odpowiednio 7 dni, 5,5 dnia oraz 5 dni odpowiednio dla chorych z 1., 2. i 3. ponownym epizodem aTTP, który miał miejsce w trakcie badania POST-HERCULES. Do czasu rozpoczęcia terapii KPL pacjenci mogli przebyć maksymalnie 1 zabieg PEX, więc pierwsza dawka KPL podawana była stosunkowo szybko. Dla porównania mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi u pacjentów z 1. ponownym epizodem aTTP, którzy otrzymywali wyłącznie terapię SoC była o 3 dni dłuższa (Tabela 27).

Tabela 27.  
Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	Wartość p*
Czas do normalizacji liczby płytek krwi	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	13	7 dni (3–24)	5 <sup>b</sup>	10 dni (5–15)	bd
	2. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	6	5,5 dnia (3–6)	0	nd	nd
	3. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1	5 dni (5–5)	0	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 36 mies. Do czasu rozpoczęcia terapii KPL pacjenci mogli przebyć maksymalnie 1 zabieg PEX. \* Raportowana w publikacji.

a) W trakcie badania POST-HERCULES.

b) Dla 1 pacjenta dane były niedostępne.

### 5.2. Przebieg epizodu aTTP

#### ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Wszyscy pacjenci, który otrzymali terapię KPL + SoC w ramach badania POST-HERCULES odpowiedzieli na tę terapię. Objawy 1. kolejnego epizodu aTTP ustąpiły (12/13) bądź ustępowały (1/13) u wszystkich leczonych, w tym też u 9 chorych leczonych ponownie KPL. Także wszystkie 2. ponowne epizody aTTP zostały szybko opanowane z zastosowaniem KPL (6/6 epizodów, Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Ustąpienie objawów aTTP	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	12/13 (92%)	4/6 (67%)	bd
	2. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	6/6 (100%)	nd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	9/9 (100%)	nd	nd
Ustępowanie objawów aTTP	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1/13 (8%)	bd	nd

Mediana okresu obserwacji: 36 mies.\* Raportowana w publikacji.

a) W trakcie badania POST-HERCULES.

b) W trakcie badania HERCULES i/lub POST-HERCULES.

### ZAOSTRZENIA I NAWROTY ATTP

W badaniu POST-HERCULES zaostrzenie lub nawrót aTTP wystąpił u 15% z ramienia KPL + SoC i u prawie dwukrotnie wyższego odsetka w ramieniu SoC. Wszystkie zdarzenia z wyjątkiem jednego stanowiły nawroty – kolejne epizody aTTP (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Zaostrzenie lub nawrót	Ogółem	11/75 (15%) <sup>a</sup>	8/29 (28%) <sup>a</sup>	bd

Mediana okresu obserwacji: 36 mies.\* Raportowana w publikacji.

a) Spośród tych 19 pacjentów u 18 wystąpił nawrót, a u 1 chorego zaostrzenie (brak informacji w którym ramieniu badania).

## 5.3. Zgony

W trakcie długoterminowego badania POST-HERCULES wystąpił 1 zgon związany z aTTP i miał on miejsce w grupie leczonej SoC. Warto podkreślić, że pacjent ten nigdy nie otrzymał terapii KPL, również w ramach nawrotu w badaniu HERCULES lub POST-HERCULES (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Zgon związany z aTTP	Ogółem	0/75 (0%)	1/29 (<3%)	bd

Mediana okresu obserwacji: 36 mies.\* Raportowana w publikacji.

## 5.4. Złożony punkt końcowy

Wyniki w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie zgonu, ponownego epizodu aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego wskazały na numeryczną przewagę terapii KPL + SoC nad SoC (Tabela 31).

Tabela 31.  
Złożony punkt końcowy dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Zgon związany z aTTP, ponowny epizod aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	Ogółem	4/49 (8%) <sup>a</sup>	11/29 (38%)	bd
	Zgon związany z aTTP	0/49 (0%) <sup>a</sup>	1/29 (3%)	bd
	Ponowny epizod aTTP	4/49 (8%) <sup>a</sup>	8/29 (28%)	bd
	Poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	0/49 (0%) <sup>a</sup>	3/29 (10%)	bd

Mediana okresu obserwacji: 36 mies.\* Raportowana w publikacji.

a) Dane dla 49 pacjentów z ramienia KPL + SoC, u których nie wystąpił ponowny epizod aTTP w trakcie badania HERCULES lub przed włączeniem do badania POST-HERCULES.

## 5.5. Powikłania aTTP

W badaniu HERCULES oceniano zdarzenia sercowo-naczyniowe i neurologiczne oraz czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów. W długoterminowym badaniu POST-HERCULES poziom stężenia markerów uszkodzenia narządów raportowano dla wszystkich pacjentów, bez względu na otrzymane leczenie (nie podzielono pacjentów na leczonych KPL + SoC vs wyłącznie SoC). Stąd nie było możliwe przeprowadzenie ekstrakcji, analizy i wnioskowania dla tego punktu końcowego dla KPL; odstąpiono zatem od ekstrakcji tych punktów końcowych.

## 5.6. Plazmaferezy

Wyniki badania POST-HERCULES były spójne z wynikami badania klinicznego HERCULES, a mediana liczby dni stosowania PEX wynosiła 5 dni u pacjentów leczonych KPL + SoC, zarówno dla 1., 2. jak i 3. ponownego nawrotu, który miał miejsce w trakcie badania POST-HERCULES. W ramieniu SoC mediana była nieznacznie dłuższa i wynosiła 5,5 dnia (Tabela 32).

Tabela 32.  
Liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	Wartość p*
1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	13	13	5 dni (2–19)	4	5,5 dnia (4–7)	bd



Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	Wartość p*
Liczba dni stosowania PEX	2. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	6	5 dni (3–6)	0	nd	nd
	3. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1	5 dni (5–5)	0	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 36 mies.\* Raportowana w publikacji.

a) W trakcie badania POST-HERCULES.

## 5.7. Hospitalizacje

### CZAS TRWANIA HOSPITALIZACJI

Skuteczność terapii KPL + SoC w odniesieniu do skrócenia czasu trwania hospitalizacji potwierdzają także wyniki obserwacji pacjentów w badaniu POST-HERCULES, w którym mediana liczby dni przebywania w szpitalu wyniosła 7 dni u pacjentów leczonych KPL + SoC, a w grupie otrzymującej wyłącznie SoC była o 3 dni dłuższa.

### LICZBA DNI NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII

Mediana liczby dni na oddziale intensywnej terapii była zbliżona w badaniach dla KPL i wyniosła

- badaniu POST-HERCULES: 3 dni vs 2 dni (wyniki dla odpowiednio 3 i 1 pacjenta)
- badaniu klinicznym HERCULES: 3 dni vs 5 dni (Tabela 33).

Tabela 33.

Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC		SoC		KPL + SoC vs SoC
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	Wartość p*
Liczba dni hospitalizacji	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	11	7 dni (4–23)	3	10 dni (9–11)	bd
	2. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2	7 dni (7–7)	0	nd	nd
Liczba dni na oddziale intensywnej terapii	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	3	3 dni (3–6)	1	2 dni (2–2)	bd

Mediana okresu obserwacji: 36 mies.\* Raportowana w publikacji.

a) W trakcie badania POST-HERCULES.

## 5.8. Bezpieczeństwo terapii

Warto podkreślić, że profil bezpieczeństwa KPL był spójny także w badaniu POST-HERCULES. Nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa KPL po jego ponownym zastosowaniu, a większość zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniami nie była poważna (Tabela 34, Tabela 35).

**Tabela 34.**  
Zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
≥1 AE	Ogółem	68/75 (91%)	26/29 (90%)	bd
	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	12/13 (92%)	bd	nd
	2. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	5/6 (83%)	nd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	8/9 (89%)	nd	nd
≥1 AE uznane za związane z leczeniem	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	7/13 (54%)	bd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	6/9 (67%)	nd	nd
≥1 SAE	Ogółem	28/75 (37%)	16/29 (55%)	bd
	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	5/13 (38%)	bd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	4/9 (44%)	nd	nd
≥1 SAE uznane za związane z leczeniem	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1/13 (8%)	bd	nd
	2. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1/6 (17%)	nd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	1/9 (11%)	nd	nd
≥1 AE prowadzące do przerwania terapii	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2/13 (15%)	bd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	2/9 (22%)	nd	nd
≥1 AE prowadzące do wycofania zgody	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1/13 (8%)	bd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	1/9 (11%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 36 mies. \* Raportowana w publikacji.

a) W trakcie badania POST-HERCULES.

b) W trakcie badania HERCULES i/lub POST-HERCULES.

**Tabela 35.**  
Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
<b>AE raportowane ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu badania POST-HERCULES</b>				
Ból głowy	Ogółem	16/75 (21%)	9/29 (31%)	bd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	3/13 (23%)	bd	bd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	1/9 (11%)	nd	nd
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	Ogółem	6/75 (8%)	6/29 (21%)	bd
Biegunka	Ogółem	5/75 (7%)	5/29 (17%)	bd
Parestezja	Ogółem	4/75 (5%)	5/29 (17%)	bd
Spadek aktywności ADAMTS13 <sup>c</sup>	Ogółem	13/75 (17%)	0/29 (0%)	bd
Zaparcia	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	3/13 (23%)	bd	bd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	3/9 (33%)	nd	nd
Nudności	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2/13 (15%)	bd	bd

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
Wymioty	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	1/9 (11%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2/13 (15%)	bd	bd
Krwawienie z nosa	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	2/9 (22%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2/13 (15%)	bd	bd
Krwawienie w miejscu cewnikowania	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	2/9 (22%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2/13 (15%)	bd	bd
Ból w miejscu podania	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	1/9 (11%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2/13 (15%)	bd	bd
Świąd	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	2/9 (22%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2/13 (15%)	bd	bd
Hipokaliemia	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	2/9 (22%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2/13 (15%)	bd	bd
<b>SAE</b>				
Krwimocz	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	1/9 (11%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1/13 (8%)	bd	bd
Krwawienie w układzie moczowym	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	1/9 (11%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1/13 (8%)	bd	bd
Reakcja alergiczna na transfuzję	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	1/9 (11%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1/13 (8%)	bd	bd
<b>Krwawienia</b>				
Krwawienia ogółem	Ogółem	16/75 (21%)	9/29 (31%)	bd
	1. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	7/13 (54%)	bd	nd
	2. ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	2/6 (33%)	nd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	5/9 (56%)	nd	nd
<b>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</b>				
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem	Ogółem	2/75 (3%)	3/29 (10%)	bd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	0/9 (0%)	nd	nd
	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	0/13 (0%)	bd	nd
Udar niedokrwienny	Ogółem	1/75 (1%)	0/29 (0%)	bd
Przemijający atak niedokrwienny	Ogółem	1/75 (1%)	0/29 (0%)	bd
Ostry zawał mięśnia sercowego	Ogółem	0/75 (0%)	1/29 (3%)	bd
Zator żylny	Ogółem	0/75 (0%)	1/29 (3%)	bd
Zawał nerki	Ogółem	0/75 (0%)	1/29 (3%)	bd

Punkt końcowy	Populacja	KPL + SoC	SoC	KPL + SoC vs SoC
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość p*
<b>Reakcje nadwrażliwości</b>				
<b>Reakcje nadwrażliwości ogółem</b>	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	3/13 (23%)	bd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	2/9 (22%)	nd	nd
<b>Reakcje nadwrażliwości związane z leczeniem</b>	Ponowny epizod aTTP <sup>a</sup>	1/13 (8%)	bd	nd
	≥2 terapie KPL <sup>b</sup>	1/9 (11%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 36 mies. \* Raportowana w publikacji.

a) W trakcie badania POST-HERCULES.

b) W trakcie badania HERCULES i/lub POST-HERCULES.

c) Raportowana przez badacza.

## 5.9. Jakość życia pacjentów

Wystąpienie epizodu aTTP i związanych z nim uszkodzeń narządowych może nieść za sobą długoterminowe konsekwencje w postaci pogorszenia jakości życia pacjentów czy ich funkcjonowania poznawczego. Kwestia jakości życia analizowana była w badaniu POST-HERCULES, w którym pacjenci podlegali ocenie w trakcie odbywających się co 6 mies. wizyt kontrolnych. Z każdą wizytą chorych było coraz mniej, przez co wnioski z tych obserwacji należy traktować z ostrożnością.

W trakcie 3-letniej obserwacji pacjentów z przebyłym epizodem aTTP ich jakość życia była stabilna lub uległa delikatnej poprawie. Wykorzystując kwestionariusz RBANS mierzono funkcjonowanie poznawcze chorych takie jak pamięć, uwaga czy funkcje językowe. W odniesieniu do ogólnego wyniku kwestionariusza RBANS, wśród chorych otrzymujących KPL + SoC obserwowano numeryczną poprawę w porównaniu z grupą kontrolną dla średniej zmiany względem wartości wyjściowej (4,2 pkt. vs 2,1 pkt.). W poszczególnych domenach tego kwestionariusza również wystąpiła poprawa wyników wskazująca na numeryczną przewagę KPL + SoC nad SoC, z wyjątkiem zdolności wzrokowo-przestrzennych (Tabela 36, Wykres 3).

Wyniki jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 wykazały niewielkie zmiany, były stabilne w czasie i nieznacznie różniły się pomiędzy ramionami badania dla różnych domen. W badaniu oceniono także ból głowy w oparciu o kwestionariusz HIT-6, dla którego również wyniki były zbliżone wśród pacjentów leczonych KPL + SoC i SoC (Tabela 36, Wykres 4, Wykres 2).

Tabela 36.

Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

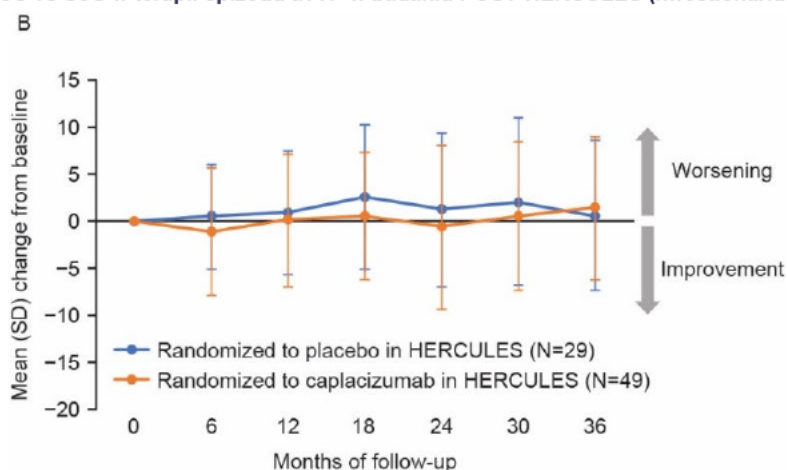
Domena	KPL + SoC		SoC	
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)
<b>Kwestionariusz RBANS<sup>a</sup></b>				
<b>Ogółem</b>	32	4,2 (8,9)	12	2,1 (8,7)
<b>Pamięć natychmiastowa</b>	34	5,9 (14,3)	12	5,1 (16,4)

Domena	KPL + SoC		SoC	
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)
Zdolności wzrokowo-przestrzenne	33	-4,6 (19,7)	12	-3,6 (10,2)
Funkcje językowe	33	0,9 (12,7)	12	-0,3 (10,8)
Uwaga	34	3,1 (13,5)	12	2,6 (21,2)
Pamięć odroczone	34	6,8 (17,9)	12	2,5 (10,9)
<b>Kwestionariusz SF-36<sup>a</sup></b>				
Funkcjonowanie fizyczne	43	6,2 (18,9)	15	5,7 (17,4)
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	43	3,6 (28,6)	15	5,8 (20,0)
Dolegliwości bólowe	43	3,7 (25,6)	15	-5,2 (21,5)
Ogólne poczucie zdrowia	43	3,6 (17,3)	15	-4,7 (11,1)
Witalność	43	3,9 (18,7)	15	7,5 (21,3)
Funkcjonowanie społeczne	43	-2,6 (31,9)	15	0,8 (18,0)
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	43	-3,7 (29,6)	15	-4,4 (20,6)
Poczucie zdrowia psychicznego	43	-1,5 (19,3)	15	-0,7 (14,6)
Podsumowanie w skali fizycznej	43	3,1 (8,8)	15	1,2 (5,7)
Podsumowanie w skali psychicznej	43	-1,9 (12,2)	15	-0,7 (7,0)
<b>Kwestionariusz HIT-6<sup>b</sup></b>				
Ocena bólu głowy	43	1,5 (bd) <sup>c</sup>	14	0,6 (bd) <sup>c</sup>

Mediana okresu obserwacji: 36 mies. a) Wyższy wynik oznacza poprawę stanu pacjenta. b) Wyższy wynik oznacza pogorszenie stanu pacjenta. c) Dane odczytano z wykresu.

## Wykres 2.

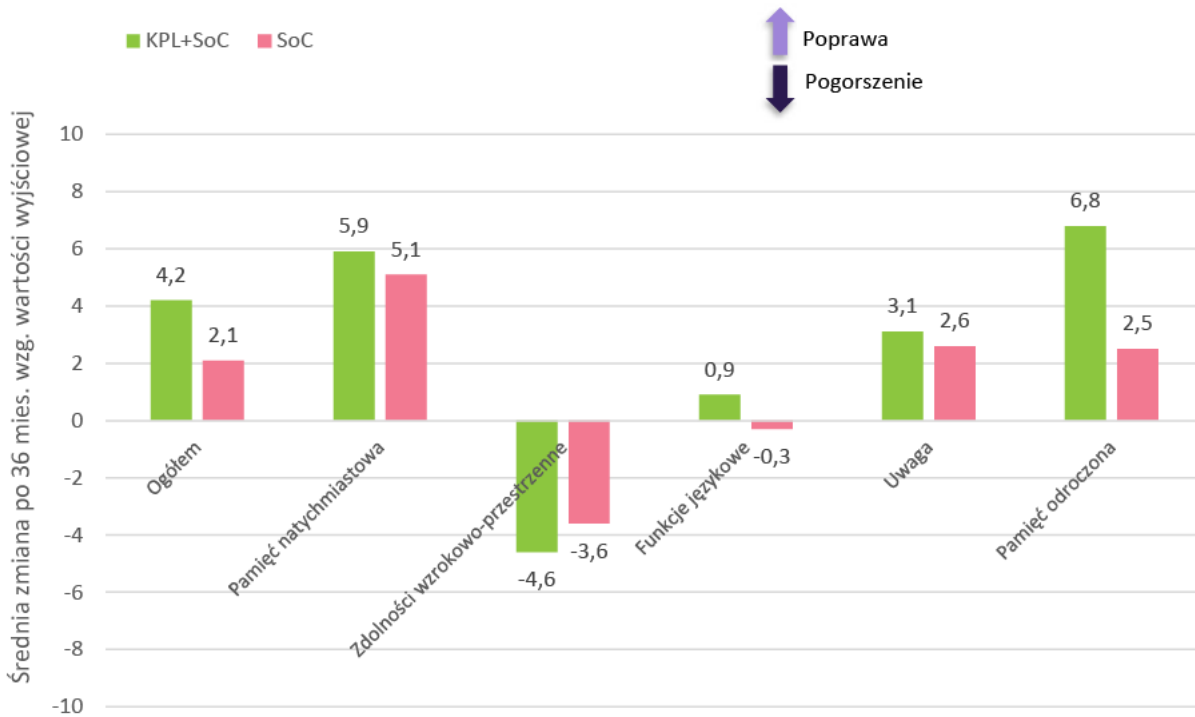
Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES (kwestionariusz HIT-6)



Źródło: Scully 2022a.

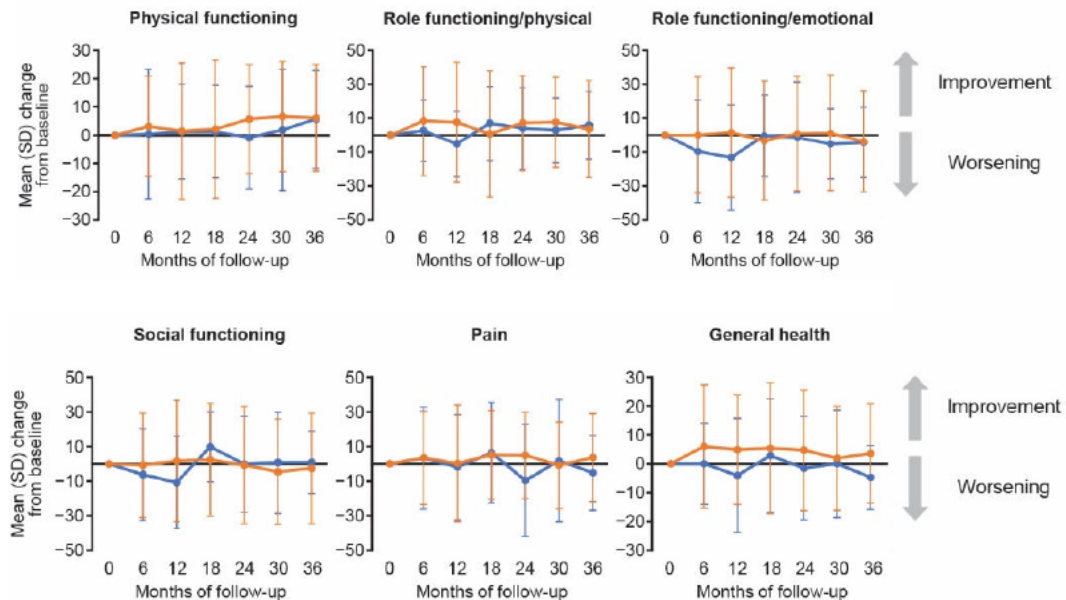
Mediana okresu obserwacji: 36 mies. Niższy wynik oznacza poprawę stanu pacjenta.

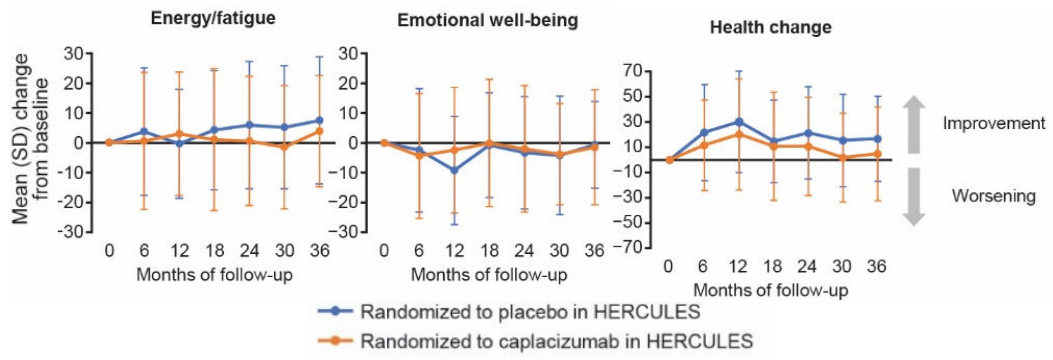
**Wykres 3.** Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES (kwestionariusz RBANS)



Mediana okresu obserwacji: 36 mies. Wyższy wynik oznacza poprawę stanu pacjenta.

**Wykres 4.** Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES (kwestionariusz SF-36)





Źródło: Scully 2022a.

Mediana okresu obserwacji: 36 mies. Wyższy wynik oznacza poprawę stanu pacjenta

## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kaplacyzumabu oraz stosowanych najczęściej w ramach terapii standardowej<sup>4</sup> glikokortykosteroidów (metyloprednizolonu oraz prednizonu):

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

### KAPLACYZUMAB

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

### METYLOPREDNIZOLON

Na stronach internetowych URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty dotyczące nowego przeciwwskazania do stosowania produktów do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierających laktozę u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z alergią. Jak podano w komunikatach, produkty do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierające laktozę pochodzenia bydłęcego mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne u osób uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z reakcjami alergicznymi. Produkt leczniczy Solu-Medrol® 40 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną alergią na krowie mleko [127, 128]. Ponadto na stronie MHRA odnaleziono także komunikat dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania kobicystatu wraz z glikokortykosteroidami stosowanymi wziewnie, donosowo lub dostawowo. Odnotowano przypadki wystąpienia niewydolności nadnerczy u pacjentów, którzy stosowali kobicystat oraz metyloprednizolon [129]. Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano komunikat odnoszący się do zmian w oznakowaniu opakowań i pojemników produktów leczniczych Depo-Medrol® (metyloprednizolon) oraz Depo-Provera® (medroksyprogesteron), w związku z błędnym stosowaniem leków [130]. Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania metyloprednizolonu na stronie internetowej EMA.

<sup>4</sup> KPL stanowi terapię dodaną do leczenia standardowego.



## PREDNIZON

Na stronach internetowych URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty dotyczące przeciwwskazania do stosowania dichlorku radu-223 (produkt leczniczy Xofigo®) w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem/prednizolonem, ze względu na wykazane w badaniach klinicznych zwiększone ryzyko zgonu oraz złamań u pacjentów stosujących dichlorek radu-223 w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem [131, 132].

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

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ EMA (EUDRAVIGILANCE)

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

- kaplacyzumabu (rok 2013) zgłoszono 543 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- metyloprednizolonu (rok 1969) zgłoszono 29 056 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- prednizonu (rok 1968) zgłoszono 54 431 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [133].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ FDA

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.34.2024.7.TG dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, poszerzoną analizę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki doniesienia konferencyjnego Neupane 2023 [134]. Ryzyko krwotoku w przebiegu leczenia kaplacyzumabem dorosłych pacjentów z TTP oceniono w oparciu o rekordy z lat 2020–2022, wprowadzone do bazy danych FDA FAERS (ang. *the FDA's Adverse Event Reporting System*). Zdarzenia krwotoczne wystąpiły u 126/505 (25%) pacjentów otrzymujących KPL, z których większość (68%<sup>5</sup>) stanowiły kobiety. Mediana wieku pacjentów wyniosła 48 lat. Najczęściej raportowano

<sup>5</sup> Zgodnie z informacją podaną w tekście doniesienia konferencyjnego odsetek kobiet, u których wystąpił krwotok wyniósł 68,25%. Dodatkowo, na wykresie kołowym podano odsetek kobiet ze zdarzeniem krwotocznym równy 69,23% oraz odsetek kobiet z ciężkim krwawieniem wśród pacjentów z krwotokiem ogółem, który wyniósł 67%.

krwawienia z nosa (33%) oraz krwawienia żołądkowo-jelitowe (26%). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z krwawieniem wystąpiły u 75/505 (15%) pacjentów, stwierdzono 10 zgonów. Odnotowano 8 przypadków krwotoku śródczaszkowego, z których 6 było śmiertelnych.

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ WHO

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

- kaplacyzumabu (rok 2013) zgłoszono 1 086 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: urazy, zatrucia i powikłania proceduralne oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- metyloprednizolonu (rok 1969) zgłoszono 63 364 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- prednizonu (rok 1968) zgłoszono 87 291 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [135].

## PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM

Plan zarządzania ryzykiem opracowany przez podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Cabliwi® i opublikowany przez EMA w 2018 roku zawiera istotne ryzyka związane ze stosowaniem KPL, które wymagają podjęcia specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem. Istotne ryzyko może być uznane za zidentyfikowane lub potencjalne. Ponadto wskazano na brakujące informacje odnoszące się do bezpieczeństwa KPL, które aktualnie są niedostępne i muszą być zbierane (np. związane z długoterminowym stosowaniem leku, Tabela 37) [136].

Tabela 37.  
Istotne ryzyka i brakujące informacje przedstawione w planie zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Cabliwi®[136]

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

Kryterium	Ryzyko	Komentarz	Minimalizacja ryzyka
<b>Brakujące informacje</b>	Stosowanie w trakcie ciąży i okresu karmienia piersią	x	Informacje zawarte w ChPL, produkt wydawany na receptę
	Stosowanie u pacjentów z poważnymi chorobami wątroby	x	Informacje zawarte w ChPL, produkt wydawany na receptę
	Długoterminowa ekspozycja, w tym indukowanie odpowiedzi immunologicznej*	x	Informacje zawarte w ChPL, produkt wydawany na receptę

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

## 7. Opublikowane przeglądy systematyczne

Odnaleziono 6 opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii KPL + SoC w populacji pacjentów z aTTP. Wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej, w zakresie korzyści z dodania KPL do SoC wyrażonej poprzez skrócenie czasu do uzyskania odpowiedzi w postaci normalizacji płytek krwi, czasu terapii PEX oraz czasu pobytu w szpitalu. Ocenę wiarygodności przeprowadzono zgodnie z AMSTAR II i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 39).

Do przeglądu systematycznego He 2023 włączono 8 badań, w tym 2 badania randomizowane oraz 6 obserwacyjnych, o charakterze porównawczym dla KPL względem PLC lub SoC pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w populacji chorych ze zdiagnozowaną aTTP. Przeprowadzono syntezę ilościową i uzyskano istotnie statystycznie wyniki w zakresie:

- niższego ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny wśród pacjentów leczonych KPL w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,38 [95%CI: 0,19; 0,75]),  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,63$ );
- niższego ryzyka wystąpienia zaostrzenia wśród pacjentów leczonych KPL w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,29 [95%CI: 0,14; 0,61]), przy czym heterogeniczność była znacząca  $I^2 = 83\%$ ,  $p < 0,01$ ) i zdecydowano o przeprowadzeniu analiz wrażliwości zgodnie z którymi badanie Völker 2023 mogło być źródłem heterogeniczności;
- niższego ryzyka wystąpienia choroby odpornej na leczenie wśród pacjentów leczonych KPL w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,50 [95%CI: 0,31; 0,81]),  $I^2 = 36\%$ ,  $p = 0,18$ ;
- krótszego czasu do normalizacji płytek krwi wśród pacjentów leczonych KPL w porównaniu z grupą kontrolną (MD = -2,31 [95%CI: -3,86; -0,77],  $I^2 = 95\%$ ,  $p < 0,01$ , przeprowadzone analizy wrażliwości nie wskazywały źródła heterogeniczności;
- krótszego czasu do prowadzenia PEX wśród pacjentów leczonych KPL w porównaniu z grupą kontrolną (MD = -4,61 [95%CI: -6,20; -3,02],  $I^2 = 87\%$ ,  $p < 0,01$ , przeprowadzone analizy wrażliwości nie wskazywały źródła heterogeniczności.

Natomiast, ryzyko nawrotów było wyższe w grupie KPL niż w grupie kontrolnej (RR = 2,47 [95%CI: 1,24; 4,90], gdzie  $I^2 = 27\%$ ,  $p = 0,24$ ), podobnie zwiększone było ryzyko wystąpienia krwawień (RR = 1,57 [95%CI: 1,21; 2,02],  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,41$ ).

W publikacji Chung 2020 [121] przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo nowych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu TMA:

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

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

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

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

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

Przegląd Soto-Mora 2023 przeprowadzono w związku z procesem oceny technologii medycznych w Kolumbii i opublikowano w recenzowanym czasopiśmie. Kryteria włączenia do przeglądu spełniły 2 badania RCT oraz 3 badania RWD. Nie przeprowadzono syntezy ilościowej ze względu na ryzyko błędu systematycznego ocenione jako „wysokie” w jednym z włączonych badań randomizowanych (TITAN). Przytoczono wyniki badania HERCULES. Terapię KPL w skojarzeniu z SoC uznano za lepszą niż SoC w zakresie krytycznych, dla kolumbijskiego decydenta, punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Praca Djulbegovic 2023 [122] dotyczyła porównania skuteczności i bezpieczeństwa KPL w skojarzeniu z SoC względem SoC w terapii dorosłych pacjentów z aTTP. Do metaanaliz włączono 2 badania kliniczne (HERCULES, TITAN) oraz 3 porównawcze badania obserwacyjne (Coppo 2021 Francja, Dutt 2021 Wielka Brytania oraz Jimenez 2020 Barcelona), z których 1 (Jimenez 2020) opublikowano wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono tylko publikacje recenzowane (z wyłączeniem abstraktu Jimenez 2020), wyniki dotyczące przeżycia, ryzyka krwawień i wystąpienia aTTP odpornej na leczenie były podobne. Ryzyko błędu systematycznego w badaniach randomizowanych (HERCULES, TITAN) oceniono jako niskie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy KPL + SoC, a SoC w zakresie śmiertelności, poważnego krwawienia, zakrzepicy, a w badaniach obserwacyjnych także w ocenie czasu hospitalizacji. Należy jednak podkreślić, iż przeżycie całkowite nie było pierwszorzędowym punktem końcowym w żadnym z włączonych badań, a tym samym próby badane nie były odpowiednio liczne. W metaanalizie badań klinicznych, ryzyko wystąpienia krwawień było znamienne wyższe w grupie pacjentów stosujących KPL, w porównaniu z samym SoC (RR [95%CI] = 1,37 [1,06; 1,77]). Również ryzyko nawrotu aTTP powyżej 30 dni od zakończenia PEX, było wyższe w przypadku KPL + SoC, niż dla SoC (RR [95%CI] = 3,81 [1,58; 14,28]). Jednak już z kolei ryzyko nawrotu aTTP w czasie 30 dni od zakończenia PEX, było niższe u chorych leczonych KPL, niż wyłącznie SoC (RR [95%CI] = 0,16 [0,07; 0,47]). Podobnie ryzyko wystąpienia odpornej na leczenie aTTP było niższe u pacjentów stosujących KPL, niż SoC, zarówno w badaniach klinicznych (RR [95%CI] = 0,11 [0,01; 0,81]), jak i obserwacyjnych (Coppo 2021 Francja i Jimenez 2020 Barcelona), gdzie RR [95%CI] wyniosło 0,12 [0,02; 0,61]. Na korzyść z zastosowania KPL przemawia również szybsza odpowiedź w postaci normalizacji płytek krwi w grupie KPL + SoC niż SoC (MD [95%CI] wyniosła -0,66 [-0,90; -0,43] w badaniach klinicznych oraz -4,84 [-7,91; -1,76] w badaniach obserwacyjnych) przy czym należy mieć na uwadze różnice w sposobie

definiowania tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach. Dodatkowo, w grupie KPL + SoC krótszy niż w grupie SoC, był czas trwania terapii PEX (MD [95%CI wyniosła -3,60 [-3,82; -3,38] w badaniach klinicznych oraz -6,63 [-11,83; -1,43] w badaniach obserwacyjnych).

W publikacji Neupane 2023, w porównaniu do wyżej opisanej pracy Djulbegovic 2023, użyto nowszej terminologii dla zdefiniowania nawrotu TTP, zgodnej z kryteriami zaproponowanymi w 2021 roku przez międzynarodową grupę roboczą ds. TTP (*the International TTP Working Group*), w ramach której zaostżenia w czasie 30 dni związane z zaprzestaniem przyjmowania KPL lub PEX nie są zaliczane do nawrotu choroby. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy stosowanie KPL u pacjentów z TTP wiązało się ze znamienne niższym ryzykiem zgonu ze wszystkich przyczyn (RR [95%CI] = 0,40 [0,20; 0,80]). W niektórych badaniach podnoszono kwestię zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia wśród osób leczonych KPL, jednak przeprowadzona analiza nie wskazała na istnienie istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka poważnego krwawienia związanego z leczeniem KPL, w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią (RR [95%CI] = 2,06 [0,56; 7,51]). Podobnie, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy KPL, a terapią standardowo stosowaną stwierdzono w przypadku oceny ryzyka nawrotu TTP (RR [95%CI] = 1,24 [0,49; 3,13]). KPL został wskazany jako dodatkowa opcja terapeutyczna w TTP przy czym w praktyce klinicznej istotne jest każdorazowe rozważanie korzyści względem ryzyka związanego ze stosowaniem KPL.

Natomiast przegląd przeprowadzony przez Chen 2022 i wsp. [120] został przeprowadzony w sposób budzący zastrzeżenia, ze względu na uwzględnienie w syntezie ilościowej badania RWD (Dutt 2021) mimo, iż w kryteriach włączenia przyjęto badania randomizowane oraz zakwalifikowanie dwóch publikacji (publikacji głównej oraz analizy *post-hoc*) do badania TITAN jako dwóch oddzielnych badań. W konsekwencji, wyniki przedstawione w pracy Chen 2022, nie mogą zostać uznane za wiarygodne, stąd odstąpiono od ich opisu.

**Tabela 38.**  
**Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych**

Obszar	Chen 2022 [120]	Chung 2020 [121]	Djulgovic 2023 [122]	He 2023 [123]	Neupane 2023 [124]	Soto-Mora 2023 [125]
<b>Cel</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa KPL w leczeniu TTP	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu TMA (KPL, rawulizumabu)	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa KPL + SoC względem SoC w leczeniu aTTP	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa KPL względem PLC lub SoC w leczeniu aTTP	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa KPL w leczeniu TTP	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa KPL + SoC względem SoC w leczeniu aTTP
<b>Populacja docelowa</b>	Dorośli pacjenci z TTP	Pacjenci z TMA (aTTP lub aHUS)	Dorośli pacjenci z aTTP	Pacjenci z rozpoznaniem aTTP (na podstawie aktywności ADAMTS <10% lub obrazu klinicznego) którzy otrzymali PEX	Dorośli pacjenci z TTP	Dorośli pacjenci z rozpoznaniem aTTP (z wyłączeniem kobiet ciężarnych)
<b>Źródła informacji</b>	PubMed, Web of Science, CENTRAL, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP oraz Wanfang (do 5. marca 2022 roku), przeszukano referencje wybranych badań oraz kontaktowano się z ekspertami specjalizującymi się w leczeniu TTP	PubMed (od stycznia 2017 roku do maja 2020 roku), clinicaltrials.gov	PubMed, Embase, CENTRAL i Scopus (do 19 lipca 2021 roku) oraz abstrakty konferencyjne The American Society of Hematology, International Society on Thrombosis and Haemostasis i European Haematology Association (od 2018 do 2021 roku)	PubMed, Embase, CENTRAL (do 24. marca 2023 roku)	PubMed, Embase, CENTRAL i CHINAL (do października 2023 roku)	PubMed, Embase, CENTRAL, WHO (do 25. lutego 2022 roku) przeszukano referencje wybranych badań oraz podobne referencje podpowiadane w ramach przeszukania PubMed i Embase
<b>Metodyka badań włączonych do przeglądu</b>	Randomizowane badania kliniczne	Badania kliniczne, opisy przypadków, analizy farmakoeconomiczne opublikowane w języku angielskim	Badania kliniczne i badania obserwacyjne o charakterze porównawczym, do których włączano pacjentów w sposób konsekwentny	Badania kliniczne i badania obserwacyjne o charakterze porównawczym	Badania kliniczne i badania obserwacyjne o charakterze porównawczym, do których włączono ≥10 pacjentów (gdzie >90% pacjentów stanowili dorośli), a czas zaostrzenia lub nawrotu TTP raportowano w odniesieniu do protokołu leczenia	Badania kliniczne i badania obserwacyjne
<b>Oceniana interwencja</b>	KPL	KPL i rawulizumab	KPL	KPL	KPL	KPL

Obszar	Chen 2022 [120]	Chung 2020 [121]	Djulfegovic 2023 [122]	He 2023 [123]	Neupane 2023 [124]	Soto-Mora 2023 [125]
<b>Liczba badań<sup>a</sup></b>	4 badania RCT	4 badania dla KPL <sup>b</sup>	2 badania RCT i 3 badania RWD	2 badania RCT i 6 badań RWD	2 badania RCT i 7 badań RWD	2 badania RCT i 3 badania RWD
<b>Punkty końcowe<sup>a</sup></b>	I-rzędowy punkt końcowy: czas do normalizacji liczby płytek krwi; pozostałe punkty końcowe: czas prowadzenia terapii PEX, czas hospitalizacji, nawrót, śmiertelność, poważne zdarzenia zakrzepowe	I-rzędowy punkt końcowy: czas do normalizacji liczby płytek krwi	I-rzędowy punkt końcowy: śmiertelność oraz krwawienia; pozostałe punkty końcowe: nasilenie choroby, nawrót, aTTP oporna na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi, czas do normalizacji płytek krwi, czas pobytu w szpitalu, zakrzepica	Śmiertelność, zaostrzenia, nawroty, oporność, czas do normalizacji liczby płytek krwi, czas prowadzenia terapii PEX, czas hospitalizacji, krwawienia, zakrzepica	I-rzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności: zaostrzenie choroby, nawrót choroby; I-rzędowy punkt końcowy z zakresu bezpieczeństwa: poważne krwawienia; pozostałe punkty końcowe: czas do normalizacji liczby płytek krwi, śmiertelność, TTP oporna na leczenie, czas prowadzenia terapii PEX, czas hospitalizacji, zakrzepica w przebiegu leczenia	Czas do uzyskania odpowiedzi, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, kliniczna remisja choroby, ponowne wystąpienie, nawrót, zaostrzenie, oporność, jakość życia, śmiertelność, liczba dni PEX, objętość PEX, liczba dni hospitalizacji, liczba dni na oddziale intensywnej terapii, profil bezpieczeństwa
<b>AMSTAR II (uzasadnienie)</b>	Krytycznie niska (negatywna ocena w przynajmniej 2 domenach krytycznych: brak protokołu do przeglądu systematycznego, brak listy badań wykluczonych z przeglądu, brak oceny homogeniczności badań włączonych do przeglądu, nieuwzględnienie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego przy interpretacji wyników przeglądu)	Krytycznie niska (negatywna ocena w przynajmniej 2 domenach krytycznych: brak protokołu do przeglądu systematycznego, brak informacji o ocenie błędu systematycznego, brak listy badań wykluczonych z przeglądu)	Krytycznie niska (negatywna ocena w przynajmniej 2 domenach krytycznych: nie przedstawiono listy wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej oraz nie odniesiono się do ryzyka wystąpienia błędu publikacji)	Krytycznie niska (negatywna ocena w przynajmniej 2 domenach krytycznych: brak protokołu do przeglądu systematycznego oraz nie przedstawiono listy wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej)	Krytycznie niska (negatywna ocena w przynajmniej 2 domenach krytycznych: brak protokołu do przeglądu systematycznego, nie przedstawiono listy wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej oraz nie odniesiono się do ryzyka wystąpienia błędu publikacji)	Krytycznie niska (negatywna ocena w przynajmniej 2 domenach krytycznych: brak protokołu do przeglądu systematycznego oraz nie przedstawiono listy wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej)

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

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



**Tabela 39.**  
**Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne**

Domena	Chen 2022 [120]	Chung 2020 [121]	Djulbegovic 2023 [122]	He 2023 [123]	Neupane 2023 [124]	Soto-Mora 2023 [125]
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod	NIE	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY	TAK	TAK	TAK	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY

Domena	Chen 2022 [120]	Chung 2020 [121]	Djulgovic 2023 [122]	He 2023 [123]	Neupane 2023 [124]	Soto-Mora 2023 [125]
statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?						
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	NIE	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY	TAK	TAK	TAK	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY	NIE	NIE <sup>a</sup>	NIE	NIE PRZEPROWADZONO META-ANALIZY
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	4 x NIE	4 x NIE	2 x NIE	3 x NIE	3 x NIE	2 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	4 x NIE	5 x NIE	1 x NIE	2 x NIE	1 x NIE	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

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

a) Liczba badań włączonych do syntezy ilościowej wyniosła 8, była zatem <10 i nieodpowiednia do oceny ryzyka błędu publikacji z wykorzystaniem wykresów lejkowych (ang. *funnel plot*), nie odniesiono się do ryzyka wpływu ewentualnego błędu publikacji na wyniki przeglądu.

## 8. Wnioski

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

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

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

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

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

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

KPL był również skuteczny i bezpieczny podczas ponownego podania w toku kolejnego epizodu aTTP, co analizowano w ramach badania POST-HERCULES. Także jakość życia chorych leczonych KPL oraz ich funkcjonowanie poznawcze były stabilne lub ulegały delikatnej poprawie, a ocena bezpieczeństwa terapii KPL przeprowadzona w pracy POST-HERCULES nie wskazała na nowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z bezpieczeństwem terapii scharakteryzowanym na etapie badań randomizowanych.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa KPL w terapii dzieci i młodzieży dostępne są w formie opisów pojedynczych przypadków [1]. Trzeba jednak przypomnieć, że aTTP w populacji osób poniżej 18 r.ż. występuje bardzo rzadko. Niemniej jednak, we wszystkich odnalezionych przypadkach dodanie KPL do terapii standardowej, którą stanowiły zabiegi PEX i immunosupresja, przyczyniło się do uzyskania szybkiej normalizacji liczby płytek krwi i poprawy stanu zdrowia pacjentów. Dodatkowo w jednym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Dutt 2020 wśród 85 pacjentów z aTTP leczonych KPL + SoC 4 chorych stanowiły osoby w wieku <18 lat (zakres 3-17 lat). Wyniki skuteczności KPL + SoC wśród osób <18 lat były porównywalne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, a u żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Skuteczność KPL w terapii epizodu aTTP została potwierdzona w 24 badaniach efektywności rzeczywistej do których włączono łącznie ponad 1000 pacjentów. W przypadku choroby rzadkiej jaką jest występowanie epizodów aTTP liczba przebadanych pacjentów leczonych KPL jest dużą próbą potwierdzającą skuteczność ocenianej interwencji [1]. Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi wynosiła 3–4 dni od momentu rozpoczęcia terapii KPL. Chorzy, którzy otrzymali KPL, szybciej uzyskiwali normalizację liczby płytek krwi niż w przypadku samej terapii standardowej. Badania obserwacyjne potwierdzają też, że kluczowy jest czas do podania KPL – im szybszy tym lepsze rokowanie pacjentów i szybsza odpowiedź na leczenie. Niemniej jednak terapia KPL była skuteczna i bezpieczna także u pacjentów, u których rozpoczęcie leczenia było opóźnione lub występował u nich epizod aTTP oporny na wcześniejsze leczenie. Nawrót choroby odnotowano u pojedynczych pacjentów. Spośród zdarzeń niepożądanych u leczonych KPL w trakcie epizodu aTTP najczęściej raportowane były krwawienia, przy czym profil bezpieczeństwa leku był spójny z obserwowanym w ramach badań klinicznych.

## 9. Ograniczenia

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

1. Ze względu na znaczne różnice odnośnie do metodyki, charakterystyki populacji oraz stosowania interwencji pomiędzy dwoma odnalezionymi RCT oceniającymi KPL + SoC w terapii aTTP kumulacja ich wyników nie była możliwa. Analizę kliniczną oparto o badanie III fazy HERCULES stanowiące podstawę do rejestracji KPL w Unii Europejskiej, które przeprowadzono na dużej liczbie pacjentów, a jego schemat dawkowania w ramach interwencji był w pełni zgodny z ChPL Cablivi. Wyniki badania II fazy TITAN przedstawiono natomiast w Aneksie.
2. W badaniu HERCULES nie przeprowadzono oceny obecności inhibitora ADAMTS13, przeprowadzono natomiast badania oceniające poziom aktywności ADAMTS13.
  - a. Wynik aktywności ADAMTS13 <10% lub epizod aTTP w wywiadzie potwierdzający kliniczną diagnozę aTTP stwierdzono u 94% pacjentów z badania. Tylko u 5% pacjentów nie było natomiast możliwe potwierdzenie klinicznej diagnozy aTTP<sup>6</sup>.
  - b. Badanie w kierunku obecności inhibitora ADAMTS13 ma na celu różnicowanie postaci nabytej (aTTP) od postaci wrodzonej TTP (cTTP, *congenital TTP*). Istotne znaczenie ma jednak fakt, że zgodnie z danymi literaturowymi aż 97% wszystkich przypadków TTP stanowi aTTP, a tylko 3% cTTP. Co więcej, postać wrodzona objawia się najczęściej w młodszym wieku oraz u kobiet w ciąży, które nie stanowią populacji docelowej wniosku o refundację, ani populacji w badaniu HERCULES [10, 13, 137].
  - c. Zatem biorąc pod uwagę powyższe, a także fakt, że z badania klinicznego wykluczano chorych ze zdiagnozowaną już wcześniej cTTP, populacja z badania HERCULES w wysokim stopniu odpowiada populacji, której dotyczy wnioski o refundację, czyli chorym z postacią nabytą TTP (aTTP). Nie można przy tym zapominać, że ze względu na nagły i ciężki przebieg choroby, leczenie KPL + SoC powinno być wdrażane w oparciu o kliniczną diagnozę aTTP, w trakcie oczekiwania na wynik badań ADAMTS13.
3. W badaniu HERCULES odsetek pacjentów z grupy badanej, u których epizod aTTP wystąpił po raz pierwszy był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej (67% vs 47%, wartość  $p < 0,05$ ). Różnica ta ma jednak charakter konserwatywny, ponieważ zdiagnozowanie 1. epizodu aTTP wiąże się z trudnościami i koniecznością różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi, zatem istnieje prawdopodobieństwo, że pacjenci zdiagnozowani po raz pierwszy potrzebowali więcej czasu na postawienie rozpoznania oraz możliwość rozpoczęcia leczenia, zatem mogli być w gorszym stanie fizycznym niż pacjenci z grupy kontrolnej.
4. Okres obserwacji (po zakończeniu terapii KPL/PLC) w badaniu HERCULES trwał 1 miesiąc. Celem badania była ocena efektu KPL w terapii nagłego, ostrego epizodu aTTP, dla którego zastosowany czas obserwacji pacjentów był wystarczający. Trzeba też dodać, że pacjenci, którzy zakończyli

<sup>6</sup> Dla 1% (2 pacjentów) dane odnośnie do aktywności ADAMTS13 były natomiast niedostępne.

przypisaną w ramach badania HERCULES terapię oraz 1-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia byli włączani do długoterminowej obserwacji w ramach opisanego w niniejszej analizie klinicznej badania post-HERCULES.

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

Stosunkowo wysoka liczba naruszeń protokołu prawdopodobnie związana była z przeprowadzaniem badania klinicznego w leczeniu jednostki chorobowej charakteryzującej się stanem nagłym, gdzie priorytetem jest ratowanie życia pacjenta. Co więcej, często stan chorego pogarsza się bardzo gwałtownie, część pacjentów jest też nieprzytomna, co znacznie utrudnia możliwość spełnienia poszczególnych kryteriów protokołu badania. Dodać także trzeba, że przyczyny naruszeń protokołu były porównywalne pomiędzy grupami, a zgodnie z opinią EMA naruszenia protokołu nie miały znamionnego wpływu na uzyskane wyniki badania [55].

6. U 3% pacjentów z grupy badanej i u 36% pacjentów z grupy kontrolnej badania HERCULES po wystąpieniu pierwszego nawrotu choroby (tj. ponowne objawy aTTP występujące w trakcie otrzymywania KPL/PLC) rozpoczęto leczenie KPL w ramach niezaślepionej fazy badania. Wyniki fazy otwartej przedstawiono oddzielnie w Aneksie (Aneks E.5). Dla danych dotyczących zużycia zasobów (czas trwania i objętość PEX, czas trwania hospitalizacji i czas trwania na oddziale intensywnej opieki) wnioskowanie w AKL oparto o obie (zaślepioną i otwartą) fazy badania, aczkolwiek wyniki raportowano także oddzielnie dla każdej z faz.
7. Brak analizy jakości życia pacjentów w badaniu HERCULES. Badanie obejmowało ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanej w fazie ostrej rzadkiego i nagłego, zagrażającego życiu pacjenta wskazania. Potencjalne trudności z gromadzeniem danych odnośnie do jakości życia pacjentów związane są z faktem, że przed wystąpieniem epizodu pacjent nie jest świadomy obecności choroby, natomiast w trakcie samego epizodu pacjent wymaga szybkiej pomocy i terapii, często ponadto będąc nieprzytomnym. Trzeba dodać, że pacjenci z badania HERCULES kwalifikowani byli następnie do opisanego w niniejszej analizie klinicznej badania post-HERCULES którego jednym z celów była charakterystyka długoterminowego wpływu choroby na pacjenta (Rozdz. 5, w tym Rozdz. 5.9).

## 10. Dyskusja

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

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

Badanie TITAN zostało rozpoczęte w 2010 roku (rekrutacja została przedwcześnie zakończona w 2014 roku z powodu trudności z rekrutacją pacjentów) i obejmowało stosowanie interwencji KPL w trakcie okresu przeprowadzania plazmaferez, a także przez okres 30 dni po ich zakończeniu. Jednak obserwowana w badaniu TITAN korelacja pomiędzy wynikami aktywności ADAMTS13 oraz ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP wskazały, że dla części chorych konieczne jest umożliwienie przedłużenia terapii KPL, aby w tym dodatkowym czasie pacjent uzyskał szansę na ustąpienie podstawowej choroby immunologicznej, a co za tym idzie nie był narażony na ryzyko wystąpienia zaostrzenia aTTP (czyli szybko nawracających, ponownych objawów choroby). Wnioski płynące z badania TITAN zostały uwzględnione w badaniu III fazy HERCULES, rozpoczętym w 2015 roku.

W toku przeprowadzonej analizy homogeniczności zidentyfikowano różnice pomiędzy badaniami HERCULES i TITAN. Najważniejsze z obszarów różniących oba badania obejmowały ich metodykę (próba kliniczna III vs II fazy, obecność podwójnego vs pojedynczego zaślepienia, możliwość vs brak możliwości *cross-over*), populację (wszyscy pacjenci po 1 PEX vs większość pacjentów przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem PEX) oraz interwencję, której kształt (tj. możliwość przedłużenia leczenia pacjentom z obecnością podstawowej choroby immunologicznej) w badaniu HERCULES był wynikiem obserwacji z badania TITAN, omówionych powyżej. W badaniu TITAN odnotowano także wysoką liczbę zmian w jego protokole, a także znaczną liczbę przeprowadzonych analiz post-hoc dla drugorzędowych punktów końcowych. W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej odstąpiono od kumulacji wyników obu badań, a jako podstawę do wnioskowania o KPL przyjęto badanie III fazy HERCULES, natomiast badanie TITAN uwzględniono w analizie dodatkowej (Aneks F). Dodać trzeba, że przyjęte podejście jest spójne z decyzją Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*), która także uznała badanie HERCULES za główne źródło wnioskowania o ocenianej interwencji [55].

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



Głównym celem leczenia epizodu aTTP jest szybkie opanowanie jego przebiegu aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań – zakrzepicy mikronaczyniowej powodującej niedokrwienie tkanek i narządów, która może prowadzić do dysfunkcji narządów, epizodów ostrego niedokrwienia, długotrwałej niesprawności lub nawet śmierci. Dodanie KPL do terapii standardowej, w porównaniu z samą terapią standardową pozwoliło na uzyskanie znacznie szybszej remisji epizodu aTTP (HR = 1,55 [1,09; 2,19], wartość p 0,01). Szybka odpowiedź na leczenie ma szczególne znaczenie w tej jednostce chorobowej, w której każda godzina rozwijania się i trwania epizodu wiąże się z nowymi uszkodzeniami narządów spowodowanymi ich niedokrwieniem. Mimo, że odpowiedź na leczenie (zwiększenie poziomu płytek krwi) stanowi punkt końcowy o charakterze surogatu, to EMA uznała wyniki uzyskane w badaniu HERCULES za klinicznie istotne [55]. Uzasadniono to faktem, że KPL umożliwia skrócenie czasu, podczas którego pacjent jest narażony na największe ryzyko zgonu<sup>7</sup>, a także pozwala na zmniejszenie czasu ekspozycji na obciążające dla chorego zabiegi wymiany osocza. Szybsza normalizacja liczby płytek krwi jest pośrednią miarą korzyści klinicznej, ponieważ odzwierciedla szybszy powrót do zdrowia w trakcie ostrego epizodu aTTP i wiąże się z krótszym narażeniem na tworzenie się niebezpiecznych mikrozakrzepów.

Jednym z wyzwań w przebiegu leczenia epizodu aTTP są często występujące zaostrzenia choroby, czyli wczesny nawrót objawów epizodu aTTP, powodujących nowe, jak i pogłębiające obecne już uszkodzenia narządowe i wymagające ponownego wdrożenia uciążliwej i obciążającej dla chorego procedury wymiany osocza. Także w tym obszarze widoczna była wysoka skuteczność KPL + SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót aTTP był ponad 3-krotnie niższy w ramieniu KPL + SoC niż w grupie kontrolnej (12% vs 38%), a odsetek osób doświadczających wczesnego nawrotu/zaostrzenia aTTP był blisko 10-krotnie niższy wśród leczonych KPL + SoC względem samej SoC (4% vs 38%). Podkreślić trzeba, że uzyskane różnice osiągnęły nie tylko znamienność statystyczną, ale i kliniczną, o czym świadczą bardzo niskie wartości NNT wynoszące odpowiednio 4 [3; 9] i 3 [3; 5]. Także w tym obszarze EMA również wskazała na istotność kliniczną obserwowanych wyników [55].

Oddzielnego omówienia wymaga fakt, że po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej, a więc po zakończeniu terapii KPL lub PLC, w trakcie 1-miesięcznego okresu obserwacji u 6 pacjentów (8%) z grupy KPL wystąpił kolejny epizod aTTP (późny nawrót choroby), natomiast w grupie PLC + SoC późny nawrót choroby nie wystąpił u żadnego pacjenta. Trzeba podkreślić, że u wszystkich 6 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu terapii KPL był niższy niż <10%, co sugeruje, że dalej utrzymywała się u nich podstawowa choroba immunologiczna. Mechanizm działania KPL nie wpływa na poziom aktywności ADAMTS13 oraz nie wpływa na podstawową chorobę immunologiczną. Co więcej, występowanie nawrotów aTTP może być związane z niedostateczną optymalizacją immunosupresji, a to właśnie ten rodzaj leczenia ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu kolejnym epizodom aTTP. KPL natomiast uniemożliwia tworzenie się zakrzepów oraz przyczynia się do utrzymania prawidłowego poziomu liczby płytek krwi, które w trakcie epizodu aTTP zostałyby uwięzione

<sup>7</sup> Warto w tym miejscu dodać, że zarówno w badaniu HERCULES jak i TITAN nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie stosowania terapii kaplacyzumabem.

w zakrzepach. W związku z powyższym, u pacjentów z utrzymującą się podstawową chorobą immunologiczną (aktywność ADAMTS13 <10%), w trakcie stosowania KPL tworzenie zakrzepów jest cały czas zablockowane, jednak po zakończeniu terapii KPL, jeżeli podstawowa choroba immunologiczna dalej będzie obecna, to w jej wyniku może dojść do ponownego formowania się zakrzepów i wystąpienia nawrotu choroby. Dlaczego zatem w grupie kontrolnej nie zaobserwowano ani jednego przypadku późnego nawrotu po zakończeniu stosowania PLC? Prawdopodobnie na skutek braku mechanizmów, które daje KPL (a PLC z oczywistych względów nie), u tych chorych nawroty nastąpiły znacznie szybciej (38% pacjentów z tej grupy doświadczyło wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP), natomiast w grupie KPL część z nich została „odsunięta w czasie”, co także ma pewne znaczenie dla chorych – mimo obecności choroby immunologicznej, dzięki KPL mieli oni więcej czasu na ustabilizowanie stanu zdrowia.

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

Epizod aTTP to zdarzenie nagłe i szybko postępujące, wymagające hospitalizacji pacjenta, nierzadko na oddziale intensywnej terapii. Z kolei stosowany w terapii aTTP zabieg wymiany osocza (PEX) jest pracochłonną procedurą leczniczą i wymaga specjalistycznej aparatury, stałej obecności wyszkolonej kadry pielęgniarskiej oraz nadzoru lekarza [138]. Procedura wymiany osocza jako metoda inwazyjna stanowi dla organizmu pacjenta znaczne obciążenie i niesie ze sobą ryzyko powikłań, takich jak np. reakcje alergiczne, nudności, wymioty, pokrzywka, posocznica i wstrząs anafilaktyczny [138–140]. Stosowanie KPL + SoC w porównaniu z PLC + SoC pozwoliło na istotne statystycznie skrócenie czasu trwania hospitalizacji pacjentów oraz czasu przebywania chorych na oddziale intensywnej terapii. Dodanie KPL do SoC przyczyniło się także do skrócenia liczby dni stosowania PEX oraz objętości przebytych PEX w porównaniu z pacjentami stosującymi tylko SoC. Warto zwrócić uwagę, że wpływ na znacznie dłuższy czas hospitalizacji i pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej, oraz na znacznie większą liczbę i objętość PEX miał fakt, że aż u 38% pacjentów z tej grupy wystąpiło zaostrenie, którego leczenie wiązało się właśnie z dalszym pobylem w szpitalu i koniecznością ponownego wdrożenia procedury wymiany osocza (PEX).

Warto dodać, że w wyniku przeprowadzonych w badaniu HERCULES analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji ( $p > 0,05$ ) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi w zależności od wyjściowego

poziomu ADAMTS13 (<10% vs przynajmniej 10%), stopnia ciężkości epizodu (wysoki<sup>8</sup> vs niski stopień), rodzaju epizodu (pierwszy vs kolejny epizod) oraz w zależności od stosowanego leczenia standardowego (leczenie GKS vs GKS i rytuksymab). Oznacza to, że przewaga KPL dodanego do SoC względem samej SoC dotyczy całej analizowanej populacji badania i jest niezależna od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Aneks E.4).

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

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

Kaplacyzumab pierwotnie zarejestrowano do stosowania w populacji osób dorosłych z aTTP [16]. W czerwcu 2020 roku jego wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone o populację młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg. Populacja młodzieży została dodana przez EMA w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy opartej o model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny [141]. Uzyskane wyniki przeprowadzonych symulacji wykazały, że zalecaną dawką u pacjentów w wieku od 2 do 18 lat i masą ciała wynoszącą minimum 40 kg jest taka sama dawka jak stosowana u osób dorosłych tj. 10 mg dziennie.

W ramach prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono badań klinicznych dla terapii KPL przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży. Podkreślić trzeba, że kryteria włączenia do badań RCT HERCULES i TITAN obejmowały także osoby poniżej 18 roku życia, ale finalnie w obu badaniach

---

<sup>8</sup> Wysoki stopień ciężkości choroby był definiowany jako wynik  $\geq 3$  zgodnie z *French severity score* lub poważne zaburzenia neurologiczne (np. śpiączka, udar, deficyty ogniskowe) lub zaburzenia kardiologiczne (troponiny sercowe  $>2,5$  x górnej granicy normy).

udział wzięli wyłącznie pacjenci dorośli. W ramach systematycznego przeglądu uzupełniającego zidentyfikowano opisy przypadków stosowania KPL w populacji osób poniżej 18 r.ż. Warto w tym miejscu omówić przebieg choroby u pacjentki opisanej w publikacji Kaczmarek 2019, u której wystąpiły 2 epizody aTTP, z których pierwszy epizod leczony był wyłącznie terapią standardową, natomiast w trakcie drugiego epizodu do leczenia włączono KPL. Pomimo różnic pomiędzy epizodami, takimi jak czas do diagnozy i rozpoczęcia leczenia, terapia KPL przyczyniła się do szybkiej normalizacji liczby płytek krwi, skrócenia okresu przeprowadzania PEX oraz skrócenia czasu trwania hospitalizacji w porównaniu z pierwszym epizodem. Terapia KPL była dobrze tolerowana i w trakcie jej trwania u żadnej pacjentki nie wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Skuteczność KPL w terapii epizodu aTTP u dorosłych została potwierdzona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w 24 badaniach obserwacyjnych. W ramach przeanalizowanych badań efektywności rzeczywistej terapię KPL otrzymało ponad 1000 pacjentów z epizodem aTTP. Uzyskane wyniki potwierdzają efekty terapeutyczne odnotowywane w ramach randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy HERCULES. Chorzy, którzy otrzymali KPL, szybciej uzyskiwali normalizację liczby płytek krwi niż w przypadku samej terapii standardowej, na którą składały się plazmaferezy i leczenie immunosupresyjne. Terapia kaplacyzumabem prowadziła również do skrócenia czasu hospitalizacji pacjentów, a także czasu trwania leczenia plazmaferezami oraz zmniejszenia liczby zabiegów plazmaferezy. 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.

Warto wspomnieć, że jedno z retrospektywnych badań obserwacyjnych (Dutt 2020) obejmowało także 4 chorych w wieku <18 lat (zakres 3–7 lat). Wyniki skuteczności KPL + SoC wśród tych pacjentów były porównywalne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego zaobserwowano znacznie dłuższy czas do normalizacji liczby płytek krwi, czas trwania PEX oraz hospitalizacji, w porównaniu do pozostałych chorych w wieku <18 lat. Pacjent ten w momencie przyjęcia do szpitala charakteryzował się złym stanem zdrowia, na który wskazywała bardzo niską liczbą płytek krwi ( $9\ 000/\text{mm}^3$ ), podwyższone stężenie troponiny i kreatyniny, występowanie objawów neurologicznych, konieczna była także intubacja. Ponadto był to najmłodszy pacjent w badaniu i w momencie rozpoczęcia terapii miał 3 lata.

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

# 11. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 40.  
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej

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

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [4].

RWD – Załącznik do analizy klinicznej obejmujący wyniki przeglądu systematycznego dla badań rzeczywistej praktyki klinicznej [1].

## 12. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. AOTMiT. (2016) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf>.
4. [REDACTED]
5. Górską-Kosicka M. (2016) Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa - stan naglący w hematologii. Dostęp: [http://www.chorobykrwi.pl/wp-content/uploads/2016/04/MagdalenaGorskaKosicka\\_NabytaZakrzepowaPlamicaMaloplytkowaStanNaglacyWHematologii.pdf](http://www.chorobykrwi.pl/wp-content/uploads/2016/04/MagdalenaGorskaKosicka_NabytaZakrzepowaPlamicaMaloplytkowaStanNaglacyWHematologii.pdf).
6. Orphanet. Orphanet: Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=93585](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=93585) (2.8.2019).
7. Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zakrzepowa plamica małopłytkowa W: Interna Szczeklika 2019 s.1910-1912 *Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
8. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ, British Committee for Standards in Haematology. (2012) Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol.* 158(3):323–335.
9. AOTMiT. (2018) MabThera (rituximab) we wskazaniu: Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/161/RPT/161\\_OT.422.33.2018\\_RDTL\\_MABTHERA\\_rituximab\\_TTP\\_M31.1\\_29.08.2018.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/RPT/161_OT.422.33.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_TTP_M31.1_29.08.2018.pdf).
10. Górską-Kosicka M, Windyga J. (2017) Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Hematologia* 8(1):12–19.
11. AOTMiT. (2018) MabThera (rituximab) we wskazaniu: Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/161/RPT/161\\_OT.422.33.2018\\_RDTL\\_MABTHERA\\_rituximab\\_TTP\\_M31.1\\_29.08.2018.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/RPT/161_OT.422.33.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_TTP_M31.1_29.08.2018.pdf).
12. Zawilska K. Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, zespół Moschcowitza). Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.19.3.1>. (24.7.2019).
13. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 129(21):2836–2846.
14. cabliivi.com. (2022) Understanding risks of aTTP/iTTP. Dostęp: <https://www.cabliivi.com/hcp/understanding-risks-of-attp>.
15. 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.
16. EMA. (2020) ChPL Cabliivi (kaplacyzumab) 10 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 2020. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabliivi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabliivi-epar-product-information_pl.pdf).
17. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood J-P, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D. (2016) Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* 374(6):511–522.
18. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (29.4.2020).
19. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*).

20. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (29.4.2020).
21. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
22. NICE. (2003) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
23. The Joanna Briggs Institute. (2017) The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. Checklist for Case Reports. Dostęp: [https://jbi.global/sites/default/files/2021-10/Checklist\\_for\\_Case\\_Reports.docx](https://jbi.global/sites/default/files/2021-10/Checklist_for_Case_Reports.docx) (10.6.2024).
24. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:.
25. Besisik S, Rubia JDL, Peyvandi F, Scully M, Cataland S, Coppo P, Hovinga JAK, Knoebl P, Metjian A, Pavenski K, De Winter H, Sousa RDP, Callewaert F. (2020) Safety of caplacizumab in patients without documented severe adamts13 deficiency during the hercules study. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42(1):62.
26. Cataland S. (2018) Risk factors and manageability of the mainly mild mucocutaneous bleeding profile observed in ATTP patients treated with caplacizumab during the phase iii hercules study. 132 (Supplement 1): 1142. *Blood* Dostęp: <https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/1142/262612/Risk-Factors-and-Manageability-of-the-Mainly-Mild>.
27. Cataland S, Scully M, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Kremer JAH, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Minkue J, Sousa R, Callewaert F, Winter H de, Investigators the H. Risk Factors and Manageability of the Mucocutaneous Bleeding Profile Observed in aTTP Patients Treated with Caplacizumab during the Phase III HERCULES Study. *63rd Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research*; 2019; *Hämostaseologie*,39:P06-5-5.
28. Cataland S, Scully M, Peyvandi F, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, Coppo P, Metjian A, De La Rubia J, Pavenski K, De Winter H, Callewaert F. (2019) Narratives of Patients with Fatal Outcomes During the Phase 2 TITAN and Phase 3 HERCULES Studies. *Blood* 134(Supplement\_1):4908-4908.
29. Coppo P, Cataland S. Safety profile of caplacizumab during the phase III hercules study: Frequency of adverse events according to study period. Abstract: PF660. <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215101/filip.callewaert.safety.profile.of.caplacizumab.during.the.phase.iii.hercules.html>. *EHA*; 14 czerwiec 2018; Stockholm, Sweden. 2 (S1):281-282.
30. Coppo P, Cataland S, Peyvandi F, Knoebl P, Scully M, Kremer Hovinga JA, Metjian A, De La Rubia J, Pavenski K, De Winter H, de Passos Sousa R, Callewaert F. (2019) Efficacy of Caplacizumab in Patients with aTTP in the HERCULES Study According to Baseline Disease Severity. *Blood* 134(Supplement\_1):2366-2366.
31. Coppo P, Scully M, De La Rubia J, Peyvandi F, Cataland S, Kremer Hovinga J, Knoebl P, Pavenski K, Minkue Mi Edou J, Callewaert F, de Passos Sousa R. (2020) EP1626 Caplacizumab induces fast and durable platelet count responses with improved time to complete remission and recurrence-free survival in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 25th Congress of the European Hematology Association (4:S1, s.752-753). *HemaSphere* Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294110/paul.coppo.caplacizumab.induces.fast.and.durable.plaetelet.count.responses.with.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dcaplacizumab>.
32. De La Rubia J, Peyvandi F, Scully M, Cataland S, Coppo P, Kremer Hovinga JA, Knoebl P, Metjian A, Pavenski K, De Winter H, de Passos Sousa R, Callewaert F. (2019) Safety of Caplacizumab in Patients Without Documented Severe ADAMTS13 Deficiency During the HERCULES Study. *Blood* 134(Supplement\_1):1093-1093.
33. Kaynar L, Coppo P, Scully M, Rubia JDL, Peyvandi F, Cataland S, Hovinga JAK, Knoebl P, Pavenski K, Edou JMM, Callewaert F, Sousa RDP. (2020) Caplacizumab induces fast and durable platelet count responses with improved time to complete remission and recurrence-free survival in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42(1):62-63.
34. Knoebl P, Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Hovinga JAK, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. (2018) Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during the phase III HERCULES study. P323. *Oncol Res Treat* 41 (suppl 4):105.
35. Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Scully M, Hovinga JAK, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Edou JMM, Winter HD, Callewaert F. (2020) Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18(2):e14679.
36. Kremer Hovinga JA, Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, De La Rubia J, Pavenski K, Minkue J, Sousa RP, Callewaert F, De Winter H, Metjian A. (2018) Safety of Caplacizumab for the Treatment

- of Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - Results Normalized to Time of Exposure in a Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study. *Blood* 132(Supplement 1):3744–3744.
37. Kremer Hovinga, Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Metjian A, Rubia J de la, Pavenski K, Minkue J, Sousa R, Callewaert F, Winter H de, Investigators the H. Safety Results Normalized to Time of Exposure during the Phase 3 HERCULES Study of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *63rd Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research*; 2019; *Hämostaseologie*,39(S 01):SY06-2-AB/P06-1–2.
  38. Pavenski K, Knoebl P, Scully M, Kremer Hovinga JA, Coppo P, Peyvandi F, Cataland S, Metjian A, De La Rubia J, De Winter H, de Passos Sousa R, Callewaert F. (2019) Efficacy of Caplacizumab in Patients with aTTP in the HERCULES Study According to Initial Immunosuppression Regimen. *Blood* 134(Supplement\_1):2365–2365.
  39. Peyvandi F, Scully M, Cataland S, Coppo P, Knöbl P, Hovinga JAK, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. (2018) Characterization and outcomes of ATTP patients with initial or recurrent disease: experience from the phase III hercules trial of caplacizumab. *Haematologica* 103 (s3):87.
  40. Peyvandi F, Zeldin RK. (2018) Characterization and outcomes of ATTP patients with initial or recurrent disease: experience from the phase III hercules trial of caplacizumab-the hercules investigators. *Blood transfusion* 16:515.
  41. Peyvandi F, Zeldin RK. (2018) Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during the phase III hercules study-the hercules investigators. *Blood transfusion* 16:516.
  42. Peyvandi F, Scully M, Cataland S, Coppo P, Knöbl P, Hovinga JAK, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. (2018) Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during the phase III Hercules study. *Haematologica* 103 (s3):34.
  43. Peyvandi F. (2018) Safety profile of caplacizumab during the phase III hercules study: frequency of adverse events according to study period-the hercules investigators. *Blood transfusion* 16:517.
  44. Peyvandi. (2018) Safety profile of caplacizumab during the phase III hercules study: frequency of adverse events according to study period. *Haematologica* 103 (s3):88.
  45. 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. (2017) Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 130(Supplement 1):LBA-1.
  46. Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Hovinga JAK, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. (2018) Characterization and outcomes of ATTP patients with initial or recurrent disease: experience from the phase III hercules trial of caplacizumab. *Research & Practice in Thrombosis & Haemostasis* 2:309–310.
  47. Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Hovinga JAK, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. (2018) Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during the phase III hercules study. *Research & Practice in Thrombosis & Haemostasis* 2:310.
  48. Scully M. (2018) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hamostaseologie* 38:23–24.
  49. Scully M, Rubia JL, Peyvandi F, Cataland S, Coppo P, Hovinga JAK, Knoebl P, Pavenski K, Callewaert F, Edou JMM, Sousa RP. (2020) Outcomes of patients with worsening acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) despite daily therapeutic plasma exchange in the phase 3 HERCULES trial. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42(2):95.
  50. ClinicalTrials.gov. (2019) Phase III Trial With Caplacizumab in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (HERCULES). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02553317> (5.11.2019).
  51. EU Clinical Trials Register. EudraCT Number 2015-001098-42 (HERCULES). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001098-42/BE> (5.11.2019).
  52. WHO. ICTRP Search Portal. EUCTR2015-001098-42-BE (HERCULES). Dostęp: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001098-42-BE> (5.11.2019).
  53. FDA. (2019) FDA label. Cablivi (caplacizumab). Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761112Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761112Orig1s000ltr.pdf).
  54. FDA. (2018) Multi-discipline review. Cablivi. Application number: 761112Orig1s000. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761112Orig1s000MultiR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761112Orig1s000MultiR.pdf).
  55. EMA. (2018) Assessment report. Cablivi. International non-proprietary name: caplacizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004426/0000. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf).



56. NICE. (2020) Single Technology Appraisal. Caplacizumab for treating adults experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [ID1185]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10361/documents/committee-papers-2>.
58. Peyvandi F. Additional data from the titan trial with the anti-VWF nanobody caplacizumab in the treatment of acquired TTP. 2015; *Journal of Thrombosis and Haemostasis*,13:85–86.
59. Peyvandi F. (2016) Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. letter, Dostęp: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1603180> (18.11.2019).
60. Peyvandi F. Impact of caplacizumab treatment on mortality and major thromboembolic events in acquired TTP: Phase II TITAN study results. *21st congress of the european hematology association*; 2016; 101:104.
61. Peyvandi F, Scully M, Hovinga JAK, Knöbl P, Cataland S, Beuf KD, Callewaert F, Winter HD, Zeldin RK. (2017) Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 15(7):1448–1452.
62. ClinicalTrials.gov. (2019) Study to Assess Efficacy and Safety of Anti-von Willebrand Factor (vWF) Nanobody in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) (TITAN). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01151423> (5.11.2019).
63. EU Clinical Trials Register. EudraCT Number 2010-019375-30 (TITAN). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019375-30/AT> (5.11.2019).
64. WHO. ICTRP Search Portal. EUCTR2010-019375-30-BE (TITAN). Dostęp: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019375-30-BE> (5.11.2019).
65. Scully M, Rubia J de la, Pavenski K, Metjian A, Knöbl P, Peyvandi F, Cataland S, Coppo P, Hovinga JAK, Edou JMM, Sousa RDP, Callewaert F, Gunawardena S, Lin J. (2022) Long-term follow-up of patients treated with caplacizumab and safety and efficacy of repeat caplacizumab use: Post-HERCULES study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 20(12):2810–2822.
66. Scully M, de la Rubia J, Pavenski K, Metjian A, Knöbl P, Peyvandi F, Cataland S, Coppo P, Kremer Hovinga JA, De Passos Sousa R, Callewaert F, Gunawardena S, Lin J. (2022) S294: Long-term safety and efficacy of caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP): the POST-HERCULES study. *HemaSphere* 6:195.
67. Scully M, de la Rubia J, Pavenski K, Metjian A, Knoebl P, Peyvandi F, Cataland S, Coppo P, Kremer Hovinga Strebek JA, Minkue Mi Edou J, de Passos Sousa R, Callewaert F, Gunawardena S, Lin J. (2021) Long-Term Safety and Efficacy of Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP): The Post-HERCULES Study. *Blood* 138:2080.
68. Kremer Hovinga JA, de la Rubia J, Pavenski K, Metjian A, Knoebl P, Peyvandi F, Cataland S, Coppo P, Khan U, Menapace LA, Marques AP, Gunawardena S, Scully M. (2022) The Role of ADAMTS13 Activity Levels on Disease Exacerbation or Relapse in Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Post Hoc Analysis of the Phase 3 HERCULES and Post-HERCULES Studies. *Blood* 140(1):5651–5653.
69. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, i in. (2023) The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol* 117(3):366–377.
70. Agosti P, De Leo P, Capecchi M, Ferrari B, Mancini I, Gattillo S, Trisolini SM, Rinaldi E, Podda GM, Prezioso L, Salutati 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.
71. 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*.
72. 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*.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
  77. 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.
  78. Delgado Pinos VE, Lancho 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.
  79. Di Palo M, Carafa M, Itto E, Nannola O, Sacco M. (2022) Real world data on caplacizumab: our ongoing experience. XXVII Congresso Nazionale della Societa Scientifica FADOI, 21-23 maggio 2022. *Italian Journal of Medicine* 16(1):39.
  80. 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).
  81. 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.
  82. 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.
  83. Gavriilaki E, Koravou E, Besikli S. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Comparative Real-world Multicenter Study (PB0302). *ISTH Congress Abstracts*.
  84. 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.
  85. 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.
  86. 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.ol der.patients.2860.years29.with.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dcaplacizumab> (22.11.2023).
  87. 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.
  88. 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.
  89. Jimenez MM, Bobillo S, Pérez A, Arenas P, Cabirra 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.

90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Logothetis CN, Patel A, Eatrises 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.
94. Logothetis CN, Patel A, Laber DA. (2021) EP1136 Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-institution experience. *HemaSphere* 5(S2):544–545.
95. 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.
96. 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.
97. 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* 142(Supplement 1):18847.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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):
107. 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.

108. 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*.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Kamath D, Vissa M, Matsunaga A. (2023) 331 Caplacizumab in pediatric acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood and Cancer* 70:S140.
114. 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*.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. Chen B, Li X, Xiao D, Raimundo RD, Zhou R, Lei Y. (2022) Comparison of the efficacy and safety of caplacizumab versus placebo in thrombotic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials. *Ann Transl Med* 10(12):657–657.
121. Chung C. (2020) New Therapeutic Targets and Treatment Options for Thrombotic Microangiopathy: Caplacizumab and Ravulizumab. *Annals of Pharmacotherapy* 00(0):1–14.
122. Djulbegovic M, Tong J, Xu A, Yang J, Chen Y, Cuker A, Pishko AM. (2023) Adding caplacizumab to standard of care in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances* 7(10):2132–2142.
123. He J, Qi J, Han H, Xu X, Li X, Song X, Han Y. (2023) Efficacy and safety of caplacizumab in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Hematology* 16(5):377–385.
124. Neupane N, Thapa S, Mahmoud A, Bhattarai A, Kc A, Shikhrakar S, Gurusinghe S, Kuiodes P. (2024) Does Caplacizumab for the management of thrombotic thrombocytopenic purpura increase the risk of relapse, exacerbation, and bleeding? An updated systematic review and meta-analysis based on revised criteria by the International Working Group for thrombotic thrombocytopenic purpura. *eJHaem* 5(1):178–190.
125. Soto-Mora JA, Gómez-Espitia LM, Lasalvia P, Castellanos Moreno CA, Casallas Vanegas CA, Londoño Gutiérrez SA. (2023) Effectiveness and safety of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: health technology assessment and classification according to the methodology established in Colombia. *Int J Technol Assess Health Care* 39(1):e48.
126. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H, International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. (2017) Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J. Thromb. Haemost.* 15(2):312–322.
127. URPL. (2017) Nowe przeciwwskazanie do stosowania produktów do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierających laktozę u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z alergią. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20Letter-Solu-Medrol%202017%2008%2021.pdf>.
128. MHRA. (2017) Methylprednisolone injectable medicine containing lactose (Solu-Medrone 40 mg): do not use in patients with cows' milk allergy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/methylprednisolone->

- injectable-medicine-containing-lactose-solu-medrone-40-mg-do-not-use-in-patients-with-cows-milk-allergy (8.5.2020).
129. MHRA. (2016) Cobicistat, ritonavir and coadministration with a steroid: risk of systemic corticosteroid adverse effects. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadmsitration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects> (8.5.2020).
  130. Research C for DE and. (2016) October - December 2016 Report | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Depo-Medrol, Depo-Provera. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2016-report-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda> (8.5.2020).
  131. URPL. (2018) Dichlorek radu (223) (Xofigo): przeciwwskazane stosowanie w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Dostęp: [http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Xofigo%20DHPC%2014\\_03\\_2018.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Xofigo%20DHPC%2014_03_2018.pdf).
  132. MHRA. (2018) Xofigo ▼ (radium-223-dichloride): new restrictions on use due to increased risk of fracture and trend for increased mortality seen in clinical trial. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/xofigo-radium-223-dichloride-new-restrictions-on-use-due-to-increased-risk-of-fracture-and-trend-for-increased-mortality-seen-in-clinical-trial> (8.5.2020).
  133. EMA. EudraVigilance [ADRREPORTS]. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#> (18.12.2023).
  134. Neupane N, Khadka S, Thapa S, Low S, Kc A, Joshi U, Kouides P. (2023) OC 42.5 Hemorrhagic Risk of Caplacizumab in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura a Pharmacovigilance Study from 2020–2022 FAERS Database. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 7:100538.
  135. WHO. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (18.12.2023).
  136. EMA. (2018) Summary of risk management plan for Cablivi (caplacizumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cablivi-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cablivi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).
  137. Mazepa MA, Raval JS, Brecher ME, Park YA. (2017) Treatment of acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the U.S. remains heterogeneous: Current and future points of clinical equipoise. *J Clin Apher* 33(3):291–296.
  138. Mazur K, Kanik A, Kozłowska J, Bartosik-Psujek H, Gala-Błądzińska A. (2017) Zastosowanie plazmaferezy w praktyce klinicznej. Podsumowanie doświadczeń własnych w świetle aktualnych wytycznych. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 21:1–6.
  139. Wiśniewska B. (2018) Terapeutyczna plazmafereza w praktyce klinicznej. *Hematologia* 9(4):306–317.
  140. Howard MA, Williams LA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. (2006) Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 46(1):154–156.
  141. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

# 13. Spis tabel, rysunków i wykresów

## TABELE

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszkanie podstawowe	20
Tabela 2.	Lista publikacji do badań RCT i nRCT włączonych do analizy klinicznej	29
Tabela 3.	Lista publikacji do badań RWD włączonych do analizy klinicznej	30
Tabela 4.	Lista publikacji dot. przypadków pacjentów pediatrycznych leczonych KPL + SoC	31
Tabela 5.	Lista przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej	32
Tabela 6.	Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	35
Tabela 7.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badań dla kaplacyzumabu w terapii epizodów aTTP	38
Tabela 8.	Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu HERCULES	40
Tabela 9.	Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu TITAN	41
Tabela 10.	Najważniejsze wyniki uzyskane w grupach kontrolnych (PLC + SoC) badań HERCULES i TITAN	46
Tabela 11.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane	48
Tabela 12.	Porównanie randomizowanych badań klinicznych dla KPL + SoC vs SoC (HERCULES, TITAN)	50
Tabela 13.	Porównanie kryteriów kwalifikacji, czasu trwania leczenia i zaprzestania leczenia w proponowanym programie lekowym z populacją i warunkami badania HERCULES	52
Tabela 14.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (I° punkt końcowy)	58
Tabela 15.	Szczegółowe wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	58
Tabela 16.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	60
Tabela 17.	Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	61
Tabela 18.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe i neurologiczne* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	62
Tabela 19.	Poważne (ang. <i>major</i> ) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	62
Tabela 20.	Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	63
Tabela 21.	Objętość i liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	63
Tabela 22.	Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	64
Tabela 23.	Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	65
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP	66
Tabela 25.	Poszczególne zdarzenia niepożądane (AE)* raportowane dla ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC	67
Tabela 26.	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC	68
Tabela 27.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES	70
Tabela 28.	Odpowiedź na leczenie dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES	71
Tabela 29.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES	71
Tabela 30.	Zgony związane z aTTP dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES	71

Tabela 31.	Złożony punkt końcowy dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES .....	72
Tabela 32.	Liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES .....	72
Tabela 33.	Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES.....	73
Tabela 34.	Zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES .....	74
Tabela 35.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES.....	74
Tabela 36.	Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES .....	76
Tabela 37.	Istotne ryzyka i brakujące informacje przedstawione w planie zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Cablivi®[136] .....	82
Tabela 38.	Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	87
Tabela 39.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne .....	89
Tabela 40.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej.....	101
Tabela 41.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) .....	115
Tabela 42.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase.....	116
Tabela 43.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane* .....	116
Tabela 44.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie podstawowe .....	117
Tabela 45.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych – aktualizacja w I połowie 2023 roku .....	118
Tabela 46.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych – najnowsza aktualizacja z października 2023 roku .....	119
Tabela 47.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukania do 4. Grudnia 2020 roku .....	121
Tabela 48.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukania aktualizacyjne z 2023 roku .....	125
Tabela 49.	Przeptyw pacjentów w badaniu HERCULES .....	140
Tabela 50.	Przeptyw pacjentów w badaniu TITAN .....	145
Tabela 51.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania HERCULES na podstawie Cochrane Handbook (RoB2) .....	146
Tabela 52.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TITAN na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).....	149
Tabela 53.	Charakterystyka badania POST-HERCULES .....	152
Tabela 54.	Ocena wiarygodności wg skali NICE badania jednoramiennego POST-HERCULES .....	153
Tabela 55.	Ocena wiarygodności wg skali NICE badania jednoramiennego Miyakawa 2023.....	156
Tabela 56.	Zmiana w ocenie obecności objawów neurologicznych dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	157
Tabela 57.	Zmiana w ocenie funkcji poznawczych w skali SMMSE dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	157
Tabela 58.	Późny nawrót aTTP >30 dni po zakończeniu PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – wyniki w zależności od przebycia lub braku konieczności przebycia dodatkowego, 3. etapu terapii.....	158
Tabela 59.	Immunogenność dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP.....	158
Tabela 60.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności stopnia ciężkości choroby oraz aktywności ADAMTS13.....	159
Tabela 61.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od aktywności ADAMTS13.....	159
Tabela 62.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny) .....	160

Tabela 63.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny) .....	160
Tabela 64.	Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny) .....	160
Tabela 65.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC .....	161
Tabela 66.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC .....	161
Tabela 67.	Zgony* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC .....	161
Tabela 68.	Poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC .....	162
Tabela 69.	Złożony punkt końcowy dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC .....	162
Tabela 70.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od czasu do normalizacji liczby płytek krwi .....	162
Tabela 71.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP .....	163
Tabela 72.	Przebieg epizodu aTTP wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP .....	163
Tabela 73.	Liczba dni stosowania PEX wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP .....	163
Tabela 74.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL) .....	164
Tabela 75.	Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL) .....	164
Tabela 76.	Zgony dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL) .....	164
Tabela 77.	Poważne ( <i>major</i> ) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL) .....	164
Tabela 78.	Ekspozycja na leczenie dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL) .....	165
Tabela 79.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL) .....	165
Tabela 80.	Utrata z badania dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL) .....	165
Tabela 81.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL) .....	166
Tabela 82.	Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL) raportowane dla $\geq 10\%$ pacjentów .....	166
Tabela 83.	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL) .....	167
Tabela 84.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP .....	167
Tabela 85.	Ekspozycja na leczenie KPL/PLC dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP .....	168
Tabela 86.	Najczęściej występujące poszczególne zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP z uwzględnieniem etapu badania .....	168
Tabela 87.	Najczęściej występujące poszczególne zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP z uwzględnieniem etapu badania (populacja mITT) .....	169
Tabela 88.	Zdarzenia niepożądane (AE) znormalizowane względem czasu ekspozycji dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP .....	169
Tabela 89.	Zdarzenia niepożądane (AE) wśród pacjentów, u których nie było możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP .....	170
Tabela 90.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (I° punkt końcowy) – badanie TITAN .....	171
Tabela 91.	Szczegółowe wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN .....	171



Tabela 92.	Immunogenność dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN .....	172
Tabela 93.	Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN .....	172
Tabela 94.	Zgony dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN .....	173
Tabela 95.	Poważne ( <i>major</i> ) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN.....	173
Tabela 96.	Złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN .....	174
Tabela 97.	Liczba dni stosowania i objętość PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN <sup>a</sup> .....	174
Tabela 98.	Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN.....	175
Tabela 99.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN.....	175
Tabela 100.	Ekspozycja na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN .....	175
Tabela 101.	Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN.....	176
Tabela 102.	Poszczególne zdarzenia niepożądane (AE)* raportowane dla $\geq 5$ pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC – badanie TITAN .....	176
Tabela 103.	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC – badanie TITAN .....	177
Tabela 104.	Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	180
Tabela 105.	Immunogenność dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023.....	181
Tabela 106.	Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023.....	181
Tabela 107.	Zgony dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	181
Tabela 108.	Poważne ( <i>major</i> ) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	181
Tabela 109.	Złożony punkt końcowy dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	182
Tabela 110.	Liczba dni stosowania i objętość PEX dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	182
Tabela 111.	Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	182
Tabela 112.	Zmiana w ocenie obecności objawów neurologicznych dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	183
Tabela 113.	Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	184
Tabela 114.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	184
Tabela 115.	Poszczególne zdarzenia niepożądane (AE) raportowane dla $\geq 5\%$ pacjentów leczonych KPL + SoC z powodu epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023.....	184
Tabela 116.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 17.12.2023*) [133].....	186
Tabela 117.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 17.12.2023*) [135].....	186
Tabela 118.	Ocena wiarygodności wg skali NICE badania nierandomizowanego .....	190

## RYSUNKI

Rysunek 1.	Mechanizm działania i rola terapii stosowanych w leczeniu epizodu aTTP (opracowanie własne na podstawie [10, 12–14]).....	17
Rysunek 2.	Schemat leczenia epizodu aTTP z uwzględnieniem czasu działania poszczególnych terapii (opracowanie własne) .....	17
Rysunek 3.	Dawkowanie i czas trwania terapii Cablivi® (opracowanie własne na podstawie [16]).....	19

Rysunek 4. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukania do 4. grudnia 2020 roku .....	27
Rysunek 5. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukania aktualizacyjne z 2023 roku .....	28
Rysunek 6. Struktura badań HERCULES i TITAN dla kaplacyzumabu stosowanego w Terapii aTTP.....	34
Rysunek 7. Punkty końcowe związane z opornością i ponownym wystąpieniem objawów choroby w badaniach klinicznych dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP .....	36
Rysunek 8. Ogólny schemat leczenia KPL/PLC w badaniach HERCULES i TITAN .....	39
Rysunek 9. Schemat badania HERCULES .....	45
Rysunek 10. Schemat badania TITAN .....	46
Rysunek 11. Ogólny schemat leczenia KPL/PLC w badaniu HERCULES i POST-HERCULES.....	55
Rysunek 12. Schemat przepływu populacji pacjentów w badaniu POST-HERCULES .....	57
Rysunek 13. Populacja i interwencja w badaniu POST-HERCULES.....	57
Rysunek 14. Wczesny nawrót/zaostczenie aTTP ( $\leq 30$ dni po zakończeniu PEX) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX.....	60
Rysunek 15. Późny nawrót aTTP ( $> 30$ dni po zakończeniu PEX) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu stosowania KPL/PLC.....	61
Rysunek 16. Czas do uzyskania odpowiedzi po rozpoczęciu leczenia KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	180
Rysunek 17. Czas do normalizacji wszystkich 3 markerów do oceny pod kątem uszkodzenia narządów w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023 .....	183
Rysunek 18. Zmiana w skali SMMSE oceniana w ramach badania Miyakawa 2023.....	183

## WYKRESY

Wykres 1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP .....	59
Wykres 2. Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES (kwestionariusz HIT-6) .....	77
Wykres 3. Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES (kwestionariusz RBANS).....	78
Wykres 4. Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL + SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES (kwestionariusz SF-36) .....	78
Wykres 5. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (potwierdzona normalizacja liczby płytek krwi) w badaniu TITAN [17].....	172

# Aneks A. Przeszukanie baz informacji medycznej

## A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 41.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja						
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
#1	Cablivi	3	60	65	80	95	229	237	278
#2	Caplacizumab	52	60	65	79	94	228	236	277
#3	Caplacizumab [Supplementary Concept]	19	26	27	28	31	100	102	119
#4	ALX-0081	58	66	72	86	101	234	242	283
#5	„ALX 0081”	11	11	12	12	12	12	12	12
#6	ALX0081	0	0	12	12	12	11	11	11
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	<b>58</b>	66	72	87	102	235	243	284
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 Filters: Publication date from 2019/10/01	x	<b>12</b>	x	x	x	x	x	x
#9	#7 AND (((“2020/04/01”[Date – Publication] : “3000”[Date – Publication])) OR (“2020/04/01”[Date – Entrez] : “3000”[Date – Entrez]))	x	x	<b>6</b>	x	x	x	x	x
#10	#7 AND (((“2020/06/07”[Date – Publication] : “3000”[Date – Publication])) OR (“2020/06/07”[Date – Entrez] : “3000”[Date – Entrez]))	x	x	x	<b>16</b>	x	x	x	x
#11	#7 AND Filters: from 2020/9/1 -3000/12/12	x	x	x	x	<b>15</b>	x	x	x
#12	#7	x	x	x	x	x	<b>235</b>	x	x
#13	#7 AND Filters: from 2023/1/1 – 3000/12/12	x	x	x	x	x	x	<b>6</b>	x
#14	#7 AND (“2023/01/01”[Date – Publication] : “3000”[Date – Publication])	x	x	x	x	x	x	x	<b>59</b>
<b>Data przeszukania: 30 października 2019 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 1.: 2 kwietnia 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 2.: 8 czerwca 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 3.: 3 września 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 4.: 4 grudnia 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 5.: 3 stycznia 2023 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 6.: 13 lutego 2023 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 7.: 11 października 2023 roku</b>									

Tabela 42.  
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja						
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
#1	cablivi AND [embase]/lim	8	10	12	15	20	34	34	39
#2	caplacizumab AND [embase]/lim	203	228	239	255	289	586	602	707
#3	'caplacizumab'/exp AND [embase]/lim	196	220	231	246	278	563	578	675
#4	'alx-0081' AND [embase]/lim	64	64	64	67	67	73	75	76
#5	'alx 0081' AND [embase]/lim	64	64	64	67	67	73	75	76
#6	alx0081 AND [embase]/lim	0	0	18	19	19	19	19	19
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	<b>211</b>	236	247	263	297	594	610	715
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [1-10-2019]/sd	x	<b>33</b>	x	x	x	x	x	x
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [1-4-2020]/sd	x	x	<b>10</b>	x	x	x	x	x
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [7-6-2020]/sd	x	x	x	<b>15</b>	x	x	x	x
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [1-9-2020]/sd	x	x	x	x	<b>35</b>	x	x	x
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	x	x	x	x	x	<b>594</b>	x	x
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [01-01-2023]/sd	x	x	x	x	x	x	<b>23</b>	x
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND [01-01-2023]/sd	x	x	x	x	x	x	x	<b>128</b>
<b>Data przeszukania: 30 października 2019 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 1.: 2 kwietnia 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 2.: 8 czerwca 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 3.: 3 września 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 4.: 4 grudnia 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 5.: 3 stycznia 2023 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 6.: 13 lutego 2023 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 7.: 11 października 2023 roku</b>									

Tabela 43.  
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane\*

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja						
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
#1	Cablivi	0	0	0	0	0	0	0	0
#2	Caplacizumab	34	45	48	52	53	69	69	73
#3	ALX-0081	6	6	6	6	6	6	6	6
#4	„ALX 0081”	6	6	6	6	6	6	6	6
#5	ALX0081	0	0	0	0	0	0	0	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja						
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	39	50	53	57	58	74	74	78
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Oct 2019 to present	x	12	x	x	x	x	x	x
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present	x	x	3	x	x	x	x	x
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present	x	x	x	4	x	x	x	x
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Sep 2020 to present	x	x	x	x	1	x	x	x
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	x	x	x	x	x	74	x	x
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Jan 2023 to present	x	x	x	x	x	x	0	x
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Jan 2023 to present	x	x	x	x	x	x	x	4
<b>Data przeszukania: 30 października 2019 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 1.: 2 kwietnia 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 2.: 8 czerwca 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 3.: 3 września 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 4.: 4 grudnia 2020 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 5.: 3 stycznia 2023 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 6.: 13 lutego 2023 roku</b>									
<b>Data aktualizacji 7.: 11 października 2023 roku</b>									

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

### A.1.1. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 44.

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

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
PTHiT – Polskie Towarzystwo Hematologów oraz Transfuzjologów ( <a href="http://www.pthit.pl/">http://www.pthit.pl/</a> )	Kaplacyzumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
NHF – National Hemophilia Foundation ( <a href="https://www.hemophilia.org/">https://www.hemophilia.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
WFH – World Federation of Hemophilia ( <a href="https://www.wfh.org/">https://www.wfh.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis ( <a href="https://www.isth.org/">https://www.isth.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	1 (0) 0 (0)	04.12.2020
ISEH – International Society for Experimental Hematology ( <a href="https://www.iseh.org/">https://www.iseh.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
ASH – The American Society of Hematology ( <a href="http://www.hematology.org/">http://www.hematology.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	39 (0) 3 (0)	04.12.2020
CHS – Canadian Hematology Society ( <a href="http://canadianhematologysociety.org/">http://canadianhematologysociety.org/</a> )	Przeszukanie ręczne	0 (0)	04.12.2020
PDSA – Platelet Disorder Support Association ( <a href="https://www.pdsa.org/">https://www.pdsa.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	2 (0) 2 (0)	04.12.2020
EHA – European Haematology Association ( <a href="https://ehaweb.org/">https://ehaweb.org/</a> ; <a href="https://ehaweb.org/education/learning-center/">https://ehaweb.org/education/learning-center/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
BSH – British Society for Haematology ( <a href="https://b-s-h.org.uk/">https://b-s-h.org.uk/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	04.12.2020
ASN – American Society of Nephrology ( <a href="https://www.asn-online.org/">https://www.asn-online.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	2 (0) 0 (0)	04.12.2020
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
NICE <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Caplacizumab Cablivi	3 (1) 0 (0)	04.12.2020
FDA <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Caplacizumab Cablivi	19 (2) 20 (2)*	04.12.2020
EMA <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Caplacizumab Cablivi	29 (1) 10 (1)*	04.12.2020
clinicaltrials.gov	Caplacizumab Cablivi	6 (2)** 0 (0)	04.12.2020
Rejestr badań EMA <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Caplacizumab Cablivi	3 (2) 0 (0)	04.12.2020
Rejestr badań WHO <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	Caplacizumab Cablivi	7 (2)** 0 (0)	04.12.2020
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów innych leków</b>			
Sanofi ( <a href="https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-a">https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-a</a> )	Caplacizumab Cablivi	10 (0) 10 (0)	04.12.2020
Ablynx ( <a href="https://www.ablynx.com/rd-portfolio/clinical-trials/">https://www.ablynx.com/rd-portfolio/clinical-trials/</a> )	Caplacizumab Cablivi	5 (0) 1 (0)	04.12.2020

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

\*\* 1 pozycja została odnaleziona wcześniej ramach przeszukania baz.

**Tabela 45.**  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych – aktualizacja w I połowie 2023 roku

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
PTHiT – Polskie Towarzystwo Hematologów oraz Transfuzjologów ( <a href="http://www.pthit.pl/">http://www.pthit.pl/</a> )	Kaplacyzumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	13.02.2023

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
NHF – National Hemophilia Foundation ( <a href="https://www.hemophilia.org/">https://www.hemophilia.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	13.02.2023
WFH – World Federation of Hemophilia ( <a href="https://www.wfh.org/">https://www.wfh.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	13.02.2023
ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis ( <a href="https://www.isth.org/">https://www.isth.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	1 (0) 0 (0)	13.02.2023
ISEH – International Society for Experimental Hematology ( <a href="https://www.iseh.org/">https://www.iseh.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	13.02.2023
ASH – The American Society of Hematology ( <a href="http://www.hematology.org/">http://www.hematology.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	163 (1) 4 (0)	13.02.2023
ASH 2022 Conference ( <a href="https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/start.html">https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/start.html</a> )	Caplacizumab Cablivi	16 (0) 0 (0)	13.02.2023
CHS – Canadian Hematology Society ( <a href="http://canadianhematologysociety.org/">http://canadianhematologysociety.org/</a> )	Przeszukanie ręczne	0	13.02.2023
PDSA – Platelet Disorder Support Association ( <a href="https://www.pdsa.org/">https://www.pdsa.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	2 (0) 2 (0)	13.02.2023
EHA – European Haematology Association ( <a href="https://ehaweb.org/">https://ehaweb.org/</a> ; <a href="https://ehaweb.org/education/learning-center/">https://ehaweb.org/education/learning-center/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	13.02.2023
BSH – British Society for Haematology ( <a href="https://b-s-h.org.uk/">https://b-s-h.org.uk/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	13.02.2023
ASN – American Society of Nephrology ( <a href="https://www.asn-online.org/">https://www.asn-online.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	2(1) 1 (0)	13.02.2023

Tabela 46.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych – najnowsza aktualizacja z października 2023 roku

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
PTHiT – Polskie Towarzystwo Hematologów oraz Transfuzjologów ( <a href="http://www.pthit.pl/">http://www.pthit.pl/</a> )	Kaplacyzumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	11.10.2023
NHF – National Hemophilia Foundation ( <a href="https://www.hemophilia.org/">https://www.hemophilia.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	11.10.2023
WFH – World Federation of Hemophilia ( <a href="https://www.wfh.org/">https://www.wfh.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	11.10.2023
ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis ( <a href="https://www.isth.org/">https://www.isth.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	58 (1) 0 (0)	11.10.2023
ISEH – International Society for Experimental Hematology ( <a href="https://www.iseh.org/">https://www.iseh.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	0 (0) 0 (0)	11.10.2023
ASH – The American Society of Hematology ( <a href="http://www.hematology.org/">http://www.hematology.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	173 (0) 4 (0)	11.10.2023
CHS – Canadian Hematology Society ( <a href="http://canadianhematologysociety.org/">http://canadianhematologysociety.org/</a> )	Przeszukanie ręczne	0	11.10.2023
PDSA – Platelet Disorder Support Association ( <a href="https://www.pdsa.org/">https://www.pdsa.org/</a> )	Caplacizumab Cablivi	1 (0) 1 (0)	11.10.2023

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
EHA – European Haematology Association ( <a href="https://ehaweb.org/">https://ehaweb.org/</a> ; <a href="https://ehaweb.org/education/learning-center/">https://ehaweb.org/education/learning-center/</a> )	Caplacizumab Cabliwi	12 (2) 0 (0)	11.10.2023
BSH – British Society for Haematology ( <a href="https://bsh.org.uk/">https://bsh.org.uk/</a> )	Caplacizumab Cabliwi	0 (0) 0 (0)	11.10.2023
ASN – American Society of Nephrology ( <a href="https://www.asn-online.org/">https://www.asn-online.org/</a> )	Caplacizumab Cabliwi	1 (0) 1 (0)	11.10.2023



## A.1.2. Badania wykluczone z analizy

**Tabela 47.**  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukania do 4. Grudnia 2020 roku

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

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

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
17.	Lammle 2016	Metodyka	Praca pogładowa	Thrombotic microangiopathy: Caplacizumab accelerates resolution of acute acquired TTP	Lammle, Bernhard	Nat Rev Nephrol. 2016 May;12(5):259-60. Doi: 10.1038/nrneph.2016.47. Epub 2016 Apr 4
18.	Neuhann 2019	Metodyka/Inne	Praca pogładowa opublikowana w j.niemieckim	Caplacizumab – a new concomitant therapy of TTP	Neuhann J.M.; Gäckler A.	Nephrologe. 2019;14:55-58
19.	Olson 2019	Inne	List edytorski	Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Olson, Sven R; Samuelson-Bannow, Bethany T	N Engl J Med. 2019 May 2;380(18):e32. Doi: 10.1056/NEJMc1902336
20.	Özcan 2019	Metodyka/Inne	Opracowanie wtórne badania HERCULES opublikowane w j.niemieckim	Caplacizumab for the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP)	Özcan F.	Nephrologe. 2019
21.	Peyvandi 2011	Inne	Wstępne wyniki badania TITAN (5 pacjentów)	First results of the Phase II TITAN trial: Anti-von Willebrand factor nanobody as adjunctive treatment for patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Peyvandi F.; Breems D.A.; Knoebl P.; De Man C.; Wu K.L.; Lyssens C.; Holz J.-B.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:720-721
22.	Peyvandi 2014	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania TITAN	Caplacizumab, anti-VWF nanobody potentially changing the treatment paradigm in thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of the titan trial	Peyvandi F.; DUBY C.	Blood. 2014;124:
23.	Peyvandi 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Treatment of acquired TTP with the anti-VWF nanobody, caplacizumab, results in a significant reduction in healthcare resource utilization-data from the phase III 123esmopre trial	Peyvandi F; Scully M; Cataland S; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga J; Metjian A; De La Rubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	Haematologica. 2018;103:S87-
24.	Peyvandi 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Treatment of acquired TTP with the anti-VWF nanobody, caplacizumab, results in A significant reduction in healthcare resource utilization-data from the phase III 123esmopre trial-the 123esmopre investigators	Peyvandi F; Zeldin RK	Blood transfusion. 2018;16:s515-

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
25.	Peyvandi 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ATTP)	Peyvandi F; Scully M; Cataland S; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga J; Metjian A; De La Rubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	Haematologica. 2018;103:S31-
26.	Peyvandi 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ATTP)-the 124esmopre investigators	Peyvandi F; Zeldin RK	Blood transfusion. 2018;16:s440-
27.	Peyvandi 2019	Inne	Analiza łączna badań TITAN i HERCULES, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Integrated efficacy results from the Phase II and Phase III Studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Peyvandi F.; Cataland S.; Scully M.; Coppo P.; Knoebl P.; Kremer Hovinga J.A.; Metjian A.; De La Rubia J.; Pavenski K.; Minkue J.; Callewaert F.; De Winter H.	Italian Journal of Medicine. 2019;13:9
28.	Provot 2019	Inne	Badanie obserwacyjne dotyczące leczenia kaplacyzumabem pacjentów z aTTP opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu w j.francuskim	PTT acquis : premières données de vie réelle du traitement par caplacizumab de la 124esmop française suivie par le Centre national de 124esmopres (CNR-MAT)	Provot F.; Maury E.; Augusto J.F.; Halimi J.M.; Barbet C.; Malot S.; Haeck M.; Coppo P.	Nephrologie et Therapeutique. 2019;15:277
29.	Scully 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura-results of the phase 3 hercules study	Scully M; Cataland S; Peyvandi F; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga JA; Metjian A; De La Rubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	British journal of haematology. 2018;181:18
30.	Scully 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Scully M; Cataland SR; Peyvandi F; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga JA; Metjian A; De La Rubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	Blood. 2017;130:
31.	Scully 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Treatment of acquired ttp with the anti-VWF nanobody, caplacizumab, results in a significant reduction in healthcare resource utilization-data from the phase III 124esmopre trial	Scully M; Cataland S; Peyvandi F; Coppo P; Knoebl P; Kremer Hovinga JA; Metjian A; De laRubia J; Pavenski K; Callewaert F; et al.	Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2018;2:311-

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
32.	Scully 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania HERCULES	Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 HERCULES Study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.	Scully, M.; Cataland, S.; Peyvandi, F.; Coppo, P.; Knoebl, P.; Kremer Hovinga, J.; Metjian, A.; De La Rubia, J.; Pavenski, K.; Callewaert, F.; et al.	Intensive Care Medicine Experimental 2018; 6 (Suppl 2): 40 (p. 524). DOI:10.1186/s40635-018-0201-6
33.	Scully 2020	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji włączonej do badania HERCULES - Scully 2020 [49]	Outcomes of patients with worsening acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ttp) despite daily therapeutic plasma exchange (TPE) in the phase 3 hercules trial	Scully, M.; De La Rubia, J.; Peyvandi, F.; Cataland, S.; Coppo, P.; Kremer Hovinga, J.A.; Knoebl, P.; Pavenski, K.; Callewaert, F.; Minkue Mi Edou, J.; De Passos Sousa, R.T	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2020; 4 (SUPPL 1):699-700. DOI:10.1002/rth2.12393
34.	Scully 2019	Inne	List edytorski	Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Reply	Scully, Marie; Minkue Mi Edou, Jessica; Callewaert, Filip	N Engl J Med. 2019 May 2;380(18):e32. Doi: 10.1056/NEJMc1902336
35.	Yang 2019	Inne	List edytorski	Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Yang, Zhao; McCaw, Zachary R; Yin, Guosheng	N Engl J Med. 2019 May 2;380(18):e32. Doi: 10.1056/NEJMc1902336

Tabela 48.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukania aktualizacyjne z 2023 roku

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Albanell-Fernández 2023	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Dose adjustment based on von Willebrand factor level	Albanell-Fernández M.; Monge-Escartin I.; Cid J.	Med Clin (Barc). 2023 Sep 29;161(6):267-268. doi: 10.1016/j.medcli.2023.04.017.
2.	Bertomoro 2020	Interwencja	Brak informacji o stosowanych interwencjach, prawdopodobnie brak pacjentów leczonych kaplacyzumabem	Clinical prognostic factors for the management of patients with acquired Thrombotic Thrombocytopenic purpura (aTTP)	Bertomoro, A.; Bertozzi, I.; Boscaro, F.; Cerbo, A.; Lombardi, A.M.; Fabris, F.	Blood Transfusion. 2020;18:S524-S525
3.	Bowyer 2019	Metodyka	Analiza farmakokinetyczna	The effect of anti-von Willebrand factor immunoglobulin on assays of von Willebrand factor: A case report	Bowyer A.; Brown P.; Hopkins B.; Lowe A.; Kitchen S.; Van Veen J.; Mensah P.; Maclean R.	Haemophilia. 2019;25:48-49

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
4.	Caocci 2023	Interwencja	Kaplacyzumab stosowany niezgodnie z ChPL, podawany w dawce od 6 mg do 30 mg	Safety and efficacy of caplacizumab retreatment in a real-life monocentric cohort of patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	Caocci G.; Mulas O.; Mantovani D.; Bandinu N.; La Nasa G.	Thromb Res. 2023 Aug;228:189-190. doi: 10.1016/j.thromres.2023.06.018
5.	Cid 2021	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Successful management of three patients with autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura with paradigm-changing therapy: Caplacizumab, steroids, plasma exchange, rituximab, and intravenous immunoglobulins (CASPERI)	Cid, Joan; Perez-Valencia, Amanda Isabel; Torrente, Miguel Ángel; Álvarez-Larran, Alberto; Diaz-Ricart, Maribel; Esteve, Jordi; Lozano, Miquel	Transfus Apher Sci. 2021 Feb;60(1):103011. doi: 10.1016/j.transci.2020.103011. Epub 2020 Nov 7
6.	Cid 2022	Inne	List edytorski dot. metaanalizy Djulbegovic	Caplacizumab as frontline therapy in addition to standard treatment in iTTP	Cid, Joan; Lozano, Miquel	Blood Adv. 2022 Dec 5:bloodadvances.2022009448. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009448 Blood Adv. 2023 May 23;7(10):2129-2131.
7.	Cohen 2023	Interwencja	Wieloośrodkowe retrospektywne badanie, w populacji pediatrycznej z aTTP, leczonej w amerykańskich ośrodkach w latach 2009-2020. Większość włączonych do badania pacjentów leczono zanim kaplacyzumab był dostępny. Nie przedstawiono osobno wyników dla 2 (1,6%) pacjentów leczonych kaplacyzumabem.	Adolescent acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: An analysis of the Pediatric Health Information System database	Cohen, C.T.; Zobeck, M.; Kim, T.O.; Sartain, S.E.; Raffini, L.; Srivaths, L.	Thrombosis Research. 2023;222:63-67
8.	Doyle 2023	Punkty końcowe	Brak wyników dla podgrupy pacjentów leczonych kaplacyzumabem.	Long-term risk of relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and the role of anti-CD20 therapy	Doyle, A.J.; Stubbs, M.J.; Dutt, T.; Lester, W.; Thomas, W.; van Veen, J.; Hermans, J.; Cranfield, T.; Hill, Q.A.; Clark, A.; Bagot, C.; Austin, S.; Westwood, J.-P.; Thomas, M.; Scully, M.	Blood. 2023;141:285-294

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
9.	Falter 2023	Interwencja	Brak pacjentów leczonych kaplacyzumabem	A novel von Willebrand factor multimer ratio as marker of disease activity in thrombotic thrombocytopenic purpura	Falter T.; Rossmann H.; de Waele L.; Dekimpe C.; von Auer C.; Müller-Calleja N.; Häuser F.; Degreif A.; Marandiu D.; Messmer X.; Sprinzi M.; Lackner K.J.; Jurk K.; Vanhoorelbeke K.; Lämmle B.	Blood Adv. 2023 Sep 12;7(17):5091-5102. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010028.
10.	Fang 2022	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Relapse of immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) possibly triggered by COVID-19 vaccination and/or concurrent COVID-19 infection	Fang, Fei; Tse, Brandon; Pavenski, Katerina	BMJ Case Rep. 2022 Jul 28;15(7):e247524. doi: 10.1136/bcr-2021-247524
11.	Fodil 2022	Metodyka	Praca pogładowa	Severe Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) with Organ Failure in Critically Ill Patients	Fodil, Sofiane; Zafrani, Lara	J Clin Med. 2022 Feb 19;11(4):1103. doi: 10.3390/jcm11041103
12.	Giuffrida 2022	Interwencja	Terapię kaplacyzumabem otrzymało wyłącznie 2/47 pacjentów (4%), brak oddzielnych wyników dla tych pacjentów	Relapse of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following mRNA COVID-19 vaccination: a prospective cohort study	Giuffrida, Gaetano; Markovic, Uros; Condorelli, Annalisa; Calagna, Marianna; Grasso, Stephanie; Duminuco, Andrea; Riccobene, Carla; Pelle, Angelo Curto; Zanghi, Guido; Di Raimondo, Francesco	Haematologica. 2022 Nov 1;107(11):2661-2666. doi: 10.3324/haematol.2022.280702
13.	Goranta 2020	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Severe primary refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in the post plasma exchange (PEX) and rituximab era.	Goranta, Sowmya; Deliwala, Smit S; Haykal, Tarek; Bachuwa, Ghassan	BMJ Case Rep. 2020 Jun 11;13(6):e234091. Doi: 10.1136/bcr-2019-234091.
14.	Goshua 2022	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Should caplacizumab be used routinely in unselected patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura?	Goshua, G.; Bendapudi, P.K.	Hematology (United States). 2022;2022:491-494
15.	Graciaa 2020	Interwencja	Terapię kaplacyzumabem otrzymał 1/15 pacjentów (7%), brak oddzielnych wyników dla tego pacjenta	Long term neurological outcomes in pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura	Graciaa, S.; Adeagbo, S.; McElfresh, P.; Briones, M.; Chonat, S.	Pediatric Blood and Cancer. 2020;67

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
16.	Groeneveld 2021	Metodyka	Praca pogładowa	Targeting von Willebrand factor in liver diseases: A novel therapeutic strategy?	Groeneveld, D.J.; Poole, L.G.; Luyendyk, J.P.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2021;19:1390-1408
17.	Hammami 2022	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat i opracowanie wtórne niesystematyczne	Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura After BNT162b2 COVID-19 Vaccine: Case Report and Literature Review	Hammami, E.; Lamarque, M.; Aujoulat, O.; Debliquis, A.; Drénou, B.; Harzallah, I.	Lab Medicine. 2022;53:E145-E148
18.	Khan 2020	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Caplacizumab treatment for acquired refractory thrombotic thrombocytopenic purpura.	Khan, Sundas; Landry, Kara; Umyarova, Elvira	Br J Haematol. 2020 Aug 1. Doi: 10.1111/bjh.16977.
19.	Knöbl 2019	Inne	Analiza łączna badań II i III fazy, oceniających skuteczność kaplacyzumabu w populacji pacjentów z aTTP, opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego	Integrated efficacy results from the phase II and phase III studies with Caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Knöbl, P.; Kremer Hovinga, J.A.; Peyvandi, F.; Cataland, S.; Scully, M.; Coppo, P.; Metjian, A.; De La Rubia, J.; Pavenski, K.; Minkue, J.; Callewaert, F.	Oncology Research and Treatment. 2019;42:20
20.	Knöbl 2019	Inne	Analiza łączna badań I, II i III fazy, oceniających bezpieczeństwo kaplacyzumabu w populacji pacjentów z aTTP, opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego	Integrated safety results from the phase II and phase III studies with Caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Knöbl, P.; Kremer Hovinga, J.A.; Scully, M.; Cataland, S.; Peyvandi, F.; Coppo, P.; Metjian, A.; De La Rubia, J.; Pavenski, K.; Minkue, J.; Callewaert, F.	Oncology Research and Treatment. 2019;42:22
21.	Knöbl 2020	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji włączonej do badania HERCULES – Scully 2020	Outcomes of patients with worsening acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) despite daily therapeutic plasma exchange (TPE) in the Phase 3 HERCULES trial	Knöbl, P.; Scully, M.; De La Rubia, J.; Peyvandi, F.; Cataland, S.; Coppo, P.; Kremer Hovinga, J.A.; Pavenski, K.; Callewaert, F.; Minkue Mi Edou, J.; De Passos Sousa, R.	Oncology Research and Treatment. 2020;43:85



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
22.	Knöbl 2022	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji włączonej do badania POST-HERCULES – Scully 2022	Caplacizumab bei erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP): Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit in der Post-HERCULES Studie	Knöbl, P.; Scully, M.; De La Rubia, J.; Pavenski, K.; Metjian, A.; Peyvandi, F.; Cataland, S.; Coppo, P.; Kremer Hovinga, J.A.; Minkue Mi Edou, J.; De Passos Sousa, R.; Callewaert, F.; Gunawardena, S.; Lin, J.	Oncology Research and Treatment. 2022;45:47
23.	Knoebl 2020	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Is therapeutic plasma exchange (TPE) still necessary for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	Knoebl, P.; Thaler, J.; Krstic, M.; Grandits, W.; Sperr, W.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2020;4:931
24.	Kuhne 2022	Interwencja	Kaplacyzumab stosowany niezgodnie z ChPL, podawany co drugi lub trzeci dzień	Alternate-day dosing of caplacizumab for immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	Kuhne, Lucas; Kaufeld, Jessica; Volker, Linus A; Wendt, Ralph; Schonermarck, Ulf; Hagele, Holger; Osterholt, Thomas; Eichenauer, Dennis A; Bieringer, Markus; von Bergwelt-Baildon, Anke; Fischereider, Michael; Buxhofer-Ausch, Veronika; Menne, Jan; Brinkkoetter, Paul T; Knobl, Paul	J Thromb Haemost. 2022 Apr;20(4):951-960. doi: 10.1111/jth.15637. Epub 2022 Jan 23
25.	Maitta 2023	Interwencja	Kaplacyzumab podawany w dawce 5 mg	Immature platelet dynamics in management of protracted response to therapy of a young pediatric patient with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	Maitta, R.W.; Reeves, H.M.; Downes, K.A.; He, X.; Hackney, L.R.; Ahuja, S.P.	Thrombosis Research. 2023;228:145-147
26.	Meek 2022	Interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące terapii kaplacyzumabem w skojarzeniu z terapią antykoagulacyjną w leczeniu epizodu aTTP	Real-world experience and considerations on concomitant caplacizumab and anticoagulation in thrombotic thrombocytopenic purpura	Meek, Benson; Desai, Nuti; Moore, Donald C; Tran, Thuy; Knovich, Mary Ann; Arnall, Justin	Ann Hematol. 2022 Nov 28. doi: 10.1007/s00277-022-05049-6
27.	Melissa 2022	Metodyka	Seria trzech przypadków pacjentów w wieku >18 lat, z których tylko jeden otrzymał kaplacyzumab	The perfect storm: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID-19, a clinical case series and review	Melissa, N.; Adit, S.; Junaid, H.; Sean, D.	eJHaem. 2022;3:1358-1364

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
28.	Miyakawa 2021	Metodyka	Doniesienie konferencyjne dot. badania jednoramiennego Miyakawa 2023, brak dodatkowych wyników względem publikacji głównej	The Efficacy and Safety of Caplacizumab in Japanese Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP): An Open-Label, Phase 2/3 Study	Miyakawa, Y.; Imada, K.; Ichikawa, S.; Uchiyama, H.; Ueda, Y.; Yonezawa, A.; Fujitani, S.; Handa, H.; Matsushita, T.; Asakura, H.; Nishio, K.; Suzuki, K.; Hashimoto, Y.; Ohshima, S.; Tahara, S.; Tanaka, T.; Matsumoto, M.	Blood. 2021;138:1009
29.	Brak autora 2021	Metodyka	Praca poglądowa	Caplacizumab for thrombotic thrombocytopenic purpura	Brak autora	Aust Prescr. 2021 Feb;44(1):29-30. doi: 10.18773/austprescr.2020.083. Epub 2020 Dec 17
30.	Brak autora 2022	Inne	Errata do badania Volker 2020	Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Adv. 2020;4(13):3085-3092	Brak autora	Blood Adv. 2022 Apr 12;6(7):2434. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006915
31.	Brak autora 2022	Inne	Informacja o nowym wskazaniu dla kaplacyzumabu	Caplacizumab (CABLIVI®) and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in adolescents	Brak autora	Prescrire International. 2022;31:295
32.	Palandri 2021	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: Personalized therapy using ADAMTS-13 activity and autoantibodies	Palandri, Francesca; Di Pietro, Christian; Ricci, Francesca; Tazzari, Pier Luigi; Randi, Vanda; Bartoletti, Daniela; Cavo, Michele; Vianelli, Nicola; Auteri, Giuseppe	Res Pract Thromb Haemost. 2021 Dec 9;5(8):e12606. doi: 10.1002/rth2.12606. eCollection 2021 Dec
33.	Peyvandi 2021	Metodyka	Analiza łączna badań klinicznych dotyczących terapii kaplacyzumabem w skojarzeniu z terapią standardową w leczeniu epizodu aTTP	Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis	Peyvandi, Flora; Cataland, Spero; Scully, Marie; Coppo, Paul; Knoebl, Paul; Kremer Hovinga, Johanna A; Metjian, Ara; de la Rubia, Javier; Pavenski, Katerina; Minkue Mi Edou, Jessica; De Winter, Hilde; Callewaert, Filip	Blood Adv. 2021 Apr 27;5(8):2137-2141. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001834

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
34.	Peyvandi 2021	Metodyka	Analiza łączna badań klinicznych dotyczących terapii kaplacyzumabem w skojarzeniu z terapią standardową w leczeniu epizodu aTTP	Integrated efficacy results from the phase 2 and phase 3 studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Peyvandi F; Cataland S; Scully M; Coppo P; Knoebl P; Hovinga JAK; Metjian A; de la Rubia J; Pavenski K; Edou JMM; et al.	Hematology, transfusion and cell therapy. 2021;43:S46-S47
35.	Picod 2022	Inne	List edytorski	More on the use of frontline caplacizumab in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	Picod, Adrien; Benhamou, Ygal; Bouzid, Raida; Veyradier, Agnes; Coppo, Paul	Blood Adv. 2022 Oct 19;bloodadvances.2022009021. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009021
36.	Raval 2021	Interwencja	Terapię kaplacyzumabem otrzymało wyłącznie 8/64 pacjentów (13%), brak oddzielnych wyników dla tych pacjentów	The first report of the american society for apheresis thrombotic thrombocytopenic purpura multiinstitutional registry: 2019-2020	Raval, J.S.; Park, Y.; Garrett, E.; Ipe, T.S.; Srivaths, P.R.; Hendrickson, J.E.; Yamada, C.; Sanford, K.; Jacquot, C.; Webb, J.; Onwuemene, O.A.; Lopez-Plaza, I.; Patriquin, C.; Pham, H.P.; Perumbeti, A.; Gokhale, A.; Li, M.; Sarode, R.; Wu, Y.; Hofmann, J.; Szczepiorkowski, Z.M.; Wong, E.; Kiss, J.E.	Journal of Clinical Apheresis. 2021;36:227-228
37.	Sargentini 2019	Metodyka	Analiza dotycząca modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego	Caplacizumab model-based dosing recommendations in pediatric patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Sargentini L; Hansson E; Bergstrand M; Callewaert F; Sousa R	Hemasphere. 2019;3:1007-
38.	Sarode 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Thrombotic thrombocytopenic purpura in caplacizumab era - An individualized approach	Sarode R.	Transfus Apher Sci. 2023 Apr;62(2):103682. doi: 10.1016/j.transci.2023.103682
39.	Seoane 2023	Metodyka	Doniesienie konferencyjne przedstawiające serię 5 przypadków pacjentów z TTP, z których 4 otrzymało kaplacyzumab. Brak opisu wyników leczenia kaplacyzumabem.	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura presenting as Code Stroke: a case series	Seoane, D.; Gil-Alos, D.; Gonzalez-Arbizu, M.; Munoz-Garcia, M.; Alcalá-Torres, J.; Roca-Rodriguez, L.; Martin-Jimenez, P.; Gil-Manso, R.; Moliz, F.O.; Martinez-Salio, A.; Calleja, P.	European Stroke Journal. 2023;8:576
40.	Schofield 2021	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Intracranial hemorrhage in immune thrombotic thrombocytopenic purpura treated with caplacizumab	Schofield, Jeremy; Shaw, Rebecca J; Lester, Will; Thomas, Will; Toh, Cheng-Hock; Dutt, Tina	J Thromb Haemost. 2021 Aug;19(8):1922-1925. doi: 10.1111/jth.15363. Epub 2021 Jun 9

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
41.	Scully 2022	Metodyka	Badanie dotyczące opinii ekspertów na temat niezaspokojonej potrzeby klinicznej pacjentów z aTTP i wykorzystania kaplacyzumabu (metoda delficka)	Unmet needs in the management of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and the potential role of caplacizumab in the UK-A modified-Delphi study.	Scully, Marie; Dutt, Tina; Lester, Will; Farrington, Emily; Lockwood, Stevie; Perry, Richard; Holmes, Steve	EJHaem. 2022 Apr 28;3(3):619-627. doi: 10.1002/jha2.435. eCollection 2022 Aug
42.	Söllner 2019	Metodyka	Praca pogładowa opublikowana w języku niemieckim	Caplacizumab - The first therapeutic agent specifically approved for the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Söllner, B.	Journal fur Pharmakologie und Therapie. 2019;28:26-27
43.	Sui 2019	Interwencja	Brak pacjentów leczonych kaplacyzumabem	Longitudinal Assessment of Plasma ADAMTS13 Biomarkers Helps Predict Recurrence of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Sui, J.J.; Cao, W.; Abdelgawwad, M.S.; Halkidis, K.; Kocher, N.K.; Guillory, B.K.; Williams, L.A.; Marques, M.B.; Gangaraju, R.; Zheng, X.L.	Blood. 2019;134:2456
44.	Tiscia 2021	Interwencja	Terapię kaplacyzumabem otrzymało wyłącznie 2/74 pacjentów (3%), brak oddzielnych wyników dla tych pacjentów	Focus on Key Issues in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Italian Experience of Six Centers	Tiscia, Giovanni; Sartori, Maria Teresa; Giuffrida, Gaetano; Ostuni, Angelo; Cascavilla, Nicola; Nicolosi, Daniela; Battista, Cosima; Santeramo, Teresa Maria; Melillo, Lorella; Giordano, Giulio; Cappucci, Filomena; Fischetti, Lucia; Chinni, Elena; Tarantini, Giuseppe; Cerbo, Anna; Bertomoro, Antonella; Fabris, Fabrizio; Grandone, Elvira	J Clin Med. 2021 Dec 4;10(23):5702. doi: 10.3390/jcm10235702
45.	Tse 2019	Interwencja	Brak pacjentów leczonych kaplacyzumabem	Describing the Point Prevalence and Characteristics of Venous Thromboembolism in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Tse, B.; Lim, G.; Sholzberg, M.; Pavenski, K.	Blood. 2019;134:2381
46.	Tse 2021	Metodyka	Opis przypadku dotyczący pacjenta w wieku >18 lat	Illustrated treatment of refractory immune thrombotic thrombocytopenic purpura with caplacizumab	Tse, Brandon; Buchholz, Megan; Pavenski, Katerina	BMJ Case Rep. 2021 Aug 9;14(8):e245600. doi: 10.1136/bcr-2021-245600

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
47.	Underwood 2023	Punkty końcowe	W badaniu uwzględniono 4 pacjentów, którzy otrzymywali kaplacyzumab w ramach badania HERCULES. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Autoantibodies enhance ADAMTS-13 clearance in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura	Underwood M.I.; Alwan F.; Thomas M. R.; Scully M.A.; Crawley J.T.B.	J Thromb Haemost. 2023 Jun;21(6):1544-1552. doi: 10.1016/j.jth.2023.02.011
48.	Van de Louw 2021	Interwencja	Brak pacjentów leczonych kaplacyzumabem	Outcomes in 1096 patients with severe thrombotic thrombocytopenic purpura before the Caplacizumab era	Van de Louw, Andry; Mariotte, Eric; Darmon, Michael; Cohrs, Austin; Leslie, Douglas; Azoulay, Elie	PLoS One. 2021 Aug 12;16(8):e0256024. doi: 10.1371/journal.pone.0256024. eCollection 2021
49.	Völker 2020	Metodyka	Opis przypadków dotyczący 6 pacjentek w wieku >18 lat	Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab.	Völker, Linus A; Brinkkoetter, Paul T; Knöbl, Paul; Krstic, Miroslav; Kaufeld, Jessica; Menne, Jan; Buxhofer-Ausch, Veronika; Miesbach, Wolfgang	J Thromb Haemost. 2020 Aug 5. Doi: 10.1111/jth.15045.
50.	Volker 2021	Metodyka	Analiza łączna badań klinicznych oraz obserwacyjnych dotyczących terapii kaplacyzumabem w skojarzeniu z terapią standardową w leczeniu epizodu aTTP, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Caplacizumab Is Effective in Treating Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Real-World Scenarios and May Lower Mortality: An Aggregative Analysis	Volker, L.A.; Balduin, G.; Kuhne, L.; Kaufeld, J.; Schonermarck, U.; Menne, J.; Knobl, P.; Brinkkoetter, P.	Blood. 2021;138:1019
51.	Völker 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Five years of caplacizumab - lessons learned and remaining controversies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	Völker L.A.; Brinkkoetter P.T.; Cataland S.R.; Masias C.	J Thromb Haemost. 2023 Oct;21(10):2718-2725. doi: 10.1016/j.jth.2023.07.027
52.	Vrecko 2022	Metodyka	Przegląd niesystematyczny zgodnie z kryteriami Cooka dotyczący pacjentów z mikroangiopatią zakrzepową	Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombotic Microangiopathy: Literature Review	Malgaj Vrecko, Marija; Ales Rigler, Andreja; Veceruc-Haler Zeljka	Int J Mol Sci. 2022 Sep 25;23(19):11307. doi: 10.3390/ijms231911307
53.	Yalçiner 2022	Interwencja	Brak pacjentów leczonych kaplacyzumabem	Prognostic factors in thrombotic thrombocytopenic purpura	Yalçiner, M.; İhan, O.	Turkish Journal of Biochemistry. 2022;47:626-632

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
54.	Zheng 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	How should caplacizumab be used for treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura?	Zheng, Lucy; Zheng, X Long	Ann Blood. 2023 Jun 30;8:11. doi: 10.21037/aob-21-87

# Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

## B.1. Charakterystyka badania HERCULES

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

HERCULES			
Stężenie troponiny sercowej I [ $\mu\text{g/l}$ ]: mediana (zakres) <sup>e</sup>	0,09 (0,01–75,96)	0,07 (0,01–7,28)	
Stężenie kreatyniny w surowicy [ $\mu\text{mol/l}$ ]: mediana (zakres) <sup>e</sup>	77 (35–717)	82 (52–482)	
Aktywność ADAMTS13 <sup>e,f</sup>	Średnia (SE) [%]	8,37 (2,34)*	7,81 (2,40)*
	<10% (%)	81%	89%
	$\geq$ 10% (%)	18%	10%
	Brak danych (%)	<1%	<1%
Miano inhibitora ADAMTS13 [BU/ml] (%)	W badaniu HERCULES nie badano miana inhibitora ADAMTS13		
Brak możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP (aktywność ADAMTS13 $\geq$ 10%, brak TTP w historii, brak innych dostępnych informacji)	6%** <sup>g</sup>	4%** <sup>g</sup>	
Wynik w skali GCS – miara zajęcia układu nerwowego, zakres skali: 3–15, niższy wynik oznacza gorszy status mentalny (%)	$\leq$ 12	8%	7%
	13–15	90%	92%
	Brak danych	<1%	<1%
Odsetek pacjentów, którzy przeżyli jeden zabieg PEX przed randomizacją (%)	100%	100%	

## INTERWENCJA

KPL + SoC (PEX+immunosupresja)

PLC + SoC (PEX+immunosupresja)

- KPL: pierwsze podanie: dożylnie 10 mg przed rozpoczęciem pierwszej PEX po randomizacji; kolejne podania: podskórnym 10 mg raz dziennie przez okres codziennych PEX oraz 30  $\pm$ 28 dni po zakończeniu codziennych PEX
- PEX: codziennie, 1–1,5 objętości osocza, do czasu normalizacji płytek krwi + 2 dni
- GKS: (metylo)prednizon lub (metylo)prednizolon doustnie w dawce  $\geq$ 1 mg/kg mc./dzień przez okres codziennych PEX i przez 1 tydzień. Po zakończeniu codziennych PEX (następnie stopniowa redukcja GKS zgodnie z decyzją badacza)
- Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką
- PLC: pierwsze podanie: dożylnie przed rozpoczęciem pierwszej PEX po randomizacji; kolejne podania: podskórnym raz dziennie przez okres codziennych PEX oraz 30  $\pm$ 28 dni po zakończeniu codziennych PEX
- PEX: codziennie, 1–1,5 objętości osocza, do czasu normalizacji płytek krwi + 2 dni
- GKS: (metylo)prednizon lub (metylo)prednizolon doustnie w dawce  $\geq$ 1 mg/kg mc./dzień przez okres codziennych PEX i przez 1 tydzień. Po zakończeniu codziennych PEX (następnie stopniowa redukcja GKS zgodnie z decyzją badacza)
- Inna immunosupresja: zgodnie z lokalną praktyką

## Schemat stosowany w ramach SoC (%) – podwójnie zaślepiena faza badania (BD)

Stosowana terapia:	KPL + SoC	PLC + SoC
GKS	96%	97%
Ogółem	39%	48%
I linia leczenia, od 3. Dnia badania	12%	22%
W trakcie codziennych PEX, po 3. Dniu badania	4%	10%
RTX		
Po zakończeniu codziennych PEX	15%	8%
W trakcie codziennych PEX u pacjentów z zaostrzeniami	0%	1%
Po zakończeniu codziennych PEX u pacjentów z zaostrzeniami	0%	3%
W trakcie FU	7%	4%
Mykofenolan mofetylu	8%	0%
Hydroksychlorochina	3%	1%
Bortezomib	3%	0%



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

## HERCULES

## Uwagi

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

## OCENA WIARYGODNOŚCI

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

## HERCULES

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

## HERCULES

## Uwagi i komentarze

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

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2018. \*\* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Besisk 2020. \*\*\* Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020. \*\*\*\* W badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 49.  
Przepływ pacjentów w badaniu HERCULES

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

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

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2018. ██████████ \*\*\* Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

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

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

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

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

## B.2. Charakterystyka badania TITAN

TITAN
Wieloośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie II fazy w układzie grup równoległych (rekrutacja do badania została zakończona przed planowanym czasem zamknięcia).
Sponsor podjął decyzję o zakończeniu rekrutacji w momencie zrekrutowania 75 pacjentów (planowano zrekrutować 110 pacjentów), z powodu ciągłych wyzwań związanych z rekrutacją (brak szczegółowych przyczyn)
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo KPL w skojarzeniu z SoC w porównaniu z SoC w skojarzeniu z PLC u pacjentów z epizodem aTTP

## TITAN

## Kryteria włączenia

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

## Kryteria wykluczenia

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

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

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

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



## TITAN

## Parametry podlegające ocenie w badaniu\*\*

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

## Metody oceny stosowane w badaniu

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

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

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

b) W badaniu przyjęto skrót TTP dla nabytej TTP.

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 50.  
Przeływ pacjentów w badaniu TITAN

Przeływ pacjentów	KPL + SoC	PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	35/36 (97%)	37/39 (95%)	
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	1/36 (3%) <sup>a</sup>	2/39 (5%) <sup>a</sup>	
<b>Ogółem</b>	<b>29/36 (81%)</b>	<b>31/39 (79%)</b>	
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	Zgodnie z protokołem	20/36 (56%)	21/39 (54%)
	Po zakończeniu badania przez sponsora <sup>b</sup>	9/36 (25%)	10/39 (26%)
Pacjenci, którzy uczestniczyli w wizytach w trakcie FU	FU = 1 mies.	32/36 (89%)	31/39 (79%)
	FU = 12 mies.	22/36 (61%)	21/39 (54%)
Pacjenci, którzy zaprzestali udziału w badaniu, po otrzymaniu przynajmniej 1 dawki KPL/PLC	6/36 (17%)	6/39 (15%)	

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

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

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

### B.3. Ocena wiarygodności badań

Tabela 51.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania HERCULES na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania HERCULES	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	HERCULES
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	KPL + SoC Komparator: PLC + SoC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	ERR = 1,55 95%CI [1,09; 2,19], Tabela 14
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. Badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

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

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

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

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

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

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

Tabela 52.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TITAN na podstawie Cochrane Handbook (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania TITAN	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	TITAN
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	KPL + SoC Komparator: PLC + SoC
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	ERR = 2,20 95%CI [1,28; 3,78], Tabela 90
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. Badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

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

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

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

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

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

# Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania długoterminowego POST-HERCULES

Tabela 53.  
Charakterystyka badania POST-HERCULES

Kryterium	POST-HERCULES	
<b>METODYKA</b>		
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, prospektywne; trwające 36 mies. przedłużenie badania HERCULES	
Kryteria włączenia	Pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu HERCULES	
Kryteria wykluczenia	Brak	
Ocena w skali Cochrane / NICE	NICE: 8/8 pkt.	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Nawrót choroby (odsetek pacjentów z nawrotem, liczba zdarzeń, czas do wystąpienia zdarzenia, czas trwania zdarzenia), czas trwania PEX, czas trwania hospitalizacji, immunogenność, farmakokinetyka, farmakodynamika, zgon w przebiegu TTP, profil bezpieczeństwa (w tym zdarzenia zakrzepowe), zdolności poznawcze i jakość życia	
Sponsor	Ablynx NV	
<b>POPULACJA</b>		
Grupa	KPL + SoC <sup>c</sup>	SoC <sup>c</sup>
Liczebność grup	75 <sup>c</sup>	29 <sup>c</sup>
Wiek w latach: średnia (zakres)	45 (23–77)	48 (23–80)
Płeć (% kobiet)	68%	79%
Rasa biała (%)	69%	72%
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	0%
	Kolejny	100%
aTTP oporna na leczenie I linii (bez KPL)	bd	bd
Utrata z badania	<p>Spośród 75 pacjentów leczonych KPL, 11 (15%) doświadczyło nawrotu TTP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 z 11 pacjentów zaprzestało leczenia KPL</li> </ul> <p>Spośród 11 pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu TTP, u 5 (45%) wystąpił kolejny nawrót choroby. Żaden z 5 pacjentów, u których wystąpił kolejny nawrót choroby nie zaprzestał leczenia KPL.</p> <p>U jednego z pacjentów wystąpiło 8 nawrotów TTP. Pacjent był leczony</p>	
	<p>Spośród 29 pacjentów leczonych SoC, 8 (28%) doświadczyło nawrotu TTP.</p> <p>U 5 z 8 pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu TTP, rozpoczęto terapię KPL.</p> <p>Spośród 8 pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu TTP, u 1 (13%) wystąpił kolejny nawrót choroby. Pacjent kontynuował terapię KPL.</p>	



Kryterium	POST-HERCULES	
	KPL podczas wszystkich nawrotów, z wyjątkiem szóstego nawrotu TTP.	
	INTERWENCJA	
	KPL + SoC (PEX + ISP)	SoC (PEX + ISP)
<b>Schemat leczenia</b>	Cykl leczenia KPL/PLC obejmował 3 etapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etap 1. (obowiązkowy): KPL/PLC stosowane codziennie przez okres codziennych PEX,</li> <li>• Etap 2. (obowiązkowy): KPL/PLC stosowane codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX,</li> <li>• Etap 3. (opcjonalny): KPL/PLC stosowane codziennie przez maksymalnie 28 dni (4 x 7-dniowy cykl)<sup>b</sup></li> </ul>	
<b>Czas do rozpoczęcia leczenia KPL/PLC</b>	Maksymalnie 1 zabieg PEX	
<b>Stosowanie RTX w ramach SoC (%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W trakcie HERCULES: 21/49 (43%)<sup>d</sup></li> <li>• Zapobiegawczo w POST-HERCULES: 11/49 (22%)</li> <li>• W trakcie pierwszego ponownego epizodu w POST-HERCULES: 6/13 (46%)</li> <li>• W trakcie kolejnego ponownego epizodu w POST-HERCULES: 3/6 (50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W trakcie HERCULES: 12/29 (41%)</li> <li>• Zapobiegawczo w POST-HERCULES: 4/29 (14%)</li> <li>• W trakcie pierwszego ponownego epizodu w POST-HERCULES: 3/4 (75%)</li> <li>• W trakcie kolejnego ponownego epizodu w POST-HERCULES: 0/0 (0%)</li> </ul>
<b>Okres leczenia KPL: mediana (zakres)</b>	Pierwszy ponowny epizod aTTP: 56 dni (17–71) Kolejny ponowny epizod aTTP: 56 dni (33–63)	
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana: 1099 dni (≈36 mies.)	Mediana :1097 dni (≈36 mies.)
<b>Uwagi</b>	W przypadku wystąpienia ponownego epizodu aTTP pacjenci mogli otrzymać terapię KPL, chyba że istniały przeciwwskazania do jej zastosowania (np. ciążą, ciężka reakcja nadwrażliwości na KPL) Rytuksymab stosowano zgodnie z decyzjami badaczy, jednak głównie u pacjentów z poziomem ADAMTS13 <20%.	

a) Przedstawiono najważniejsze kryteria włączenia i wykluczenia. Szczegółowe informacje dostępne są w analizie klinicznej.

b) U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP, takimi jak trwale obecny był ciężki niedobór ADAMTS13 (aktywność <10%), a także inne oznaki i objawy stałej aktywności choroby podstawowej (np. obecność inhibitora anty-ADAMTS13 jeżeli jest sprawdzana rutynowo zgodnie z lokalnymi praktykami).

c) Zgodnie ze schematem przypisanym w badaniu HERCULES.

d) Dane dla 49 pacjentów z ramienia KPL + SoC, u których nie wystąpił ponowny epizod aTTP w trakcie badania HERCULES lub przed włączeniem do badania POST-HERCULES.

e) Była to decyzja badacza i najczęstszą przyczynę stanowił poziom aktywności ADAMTS13 <20% wykrywany w trakcie rutynowych badań kontrolnych zaplanowanych w ramach badania POST-HERCULES.

Tabela 54.

Ocena wiarygodności wg skali NICE badania jednoramiennego POST-HERCULES

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

# Aneks D. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania jednoramiennego Miyakawa 2023

## Miyakawa 2023 (NCT04074187)

Wieloośrodkowe, prospektywne, niezaślepienie badanie jednoramienne II/III fazy

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KPL w skojarzeniu z SoC u pacjentów z aTTP przeprowadzone w 11 ośrodkach w Japonii

### Kryteria włączenia

1) Wiek  $\geq 18$  lat; 2) Kliniczna diagnoza aTTP (pierwszy lub kolejny epizod) w oparciu o obraz kliniczny (małopłytkowość oraz udowodniona badaniem mikroskopowym fragmentacja czerwonych krwinek – np. obecność schistocytów<sup>a</sup>); 3) Wymagane rozpoczęcie codziennych PEX, przy czym nie więcej niż jedna intensywna PEX w dobie poprzedzającej włączenie do badania.

### Kryteria wykluczenia

1) Liczba płytek krwi/mm<sup>3</sup>  $\geq 100\ 000^a$ ; 2) Stężenie kreatyniny  $>203\ \mu\text{mol/l}$  w przypadku pacjentów, u których liczba płytek krwi/mm<sup>3</sup>  $>30\ 000^a$  (w celu wykluczenia możliwych przypadków aHUS).

POPULACJA		KPL + SoC
Liczebność grupy		21
Wiek w latach: mediana (zakres)		59 (22–86)
Płeć (% kobiet)		48%
Rasa biała (%)		0%
BMI – masa ciała [kg]/ wysokość [m <sup>2</sup> ]: mediana (zakres)		24,7 (17,3–36,2)
Epizod aTTP (%)	Pierwszy	76%
	Kolejny	24%
Liczba płytek krwi/mm <sup>3</sup> : mediana (zakres)		21 500 (8 000–78 000)
Stężenie LDH [U/l]: mediana (zakres)		581 (227–1 929)
Stężenie troponiny sercowej I [ $\mu\text{g/l}$ ]: mediana (zakres)		0,12 (0,03–7,47)
Stężenie kreatyniny w surowicy [ $\mu\text{mol/l}$ ]: mediana (zakres)		79,5 (49,0–294,0)
Aktywność ADAMTS13	$<10\%$ (%)	86%
	$\geq 10\%$ (%)	14%
Wynik w skali GCS – miara zajęcia układu nerwowego, zakres skali: 3–15, niższy wynik oznacza gorszy status mentalny (%)	$\leq 12$	14%
	13–15	86%
Stopień nasilenia choroby (%)	Bardzo ciężki <sup>b</sup>	62%
	Mniej nasilony	38%

## Miyakawa 2023 (NCT04074187)

## INTERWENCJA

KPL + SoC (PEX+immunosupresja)

## Schemat leczenia

- KPL: pierwsze podanie: dożylnie 10 mg  $\geq$ 15 min przed rozpoczęciem pierwszej PEX; kolejne podania: podskórnie 10 mg raz dziennie przez okres codziennych PEX oraz 30 dni po zakończeniu codziennych PEX
- PEX: codziennie, 1–1,5 objętości osocza, do czasu normalizacji płytek krwi  $\geq$ 2 dni
- GKS: metyloprednizolon dożylnie w dawce 1 g/d przez 3 dni lub prednizolon dożylnie lub doustnie w dawce 1 mg/kg mc./d przez okres codziennych PEX i przez 1 tydz. po zakończeniu codziennych PEX (następnie stopniowa redukcja GKS zgodnie z decyzją badacza, celem zakończenia terapii GKS do 30 dni po zakończeniu PEX)
- Inna immunosupresja: zgodnie z lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej

## Okres leczenia KPL

- 1 etap leczenia (obowiązkowy): KPL stosowany codziennie przez okres codziennych PEX,
  - 2 etap leczenia (obowiązkowy): KPL stosowany codziennie przez 30 dni od ostatniej PEX,
  - 3 etap leczenia (opcjonalny): KPL stosowany codziennie przez maksymalnie 56 dni (8 x 7-dniowy cykl) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu aTTP, takimi jak utrzymujący się niedobór ADAMTS13 (aktywność  $<$ 10%), a także inne oznaki i objawy stałej aktywności choroby podstawowej
- ekspozycja na KPL: mediana (zakres): 35 dni (7–69)
  - w ramach 3 etapu leczenia KPL przyjmowało 7/21 (33%) pacjentów, z których u 6 terapię KPL wydłużono  $\leq$ 4 tyg., a u 1 terapię KPL wydłużono o 5 tyg.

Okres obserwacji: mediana (zakres) bd

## Schemat stosowany w ramach SoC

PEX (%) 100%

GKS (%) 100%

RTX (%) 48%

Czas od diagnozy TTP: mediana (zakres) 2 dni (1–299)

Kointerwencje Brak

Cross-over pacjentów nd (badanie jednoramienne)

Uwagi Brak

## OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) IID

Testowana hipoteza wyjściowa nd (badanie jednoramienne)

I° punkt końcowy Odsetek pacjentów z nawrotem aTTP przez cały okres trwania badania

Randomizacja nd (badanie jednoramienne)

Ukrycie kodu randomizacji nd (badanie jednoramienne)

Zaślepienie NIE

<b>Miyakawa 2023 (NCT04074187)</b>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: PP (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KPL, ukończyli okres leczenia i okres obserwacji lub mieli nawrót aTTP i nie wystąpiły w trakcie ich leczenia poważne odstępstwa od protokołu badania) oraz mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KPL) Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KPL)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	6/21 (29%)
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK, decyzja lekarza: 4/21 (19%); AE: 2/21 (10%)
<b>Ocena w skali NICE</b>	8
<b>Sponsor badania</b>	Sanofi
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót aTTP,</li> <li>• zgon z powodu aTTP,</li> <li>• ≥1 poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe,</li> <li>• odsetek pacjentów z nawrotową aTTP (trombocytopenia, brak utrzymania wzrostu liczby płytek krwi lub płytki krwi &lt;50 000/mm<sup>3</sup> i podwyższony poziom LDH pomimo 5 zabiegów PEX i leczenia GKS),</li> <li>• czas do odpowiedzi ocenianej na podstawie normalizacji liczby płytek krwi &gt;150 000/mm<sup>3</sup> utrzymującej się w czasie 5 dni po zakończeniu PEX,</li> <li>• czas do normalizacji trzech wskaźników uszkodzenia narządów (tj. LDH, troponiny sercowej I oraz kreatyniny),</li> <li>• liczba dni w trakcie których stosowano PEX,</li> <li>• całkowita objętość osocza,</li> <li>• liczba dni na oddziale intensywnej terapii,</li> <li>• czas pobytu w szpitalu,</li> <li>• ocena funkcji poznawczych,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• farmakokinetyka i farmakodynamika.</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane oceniane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów służącą do opisu działań niepożądanych produktów leczniczych (MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)</li> <li>• zaburzenia funkcji poznawczych oceniane zgodnie ze standaryzowaną krótką skalą oceny stanu umysłowego (SMMSE, <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i>)</li> </ul>

a) Potwierdzenie diagnozy w oparciu o oznaczenie aktywności ADAMTS13 nie było wymagane celem spełnienia kryteriów włączenia do badania;  
b) Zgodnie z francuską skalą do oceny nasilenia choroby, gdzie wynik ≥3 oznacza poważne objawy neurologiczne (np. śpiączka, drgawki, ogniskowy deficyt) lub objawy kardiologiczne (stężenie troponiny sercowej I >2,5 x górnej granicy normy).

**Tabela 55.**  
**Ocena wiarygodności wg skali NICE badania jednoramiennego Miyakawa 2023**

<b>Ocena</b>	<b>Miyakawa 2023</b>
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	1
<b>Suma punktów (maksymalnie 8 pkt)</b>	<b>8/8</b>

# Aneks E. Pozostałe wyniki badania HERCULES

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

## E.2. Przebieg aTTP po zakończeniu KPL/PLC

Tabela 58.

Późny nawrót aTTP >30 dni po zakończeniu PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – wyniki w zależności od przebycia lub braku konieczności przebycia dodatkowego, 3. etapu terapii

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Populacja ogólna</b>				
Późny nawrót aTTP >30 dni po zakończeniu PEX	6/72 (8%) <sup>a</sup>	0/73 (0%)	13,18 [0,76; 229,70]	NNH = 12 [6; 64]
<b>Pacjenci, którzy przebyli 3. etap leczenia (opcjonalny)</b>				
Ogółem	██████████	0/73 (0%)	██████████	██████████
W trakcie trwania przedłużonej terapii KPL/PLC <sup>c</sup>	██████████	0/73 (0%)	██	██
Po zakończeniu terapii KPL/PLC, w trakcie follow-up <sup>d</sup>	██████████	0/73 (0%)	██████████	██████████
<b>Pacjenci, u których nie było konieczności wdrażania 3. (opcjonalnego) etapu terapii</b>				
Ogółem	██████████	0/73 (0%)	██████████	██████████
W trakcie trwania przedłużonej terapii KPL/PLC <sup>c</sup>	██████████	0/73 (0%)	██	██
Po zakończeniu terapii KPL/PLC, w trakcie follow-up <sup>d</sup>	██████████	0/73 (0%)	██████████	██████████

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

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

c) Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX w trakcie trwania przedłużonej terapii KPL/PLC, tj. nawrót aTTP w trakcie trwania 3. etapu leczenia.  
d) Późny nawrót > 30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie FU, <30 dni od zakończenia terapii KPL + SoC lub PLC + SoC. Brak możliwości rozpoczęcia leczenia KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL).

## E.3. Immunogenność

Tabela 59.

Immunogenność dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Przeciwciała indukowane przez lek ( <i>drug induced antibodies</i> )	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Przeciwciała przeciw KPL	3/73 (3%) <sup>a</sup>	nd

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

a) Nie odnotowano wpływu przeciwciał na skuteczność kliniczną oraz aktywność kofaktora rystocetyny. U żadnego pacjenta nie wystąpiły SAE.

## E.4. Analiza w podgrupach

### E.4.1. W zależności od wyjściowego poziomu ADAMTS13 oraz ciężkości epizodu

Tabela 60.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności stopnia ciężkości choroby oraz aktywności ADAMTS13

Podgrupa		KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
		N	N	ERR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		72	73	1,55 [1,09; 2,19]	x
Stopień ciężkości choroby	Niski	42	48	1,59 [1,017; 2,473]*	0,903
	Wysoki <sup>a</sup>	30	25	1,69 [0,936; 3,038]*	
Aktywność ADAMTS13 w momencie włączenia do badania	<10%	58	65	1,70 [1,162; 2,489]*	0,919
	≥10%	13	7	1,52 [0,469; 4,919]*	

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

ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. *event rate ratio*)

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2018 (analiza *post-hoc*).

a) Wysoki stopień ciężkości choroby był definiowany jako wynik ≥3 zgodnie z French severity score lub poważne zaburzenia neurologiczne (np. śpiączka, udar, deficyty ogniskowe) lub zaburzenia kardiologiczne (troponiny sercowe >2,5 x górnej granicy normy).

Tabela 61.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od aktywności ADAMTS13

Aktywność ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		Wartość p dla interakcji
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX</b>					
>10%	0/25 (0%)	2/29 (7%)	0,23 [0,01; 4,59]	-0,07 [-0,18; 0,04]	0,953
≤10%	3/40 (8%)	26/35 (74%)	0,10 [0,03; 0,31]	NNT = 2 [2; 2]	
<b>Brak wczesnego nawrotu/zaostrenia</b>					
>10%	25/25 (100%)	27/29 (93%)	1,07 [0,95; 1,21]	0,07 [-0,04; 0,18]	0,073
≤10%	37/40 (93%)	9/35 (26%)	3,60 [2,03; 6,36]	NNT = 2 [2; 2]	

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

Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

## E.4.2. W zależności od typu epizodu aTTP

Tabela 62.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny)

Podgrupa	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	N	N	ERR [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Ogółem	72	73	1,55 [1,09; 2,19]	x	
Epizod aTTP	Pierwszy	48	34	1,67 [1,025; 2,722]*	0,970
	Kolejny	24	39	1,64 [0,951; 2,818]*	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.\* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2018a (analiza *post-hoc*).

Tabela 63.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny)

Typ epizodu aTTP	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji
<b>Nawrót (ogółem)<sup>a</sup></b>					
Pierwszy epizod	6/48 (13%)	15/34 (44%)	0,28 [0,12; 0,66]	NNT = 4 [2; 9]	0,674
Kolejny epizod	3/24 (13%)	13/39 (33%)	0,38 [0,12; 1,18]	NNT = 5 [3; 102]	
<b>Oporna aTTP</b>					
Pierwszy epizod	0/48 (0%)	1/34 (3%)	0,24 [0,01; 5,67]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,897
Kolejny epizod	0/24 (0%)	2/39 (5%)	0,32 [0,02; 6,40]	-0,05 [-0,15; 0,04]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2018a (analiza *post-hoc*).

a) Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX lub późny nawrót &gt;30 dni po zakończeniu PEX.

Tabela 64.

Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny)

Epizod aTTP	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Pierwszy epizod	6/48 (13%)*	19/34 (56%)*	0,22 [0,10; 0,50]	3 [2; 5]	0,695
Kolejny epizod	3/24 (13%)*	17/39 (44%)*	0,29 [0,09; 0,88]	4 [2; 10]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2018a (analiza *post-hoc*).



## E.4.3. W zależności od stosowanej SoC

Tabela 65.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
Wyłącznie GKS	58	2,69 [1,86; 2,85]	54	2,88 [2,67; 3,78]	bd	bd
GKS + RTX	8	2,67 [1,63; 2,70]	16	2,76 [2,53; 3,74]	bd	bd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. *event rate ratio*).Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).

Tabela 66.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p dla interakcji
<b>Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP ≤30 dni po zakończeniu PEX<sup>a</sup></b>					
Wyłącznie GKS	3/58 (5%)	20/54 (37%)	<b>0,14 [0,04; 0,44]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>	0,874
GKS + RTX	0/8 (0%)	8/16 (50%)	0,11 [0,01; 1,71]	<b>NNT = 3 [2; 5]</b>	
<b>Nawrót (ogółem)<sup>c</sup></b>					
Wyłącznie GKS	7/58 (12%)	20/54 (37%)	<b>0,33 [0,15; 0,71]</b>	<b>NNT = 5 [3; 11]</b>	0,790
GKS + RTX	1/8 (13%)	8/16 (50%)	0,25 [0,04; 1,67]	<b>NNT = 3 [2; 26]</b>	
<b>Oporna aTTP</b>					
Wyłącznie GKS	0/58 (0%)	1/54 (2%)	0,31 [0,01; 7,47]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,754
GKS + RTX	0/8 (0%)	1/16 (6%)	0,63 [0,03; 13,93]	-0,06 [-0,26; 0,14]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).

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

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

c) Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX lub późny nawrót &gt;30 dni po zakończeniu PEX.

Tabela 67.

Zgony\* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Wyłącznie GKS	0/58 (0%)	2/54 (4%)	0,19 [0,01; 3,80]	-0,04 [-0,10; 0,02]	nd
GKS + RTX	0/8 (0%)	0/16 (0%)	nd	nd	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).

\* W trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia (DB). Wszystkie zgony zostały uznane za związane z aTTP.

Tabela 68.

Poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe\* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		Wartość p dla interakcji
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Wyłącznie GKS	4/58 (7%)	5/54 (9%)	0,74 [0,21; 2,63]	-0,02 [-0,12; 0,08]	0,506
GKS + RTX	1/8 (13%)	1/16 (6%)	2,00 [0,14; 27,99]	0,06 [-0,20; 0,32]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wyniósł 1 mies.  
Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).  
\* W trakcie podójnie zaślepionej fazy leczenia (DB).

Tabela 69.

Złożony punkt końcowy dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od stosowanej SoC

Leczenie stosowane w ramach SoC w I linii leczenia	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		Wartość p dla interakcji
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Wyłącznie GKS	7/58 (12%)	26/54 (48%)	0,25 [0,12; 0,53]	3 [2; 5]	0,902
GKS + RTX	1/8 (13%)	9/16 (56%)	0,22 [0,03; 1,46]	3 [2; 10]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wyniósł 1 mies.  
Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Pavenski 2019 (analiza *post-hoc*).

#### E.4.4. W zależności od czasu do normalizacji liczby płytek krwi

Tabela 70.

Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – analiza w podgrupach w zależności od czasu do normalizacji liczby płytek krwi

Czas do normalizacji liczby płytek krwi	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		Wartość p dla interakcji
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP ≤30 dni po zakończeniu PEX</b>					
≤3 dni	2/56 (4%)	19/43 (44%)	0,08 [0,02; 0,33]	NNT = 3 [2; 4]	0,415
>3 dni	1/15 (7%)	9/30 (30%)	0,22 [0,03; 1,59]	NNT = 5 [3; 38]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wyniósł 1 mies.  
Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Coppo 2020a (analiza *post-hoc*).

#### E.4.5. Pacjenci z suboptymalną odpowiedzią na PEX

Suboptymalną odpowiedź na PEX zdefiniowano jako spadek liczby płytek krwi i wzrost stężenia LDH po początkowej nieutrzymującej się częściowej poprawie liczby płytek krwi oraz stężenia LDH w trakcie trwania codziennych PEX.

Tabela 71.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	0	nd	8	10,88 dnia [bd]	nd	nd

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2020 (analiza *post-hoc*).

Tabela 72.

Przebieg epizodu aTTP wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]		
Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP ≤30 dni po zakończeniu PEX	0/0 (0%)	5/8 (63%)	nd	nd		

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2020 (analiza *post-hoc*).

Tabela 73.

Liczba dni stosowania PEX wśród pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
Liczba dni stosowania PEX	0	nd	8	13,5 dnia [bd]	nd	nd

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2020 (analiza *post-hoc*).

## E.5. Kaplacyzumab stosowany w ramach fazy otwartej badania

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

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

W ramach fazy OL wszyscy pacjenci, którzy spełnili powyższe kryteria, mogli otrzymać leczenie KPL + SoC niezależnie od schematu leczenia przypisanego w momencie randomizacji. W badaniu HERCULES:

- pierwszy nawrót (zaostrenie lub późny nawrót) pojawiający się w trakcie otrzymywania KPL lub PLC wystąpił u:
  - 28 pacjentów z grupy PLC + SoC (38%),
  - 3 pacjentów z grupy badanej KPL + SoC (3%).
- spośród ww. leczenie KPL + SoC w ramach OL rozpoczęło 28 chorych:

- o 26 pacjentów z grupy PLC + SoC (36%) (*cross-over*),
- o 2 pacjentów z grupy badanej (3%).

Poniżej przedstawiono wyniki dla 28 pacjentów leczonych KPL + SoC w ramach fazy otwartej badania.

Tabela 74.

**Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)**

FU	KPL + SoC OL	
	N	Mediana (dni) [95% CI]
1 mies.	28	3,49 [2,81; 4,81]

FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*)  
Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

Tabela 75.

**Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)**

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
Odpowiedź na leczenie uzyskana w ciągu 6 dni terapii KPL + SoC	23/28 (81%)*
Ogółem	4/28 (14%)**
<b>Nawrót aTTP</b>	
Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX	3/28 (11%)**a
Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX	1/28 (4%)**

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

\* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Knoebl 2018 \*\* Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

a) U 2 pacjentów wczesny nawrót/zaostrenie aTTP miało miejsce po zaprzestaniu terapii KPL z powodu planowanego zabiegu SPL (1 pacjent) oraz SAE (1 pacjent).

Tabela 76.

**Zgony dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)**

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
Zgon	0/28 (0%)

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

Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

Tabela 77.

**Poważne (major) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)**

Punkt końcowy	KPL + SoC
	n/N (%)
Poważne (major) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	1/28 (4%)**a

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

Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

a) Zakrzepica żyły głównej.

Tabela 78.  
Ekspozycja na leczenie dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

Punkt końcowy	KPL + SoC OL	
	N	Mediana (zakres)
Ekspozycja na leczenie KPL	28	36,5 dnia (3–65)

Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

Tabela 79.  
Pacjenci biorący udział w badaniu dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

Kontynuowanie terapii	KPL + SoC OL	
	n/N (%)	
Ogółem	28/145 (19%)	
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	Przypisani do ramienia KPL + SoC w trakcie randomizacji	2/72 (3%)
	Przypisani do ramienia PLC + SoC w trakcie randomizacji ( <i>cross-over</i> )	26/73 (36%)
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie i odbyli wizytę kontrolną na zakończenie okresu obserwacji (FU)	20/28 (71%)	
Ogółem	7/28 (25%)*	
Pacjenci, którzy przebyli 3. etap leczenia (opcjonalny)	Czas trwania etapu 3.: 1 tydz.	0/28 (0%)*
	Czas trwania etapu 3.: 2 tyg.	1/28 (4%)*
	Czas trwania etapu 3.: 3 tyg.	1/28 (4%)*
	Czas trwania etapu 3.: 4 tyg.	5/28 (18%)*
Pacjenci, u których nie było konieczności wdrażania 3. (opcjonalnego) etapu terapii	21/28 (75%)*	

\* Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

Tabela 80.  
Utrata z badania dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w ramach otwartej fazy badania (OL)

Przyczyna zaprzestania terapii	KPL + SoC OL	
	n/N (%)	
Ogółem	8/28 (29%)	
Wycofanie zgody	3/28 (11%)*	
Decyzja lekarza	2/28 (7%)*	
Utrata z okresu FU	1/28 (4%)*	
Niestosowanie się do zaleceń odnośnie do stosowania terapii ( <i>non-compliance</i> )	1/28 (4%)*	
Zdarzenia niepożądane (AE)	1/28 (4%)*	

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

\* Dane pochodzą z publikacji Knoebl 2020.

Tabela 81.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL)

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
Ogółem	25/28 (89%)
TEAE	
Łagodne (ang. <i>mild</i> )	13/28 (46%)
Umiarkowane (ang. <i>moderate</i> )	9/28 (32%)
Poważne (ang. <i>severe</i> )	3/28 (11%) <sup>a</sup>
TEAE związane z krwawieniem	22/28 (79%) <sup>p</sup>
TEAE prowadzące do zgonu	0/28 (0%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	1/28 (4%)
TEAE uznane za przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem ( <i>considered at least possibly treatment-related</i> )	20/28 (71%)
SAE ogółem	7/28 (25%)
SAE uznane za przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem ( <i>considered at least possibly treatment-related</i> )	2/28 (7%)
Zgony ogółem	0/28 (0%)

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

Dane pochodzą z publikacji Knobl 2020.

a) Poważne TEAE stanowiły: anemia, duszność (tymczasowo związana z usunięciem wkłucia centralnego i podejrzewana o bycie spowodowanym przez zator powietrzny oraz oceniona jako niezwiązana z badanym lekiem), świąd (oceniony jako niezwiązany z badanym lekiem oraz w ocenie badacza związany z zabiegiem PEX).

b) Wszystkie TEAE związane z krwawieniem zostały ocenione jako łagodne lub umiarkowane, a większość z nich udało się rozwiązać bez interwencji terapeutycznej.

Tabela 82.

Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL) raportowane dla  $\geq 10\%$  pacjentów

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
Krwawienie w miejscu cewnikowania	8/28 (29%)
Ból głowy	6/28 (21%)
Krwawienie z nosa	5/28 (18%)
Krwawienie z dziąseł	4/28 (14%)
Zaparcia	4/28 (14%)
Biegunka	4/28 (14%)
Ból brzucha w górnej części	4/28 (14%)
Wysypka	4/28 (14%)
aTTP	4/28 (14%)
Anemia	4/28 (14%)
Duszność	3/28 (11%)
Wybroczyny	3/28 (11%)

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
Wylewy podskórne	3/28 (11%)
Ból stawów	3/28 (11%)

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.  
Dane pochodzą z publikacji Knobl 2020.

**Tabela 83.**  
**Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla terapii KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL)**

Punkt końcowy	KPL + SoC OL
	n/N (%)
aTTP	4/28 (14%)
Krwawienie z górnego odcinka układu pokarmowego	1/28 (4%)
Duszność	1/28 (4%)
Drgawki	1/28 (4%)
Wysypka rumieniowata	1/28 (4%)

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 1 mies.  
Dane pochodzą z publikacji Knobl 2020.

## E.6. Ekspozycja na leczenie

**Tabela 84.**  
**Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP**

Kontynuowanie terapii	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	71/72 (99%)	73/73 (100%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	1/72 (1%) <sup>a</sup>	0/73 (0%)
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie (DB lub OL) i odbyli wizytę kontrolną na zakończenie okresu obserwacji (FU)	58/72 (81%)*	50/73 (68%)*
<b>Ogółem</b>	<b>20/72 (28%)*<sup>b</sup></b>	<b>5/73 (7%)*<sup>b</sup></b>
Pacjenci, którzy przebyli 3. etap leczenia (opcjonalny)	Czas trwania etapu 3.: 1 tydz.	2/72 (3%)*
	Czas trwania etapu 3.: 2 tyg.	4/72 (6%)*
	Czas trwania etapu 3.: 3 tyg.	5/72 (7%)*
	Czas trwania etapu 3.: 4 tyg.	9/72 (13%)*
Pacjenci, u których nie było konieczności wdrażania 3. (opcjonalnego) etapu terapii	52/72 (72%)*	68/73 (93%)*

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

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

b) Ponadto 2 pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 1 pacjent w ramieniu PLC + SoC rozpoczęli 3. etap leczenia, jednak został on zaprzestany przed upływem 1 tyg. (tj. w momencie wizyty kontrolnej w 6 tyg.).

Tabela 85.  
Ekspozycja na leczenie KPL/PLC dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC		PLC + SoC	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Ekspozycja na leczenie KPL/PLC	72	35 dni (1–65)	73	23 dni (2–66) <sup>a</sup>

a) Krótsza mediana ekspozycji na PLC w porównaniu z medianą ekspozycji na KPL była związana ze schematem badania, w którym dopuszczano *cross-over* pacjentów z ramienia PLC + SoC do ramienia KPL + SoC w przypadku wystąpienia wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP w trakcie stosowania PLC w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania. Prawie wszystkie raportowane wczesne nawroty/zaostżenia aTTP wystąpiły w ramieniu PLC + SoC.

## E.7. Zdarzenia niepożądane występujące w poszczególnych etapach badania

Tabela 86.  
Najczęściej występujące poszczególne zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP z uwzględnieniem etapu badania

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Okres dziennych PEX</b>				
Krwawienie z nosa	9/71 (13%)*	bd	nd	nd
Krwawienie z dziąseł	8/71 (11%)*	bd	nd	nd
Pokrzywka	11/71 (16%)*	5/73 (7%)*	2,26 [0,83; 6,18]	0,09 [-0,02; 0,19]
Hipokalemia	Bd	11/73 (15%)*	nd	nd
Bezsenna	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
Niepokój	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
Ból w klatce piersiowej	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
Siniaki	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
Świąd	Bd	5/73 (7%)*	nd	nd
<b>Okres po zakończeniu dziennych PEX</b>				
Krwawienie z nosa	15/65 (23%)*	bd	nd	nd
Ból głowy	11/65 (17%)*	5/64 (8%)*	2,17 [0,80; 5,88]	0,09 [-0,02; 0,20]
Krwawienie z dziąseł	5/65 (8%)*	bd	nd	nd
Stłuczenie	Bd	7/64 (11%)*	nd	nd
<b>Okres FU</b>				
Ból głowy	5/66 (8%)*	bd	nd	nd

FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*)

\* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Coppo 2018.



Tabela 87.

Najczęściej występujące poszczególne zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP z uwzględnieniem etapu badania (populacja mITT)

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Okres po zakończeniu dziennych PEX</b>				
<b>Krwawienie z nosa</b>	15/71 (21%)*	bd	nd	nd
<b>Ból głowy</b>	11/71 (15%)*	5/73 (7%)*	2,49 [0,82, 7,59]	0,09 [-0,02, 0,19]
<b>Krwawienie z dziąseł</b>	5/71 (7%)*	bd	nd	nd
<b>Stłuczenie</b>	Bd	7/73 (10%)*	nd	nd
<b>Okres FU</b>				
<b>Ból głowy</b>	5/71 (7%)*	bd	nd	nd

FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*)

\* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Coppo 2018.

## E.8. Zdarzenia niepożądane dostosowane do czasu trwania ekspozycji na leczenie

Tabela 88.

Zdarzenia niepożądane (AE) znormalizowane względem czasu ekspozycji dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy		KPL + SoC	PLC + SoC
		IR/pacjento-miesiąc	IR/pacjento-miesiąc
<b>AE ogółem</b>		535,6	821,7
<b>TEAE z wyższym IR w ramieniu KPL + SoC niż w ramieniu PLC + SoC</b>	<b>Krwawienie z nosa</b>	39,1	3,3
	<b>Krwawienie z dziąseł</b>	14,9	1,7
<b>TEAE z wyższym IR w ramieniu PLC + SoC niż w ramieniu KPL + SoC</b>	<b>aTTP</b>	3,4	48,3
	<b>Hipokalemia</b>	5,7	25,0
	<b>Stłuczenie</b>	8,0	40,0
<b>SAE ogółem</b>		26,4	83,3
<b>SAE z wyższym IR w ramieniu PLC + SoC niż w ramieniu KPL + SoC<sup>a</sup></b>	<b>aTTP</b>	3,4	48,3
	<b>Reakcja anafilaktyczna na transfuzję</b>	0	5,0

IR – wskaźnik zachorowalności (ang. *incidence rate*), obliczony jako 100 x liczba zdarzeń/(całkowita liczba miesięcy obserwacji zsumowana dla wszystkich pacjentów w ramieniu badania)

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Hovinga 2019.

a) Nie odnotowano SAE z wyższym IR w ramieniu KPL + SoC niż w ramieniu PLC + SoC.

## E.9. Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów, u których nie było możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP

Tabela 89.

Zdarzenia niepożądane (AE) wśród pacjentów, u których nie było możliwości potwierdzenia diagnozy aTTP\* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>AE związane z krwawieniem</b>	3/4 (75%)	bd	nd	nd

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Besisk 2020.

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

# Aneks F. Wyniki badania randomizowanego TITAN

## F.1. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Tabela 90.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (I° punkt końcowy) – badanie TITAN

Populacja	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
Ogółem	36	3,00 [2,74; 3,88]	39	4,92 [3,21; 6,59]	<b>2,20 [1,28; 3,78]</b>	0,005
Aktywność ADAMTS <10% <sup>a</sup>	28	3,0 [2,7; 4,3]	30	4,6 [3,0; 5,9]	1,63 [0,92; 2,92]	bd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

ERR – wskaźnik częstości zdarzenia (ang. *event rate ratio*)

a) W momencie rozpoczęcia leczenia. Analiza post-hoc.

Tabela 91.

Szczegółowe wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

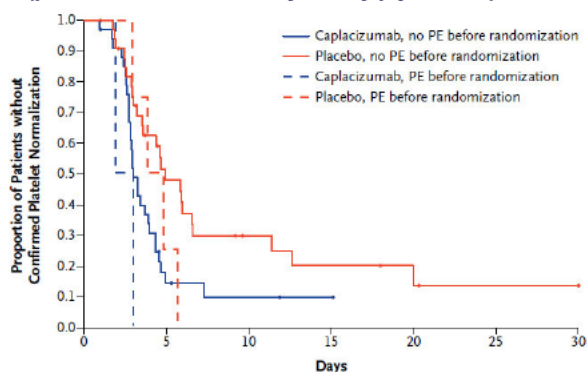
Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC
<b>Pacjenci, którzy nie przebyli PEX przed randomizacją<sup>a</sup></b>		
Czas do uzyskania odpowiedzi (dni [95% CI])	25. percentyl	2,72 [1,76; 2,85]
	50. percentyl (mediana)	3,00 [2,74; 3,88]
	75. percentyl	4,31 [3,41; 7,31]
<b>Pacjenci, którzy przebyli 1 zabieg PEX przed randomizacją<sup>a</sup></b>		
Czas do uzyskania odpowiedzi (dni [95% CI])	25. percentyl	1,92 [1,92; 2,97]
	50. percentyl (mediana)	2,44 [1,92; 2,97]
	75. percentyl	2,97 [1,92; 2,97]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

a) W ramach leczenia bieżącego epizodu aTTP.

## Wykres 5.

## Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (potwierdzona normalizacja liczby płytek krwi) w badaniu TITAN [17]



No. at Risk	0	5	10	15	20	25	30
Caplacizumab, no PE before randomization	34	4	2	1	0	0	0
Placebo, no PE before randomization	35	13	6	4	2	1	1
Caplacizumab, PE before randomization	2	0	0	0	0	0	0
Placebo, PE before randomization	4	1	0	0	0	0	0

Źródło: Peyvandi 2016. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wyniósł 12 mies.

## F.2. Immunogenność

Tabela 92.

## Immunogenność dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Przeciwciała indukowane przez lek ( <i>drug induced antibodies</i> )	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Przeciwciała przeciw KPL	3/36 (9%) <sup>a</sup>	nd

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

a) Nie zaobserwowano zmian w profilu farmakokinetyki i farmakodynamiki, co wskazuje na brak aktywności neutralizującej.

## F.3. Przebieg epizodu aTTP

Tabela 93.

## Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
<b>Potwierdzona odpowiedź</b>				
Ogółem	31/36 (86%)	28/39 (72%)	1,20 [0,95; 1,52]	0,14 [-0,04; 0,32]
Pacjenci, którzy nie przebyli PEX przed randomizacją <sup>a</sup>	29/34 (85%) <sup>b</sup>	24/35 (69%) <sup>b</sup>	1,24 [0,96; 1,62]	0,17 [-0,03; 0,36]
Pacjenci, którzy przebyli 1 zabieg PEX przed randomizacją <sup>a</sup>	2/2 (100%)	4/4 (100%)	0,93 [0,52; 1,66]	0,00 [-0,70; 0,70]
<b>Nawrót</b>				
Ogółem	14/36 (39%)	14/39 (36%)	1,08 [0,60; 1,95]	0,03 [-0,19; 0,25]
Wczesny nawrót/ zaostrzenie ≤30 dni po zakończeniu PEX	3/36 (8%)	11/39 (28%)	<b>0,30 [0,09; 0,97]</b>	<b>NNI = 6 [3; 33]</b>
Późny nawrót >30 dni po zakończeniu PEX				
W ciągu FU = 1 mies.	8/36 (22%) <sup>c</sup>	0/39 (0%)	<b>18,38 [1,10; 307,38]</b>	<b>NNH = 4 [2; 12]</b>
W ciągu FU = 12 mies.	11/36 (31%)	3/39 (8%)	<b>3,97 [1,20; 13,10]</b>	<b>NNH = 4 [2; 17]</b>

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
<b>Całkowita remisja po zakończeniu codziennej PEX<sup>d</sup></b>	29/36 (81%)	18/39 (46%)	<b>1,75 [1,20; 2,54]</b>	<b>NNT = 3 [2; 8]</b>
<b>Brak odpowiedzi po 7 dniach pomimo stosowania codziennych PEX</b>	2/35 (6%)*	8/37 (22%)* <sup>e</sup>	0,26 [0,06; 1,16]	<b>NNT = 7 [4; 174]</b>
<b>Oporna aTTP</b> <b>Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach standardowej terapii oraz poziom LDH &gt; górnej granicy normy</b>	0/35 (0%)*	4/37 (11%)*	0,12 [0,01; 2,10]	-0,11 [-0,22; 0,005]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

\* Dane pochodzą z listu edytorskiego Peyvandi 2016b (analiza *post-hoc*).

a) W ramach leczenia bieżącego epizodu aTTP.

b) Cenzurowanie wyników po 30 dniach dotyczyło 5 pacjentów w ramieniu KPL + SoC oraz 11 pacjentów w ramieniu PLC + SoC.

c) U 7 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13 wynosił <10%.

d) Dotyczy okresu wstępnej terapii, w trakcie której stosuje się PEX. Całkowita remisja definiowana była jako potwierdzona normalizacja liczby płytek krwi (np. potwierdzona odpowiedź) oraz brak zaostrzeń.

e) 2 pacjentów, którzy zaprzestali terapii (<7 dni) bez osiągnięcia kryterium liczby płytek krwi (<150 x 10<sup>9</sup>/l) zostało uwzględnionych jako wykazujący chorobę oporną na leczenie.

## F.4. Zgony

Tabela 94.

Zgony dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Zgon</b>	0/35 (0%)	2/37 (5%)* <sup>a</sup>	0,21 [0,01; 4,25]	-0,05 [-0,14; 0,04]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

a) Przyczyną zgonów była: ciężka, oporna aTTP (1 pacjent) oraz krwotok mózgowy (1 pacjent). Oba zgony miały miejsce w trakcie trwania terapii PLC + SoC i zostały uznane za związane z aTTP.

## F.5. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Tabela 95.

Poważne (*major*) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Ostry zawał mięśnia sercowego</b>	0/35 (0%)*	2/37 (5%)* <sup>a</sup>	0,21 [0,01; 4,25]	-0,05 [-0,14; 0,04]
<b>Zator tętnicy płucnej</b>	1/35 (3%)*	1/37 (3%)*	1,06 [0,07; 16,26]	0,002 [-0,07; 0,08]
<b>Zakrzepica żył głębokich</b>	0/35 (0%)*	1/37 (3%)* <sup>b</sup>	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
<b>Zakrzepica żylna</b>	0/35 (0%)*	1/37 (3%)* <sup>c</sup>	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
<b>Udar niedokrwienny</b>	0/35 (0%)*	1/37 (3%)* <sup>d</sup>	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
<b>Udar krwotoczny</b>	0/35 (0%)*	1/37 (3%)* <sup>d</sup>	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

\* Dane pochodzą z publikacji Peyvandi 2017. Analiza *post-hoc*.

a) Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (1 pacjent) oraz ostry zawał mięśnia sercowego (1 pacjent).

b) Zakrzepica żył głębokich w prawej dolnej kończynie.

c) Zakrzepica żyły mięśnia brzuchatego tydki.

d) Udar krwotoczny i niedokrwienny wystąpił u tego samego pacjenta.

## F.6. Złożony punkt końcowy

Tabela 96.

Złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN [95% CI]	
Ogółem	4/35 (11%) <sup>a</sup>	16/37 (43%) <sup>a</sup>	<b>0,26 [0,10; 0,71]</b>	<b>NNT = 4 [2; 8]</b>	
Złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	Zgon związany z aTTP	0/35 (0%)	2/37 (5%) <sup>b</sup>	0,21 [0,01; 4,25]	-0,05 [-0,14; 0,04]
	Wczesny nawrót/zaostrenie ≤30 dni po zakończeniu PEX	3/36 (8%)	11/39 (28%)	<b>0,30 [0,09; 0,97]</b>	<b>NNT = 6 [3; 33]</b>
	Poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	1/36 (3%)	6/39 (15%)	0,18 [0,02; 1,43]	<b>NNT = 8 [4; 1330]</b>

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies. Dane pochodzą z publikacji Peyvandi 2017 (analiza *post-hoc*).

a) Wartość p raportowana w doniesieniu konferencyjnym Peyvandi 2016c: 0,006. b) Oba zgony miały miejsce w trakcie trwania terapii PLC + SoC.

## F.7. Plazmaferezy

Tabela 97.

Liczba dni stosowania i objętość PEX dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN<sup>a</sup>

Punkt końcowy*	KPL + SoC (N = 36)	PLC + SoC (N = 39)	KPL + SoC vs PLC + SoC MD [95% CI]*	
Liczba dni stosowania PEX: średnia (SD)	W okresie codziennej PEX	5,9 (2,4)	7,9 (6,4) <sup>a</sup>	-2,00 [-4,16; 0,16]
	W całym okresie trwania leczenia badanym lekiem	7,7 (4,7)	11,7 (8,5) <sup>a</sup>	-4,00 [-7,08; -0,92]
	W trakcie FU = 1 mies.	10,2 (6,6)	11,7 (8,5) <sup>a</sup>	-1,50 [-4,93; 1,93]
Objętość PEX [l]: średnia (SD)	W okresie codziennej PEX	19,9 (8,2)	28,3 (21,4)	-8,40 [-15,63; -1,17]
	W całym okresie trwania leczenia badanym lekiem	25,8 (15,6)	41,8 (31,2)	-16,00 [-27,04; -4,96]
	W trakcie FU = 1 mies.	36,0 (25,9)	41,8 (31,2)	-5,80 [-18,74; 7,14]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

\* Obliczenia własne.

a) Analiza *post-hoc*.

## F.8. Hospitalizacje

W badaniu TITAN nie raportowano liczby dni hospitalizacji i dni na oddziale intensywnej terapii.

## F.9. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów

Tabela 98.

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

Marker uszkodzenia narządów	KPL + SoC		PLC + SoC		KPL + SoC vs PLC + SoC	
	N	Mediana (dni) [95% CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95% CI]	Wartość p
LDH	32	3 [3; 4]	32	4 [3; 6]	bd	bd
Troponina T lub I	19	9 [4; 45]	17	27 [19; NR]	bd	bd
Kreatynina	11	4 [3; 6]	15	6 [3; NR]	bd	bd

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies. Analiza post-hoc.

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

## F.10. Ekspozycja na leczenie

Tabela 99.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Kontynuowanie terapii	KPL + SoC	PLC + SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	35/36 (97%)	37/39 (95%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	1/36 (3%) <sup>a</sup>	2/39 (5%) <sup>a</sup>
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	Zgodnie z protokołem	20/36 (56%)
	Po zakończeniu badania przez sponsora <sup>b</sup>	9/36 (25%)
Pacjenci, którzy uczestniczyli w wizytach w trakcie FU	FU = 1 mies.	32/36 (89%)
	FU = 12 mies.	22/36 (61%)

FU – okres obserwacji po zakończeniu leczenia (ang. *follow-up*)

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

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

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

Tabela 100.

Ekspozycja na leczenie dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP – badanie TITAN

Ekspozycja na KPL/PLC	KPL + SoC			PLC + SoC		
	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
Ogółem	35	37,9 (14,99)*	36,0 (3-77)*	37	39,2 (18,61)*	37,0 (2-90)*
W trakcie codziennych PEX	35	6,1 (2,66)*	6,0 (3-16)*	37	8,1 (6,50)*	6,0 (2-36)*
Po zakończeniu codziennych PEX	33	33,8 (11,98)*	30,0 (4-70)*	33	35,0 (13,74)*	30,0 (2-78)*

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

## F.11. Zdarzenia niepożądane

Tabela 101.

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

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
<b>AE ogółem</b>	34/35 (97%)	37/37 (100%)	0,97 [0,90; 1,05]	-0,03 [-0,11; 0,05]	
<b>AE związane z leczeniem lub które mogą mieć związek z leczeniem (<i>related or possibly related to the study drug</i>)</b>	20/35 (57%)	5/37 (14%)	<b>4,23 [1,78; 10,03]</b>	<b>NNH = 2 [1; 4]</b>	
<b>AE podejrzewane o związek z leczeniem (<i>considered to be related to the study drug</i>)</b>	6/35 (17%)	4/37 (11%)	1,59 [0,49; 5,15]	0,06 [-0,10; 0,22]	
<b>AE które mogą mieć związek z leczeniem (<i>possibly related to the study drug</i>)</b>	19/35 (54%)	3/37 (8%)	<b>6,70 [2,17; 20,65]</b>	<b>NNH = 2 [1; 3]</b>	
<b>AE związane z krwawieniem</b>	19/35 (54%) <sup>a</sup>	14/37 (38%) <sup>a</sup>	1,43 [0,86; 2,40]	0,16 [-0,06; 0,39]	
<b>AE związane z odpowiedzią immunologiczną</b>	17/35 (49%)	12/37 (32%)	1,50 [0,84; 2,67]	0,16 [-0,06; 0,39]	
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	4/35 (11%)	2/37 (5%)	2,11 [0,41; 10,83]	0,06 [-0,07; 0,19]	
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	3/35 (9%)	4/37 (11%)	0,79 [0,19; 3,29]	-0,02 [-0,16; 0,11]	
<b>SAE ogółem</b>	<b>Bez aTTP<sup>b</sup></b>	13/35 (37%)	12/37 (32%)	1,15 [0,61; 2,16]	0,05 [-0,17; 0,27]
	<b>Z aTTP</b>	20/35 (57%) <sup>*</sup>	19/37 (51%) <sup>*</sup>	1,11 [0,73; 1,70]	0,06 [-0,17; 0,29]
<b>SAE związane z krwawieniem</b>	2/35 (6%) <sup>c</sup>	2/37 (5%) <sup>c</sup>	1,06 [0,16; 7,10]	0,003 [-0,10; 0,11]	
<b>SAE związane z lekiem (<i>drug-related</i>)</b>	7/35 (20%)	0/37 (0%)	15,83 [0,94; 267,28]	<b>NNH = 5 [2; 16]</b>	
<b>Zgony</b>	0/35 (0%)	2/37 (5%) <sup>d</sup>	0,21 [0,01; 4,25]	-0,05 [-0,14; 0,04]	

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

<sup>\*</sup> Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

a) U większości pacjentów występowały AE o łagodnej (83%) lub umiarkowanej (14%) ciężkości. Tylko 3 AE zostały zakwalifikowane jako ciężkie (3%).

b) Z wyjątkiem SAE, które stanowiły punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności (nawrót aTTP, tj. wystąpienie ponownego epizodu aTTP).

c) W ramieniu KPL + SoC: krwotok podpajęczynówkowy, krwotok do siatkówki, obfite krwawienia miesiączkowe; w ramieniu PLC + SoC: krwotok mózgowy, krwiomocz.

d) Przyczyną zgonów była: ciężka, oporna aTTP (1 pacjent) oraz krwotok mózgowy (1 pacjent). Oba zgony zostały uznane za związane z aTTP i miały miejsce w trakcie trwania leczenia.

Tabela 102.

Poszczególne zdarzenia niepożądane (AE)<sup>\*</sup> raportowane dla ≥5 pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Anemia<sup>a</sup></b>	3/35 (9%)	8/37 (22%)	0,40 [0,11; 1,38]	-0,13 [-0,29; 0,03]
<b>Zaburzenia serca</b>	9/35 (26%)	8/37 (22%)	1,19 [0,52; 2,73]	0,04 [-0,16; 0,24]
<b>Zaburzenia wzroku/oka</b>	7/35 (20%)	5/37 (14%)	1,48 [0,52; 4,23]	0,06 [-0,11; 0,24]
<b>Nudności</b>	10/35 (29%)	11/37 (30%)	0,96 [0,47; 1,98]	-0,01 [-0,22; 0,20]
<b>Wymioty</b>	7/35 (20%)	8/37 (22%)	0,93 [0,37; 2,28]	-0,02 [-0,20; 0,17]
<b>Biegunka</b>	6/35 (17%)	3/37 (8%)	2,11 [0,57; 7,81]	0,09 [-0,06; 0,24]
<b>Zaparcie</b>	7/35 (20%)	10/37 (27%)	0,74 [0,32; 1,73]	-0,07 [-0,27; 0,12]



Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Krwawienie z dziąseł	5/35 (14%)	2/37 (5%)	2,64 [0,55; 12,75]	0,09 [-0,05; 0,23]
Ból brzucha	2/35 (6%)	5/37 (14%)	0,42 [0,09; 2,04]	-0,08 [-0,21; 0,06]
Zmęczenie	6/35 (17%)	5/37 (14%)	1,27 [0,43; 3,78]	0,04 [-0,13; 0,20]
Gorączka	6/35 (17%)	6/37 (16%)	1,06 [0,38; 2,97]	0,01 [-0,16; 0,18]
Astenia	1/35 (3%)	6/37 (16%)	0,18 [0,02; 1,39]	<b>NNT = 8 [4; 382]</b>
Zakażenie dróg moczowych	5/35 (14%)	0/37 (0%)	11,61 [0,67; 202,53]	<b>NNH = 7 [3; 50]</b>
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	7/35 (20%)	7/37 (19%)	1,06 [0,41; 2,71]	0,01 [-0,17; 0,19]
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	11/35 (31%)	14/37 (38%)	0,83 [0,44; 1,58]	-0,06 [-0,28; 0,16]
Hipokalemia	9/35 (26%)	8/37 (22%)	1,19 [0,52; 2,73]	0,04 [-0,16; 0,24]
Hiperglikemia	2/35 (6%)	5/37 (14%)	0,42 [0,09; 2,04]	-0,08 [-0,21; 0,06]
Ból mięśni	7/35 (20%)	1/37 (3%)	7,40 [0,96; 57,12]	<b>NNH = 5 [3; 32]</b>
Ból kończyn	5/35 (14%)	8/37 (22%)	0,66 [0,24; 1,83]	-0,07 [-0,25; 0,10]
Skurcze mięśni	4/35 (11%)	5/37 (14%)	0,85 [0,25; 2,90]	-0,02 [-0,17; 0,13]
Ból stawów	3/35 (9%)	8/37 (22%)	0,40 [0,11; 1,38]	-0,13 [-0,29; 0,03]
Ból głowy	12/35 (34%)	10/37 (27%)	1,27 [0,63; 2,56]	0,07 [-0,14; 0,29]
Parestezje	8/35 (23%)	8/37 (22%)	1,06 [0,45; 2,51]	0,01 [-0,18; 0,20]
Zawroty głowy	8/35 (23%)	3/37 (8%)	2,82 [0,81; 9,78]	0,15 [-0,02; 0,31]
Bezsenna	5/35 (14%)	5/37 (14%)	1,06 [0,33; 3,34]	0,01 [-0,15; 0,17]
Niepokój	4/35 (11%)	5/37 (14%)	0,85 [0,25; 2,90]	-0,02 [-0,17; 0,13]
Pobudzenie	3/35 (9%)	5/37 (14%)	0,63 [0,16; 2,46]	-0,05 [-0,19; 0,09]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5/35 (14%)	3/37 (8%)	1,76 [0,45; 6,83]	0,06 [-0,08; 0,21]
Krwawienie z nosa	11/35 (31%)	4/37 (11%)	<b>2,91 [1,02; 8,28]</b>	<b>NNH = 4 [2; 44]</b>
Duszność	5/35 (14%)	4/37 (11%)	1,32 [0,39; 4,52]	0,03 [-0,12; 0,19]
Kaszel	5/35 (14%)	2/37 (5%)	2,64 [0,55; 12,75]	0,09 [-0,05; 0,23]
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	15/35 (43%)	9/37 (24%)	1,76 [0,89; 3,50]	0,19 [-0,03; 0,40]
Nadciśnienie	5/35 (14%)	6/37 (16%)	0,88 [0,30; 2,63]	-0,02 [-0,19; 0,15]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

a) Obejmuje: nawrót anemii, zaostrzenie anemii.

Tabela 103.

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)\* dla porównania KPL + SoC vs PLC + SoC – badanie TITAN

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
aTTP <sup>a</sup>	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Anemia	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Migotanie przedsionków	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Trzepotanie przedsionków	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Krwotok do siatkówki	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Ból brzucha ogółem	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Ból brzucha w górnej części	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zaburzenia połykania	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Nudności	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Wymioty	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Infekcja bakteryjna	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Ropień mięśnia	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Posocznica	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Zakażenie dróg moczowych	1/35 (1%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Posocznica związana z urządzeniem	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Urazy ze złamaniem	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zwiększenie stężenia aminotransferaz	2/35 (6%)	0/37 (0%)	5,28 [0,26; 106,21]	0,06 [-0,04; 0,15]
Test na przeciwciała	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Skurcze mięśni	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Ból w kończynach	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zawroty głowy	2/35 (6%)	0/37 (0%)	5,28 [0,26; 106,21]	0,06 [-0,04; 0,15]
Ból głowy	1/35 (3%)	1/37 (3%)	1,06 [0,07; 16,26]	0,002 [-0,07; 0,08]
Przemijający atak niedokrwienny	1/35 (3%)	1/37 (3%)	1,06 [0,07; 16,26]	0,002 [-0,07; 0,08]
Zaburzenia mowy	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Parestezje	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Krwotok podpajęczynówkowy	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Krwotok mózgowy	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Niedowład twarzy	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zmiany statusu mentalnego	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Zaburzenia psychiczne indukowane substancją	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Krwimocznica	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Obfite krwawienia miesiączkowe	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
Zapalenie gruczołu krokowego	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]
Zator tętnicy płucnej	1/35 (3%)	1/37 (3%)	1,06 [0,07; 16,26]	0,002 [-0,07; 0,08]

Punkt końcowy	KPL + SoC	PLC + SoC	KPL + SoC vs PLC + SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Duszność</b>	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
<b>Alergiczne zapalenie skóry</b>	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
<b>Nadmierna potliwość</b>	1/35 (3%)	0/37 (0%)	3,17 [0,13; 75,24]	0,03 [-0,05; 0,11]
<b>Zakrzepica żył głębokich</b>	0/35 (0%)	1/37 (3%)	0,35 [0,01; 8,36]	-0,03 [-0,10; 0,05]

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. *follow-up*) wynosił 12 mies.

\* Z wyjątkiem SAE, które stanowiły punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności (nawrót aTTP, tj. wystąpienie ponownego epizodu aTTP).

a) Wystąpienie poważnej (*severe*) opornej aTTP.

# Aneks G. Wyniki badania jednoramiennego Miyakawa 2023

## G.1. Czas do normalizacji liczby płytek krwi

Tabela 104.

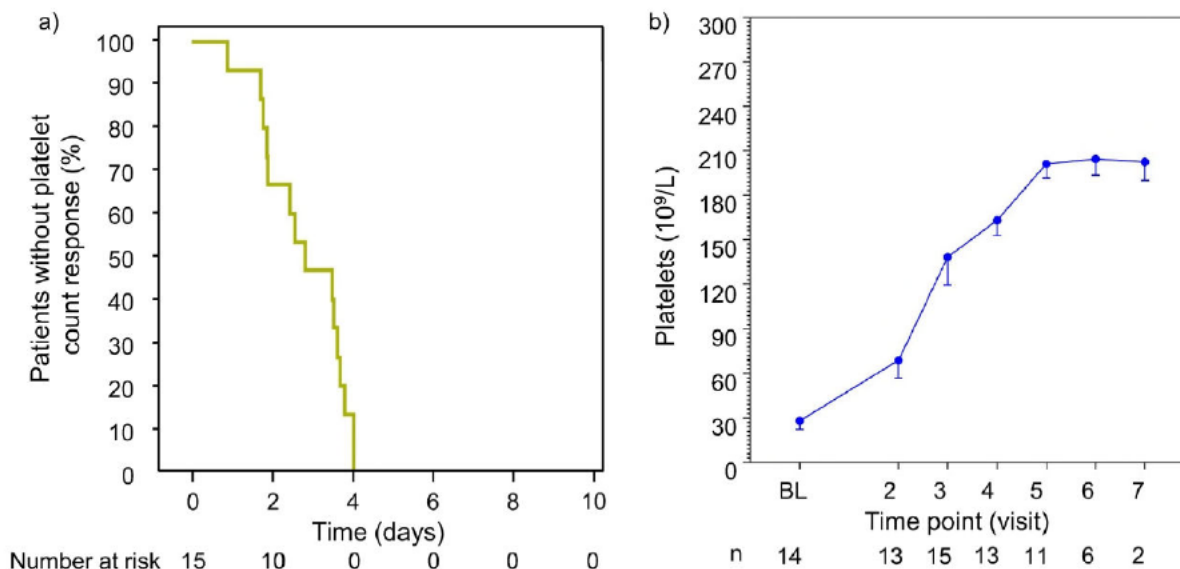
Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Punkt końcowy	N	KPL + SoC
<b>Populacja mITT</b>		
		25. percentyl
		2,42 [0,88; 2,79]
Czas do uzyskania odpowiedzi <sup>a</sup> (dni [95% CI])	21	50. percentyl (mediana)
		3,49 [2,42; 3,98]
		75. percentyl
		3,98 [3,59; NC]
<b>Populacja PP</b>		
		25. percentyl
		2,79 [1,76; 3,59]
Czas do uzyskania odpowiedzi <sup>a</sup> (dni [95% CI])	15	50. percentyl (mediana)
		1,85 [0,88; 2,54]
		75. percentyl
		3,65 [2,79; 3,98]

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69). NC – (ang. *not calculated*) nie obliczonoa) Normalizacja liczby płytek krwi >150 000/mm<sup>3</sup> utrzymująca się w czasie 5 dni po zakończeniu PEX.

Rysunek 16.

Czas do uzyskania odpowiedzi po rozpoczęciu leczenia KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023



## G.2. Immunogenność

Tabela 105.  
Immunogenność dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Przeciwciała indukowane przez lek ( <i>drug induced antibodies</i> )	KPL + SoC
	n/N (%)
Przeciwciała przeciw KPL	3/21 (14%)

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

## G.3. Przebieg epizodu aTTP

Tabela 106.  
Przebieg epizodu aTTP dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Punkt końcowy	n/N (%)
<b>Populacja mITT</b>	
Nawrót aTTP <sup>a</sup>	1/21 (5%)
<b>Populacja PP</b>	
Nawrót aTTP <sup>a</sup> (I <sup>o</sup> punkt końcowy)	1/15 (7%)

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

a) w okresie trwania badania (podczas okresu interwencji oraz obserwacji ang. *follow-up*)

## G.4. Zgony

Tabela 107.  
Zgony dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Punkt końcowy	n/N (%)
Zgon związany z TTP	0/21 (0%)

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

## G.5. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Tabela 108.  
Poważne (*major*) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Punkt końcowy	n/N (%)
≥1 zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	2/21 (10%) <sup>a</sup>

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

a) 1 pacjent – zakrzepica żył głębokich, 1 pacjent – zdarzenie mózgowo-naczyniowe.

## G.6. Złożony punkt końcowy

Tabela 109.

Złożony punkt końcowy dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Punkt końcowy	n/N (%)
Złożony punkt końcowy: zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	3/21 (14%)

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

## G.7. Plazmaferezy

Tabela 110.

Liczba dni stosowania i objętość PEX dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Punkt końcowy	KPL + SoC	
	N	Mediana (zakres)
Liczba dni stosowania PEX do czasu remisji	15	5,0 dni (3–7)
Objętość PEX do czasu remisji [l]	15	24,6 (13,4–50,0)

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

## G.8. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów

Tabela 111.

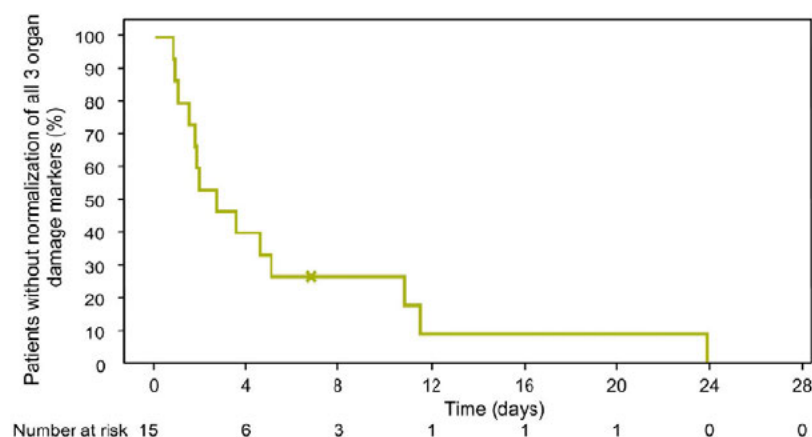
Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Marker uszkodzenia narządów	KPL + SoC	
	N	Mediana (dni) [95% CI]
<b>Populacja mITT</b>		
LDH, troponina sercowa I oraz kreatynina	21	3,57 [1,77; 10,78]
LDH	bd	bd
Troponina sercowa I	bd	bd
Kreatynina	bd	bd
<b>Populacja PP</b>		
LDH, troponina sercowa I oraz kreatynina	15	2,65 [0,98; 4,98]
LDH	13	1,88 [0,87; 4,48]
Troponina sercowa I	8	2,26 [1,48; 11,40]
Kreatynina	6	1,88 [0,49; 4,40]

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69). LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)

Rysunek 17.

Czas do normalizacji wszystkich 3 markerów do oceny pod kątem uszkodzenia narządów w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023



## G.9. Funkcje poznawcze

Tabela 112.

Zmiana w ocenie obecności objawów neurologicznych dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

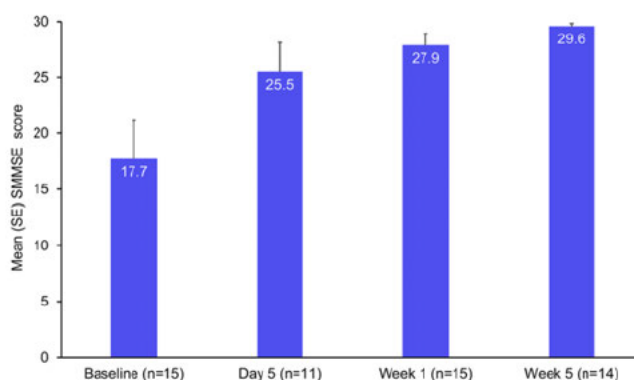
Punkt końcowy	KPL + SoC	
	N	Średnia (zakres)
Wartość początkowa	15	17,7 (0–30)
5. dzień	11	25,5 (0–30)
1. tydzień	15	27,9 (16–30)
5. tydzień	14	29,6 (27–30)
Ostatni dzień FU	bd	29,9 (29–30)

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

SMMSE – standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego (ang. *Standardized Mini-Mental State Examination*), wynik w skali 0–30, wyższy wynik odzwierciedla lepszy stan (norma: 26–30; łagodne zaburzenia poznawcze: 20–25; umiarkowane zaburzenia poznawcze: 10–20; poważne zaburzenia poznawcze: 0–9; pacjent nieprzytomny: 0).

Rysunek 18.

Zmiana w skali SMMSE oceniana w ramach badania Miyakawa 2023



## G.10. Hospitalizacje

Tabela 113.

Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Punkt końcowy	KPL + SoC	
	n/N (%)	Mediana (zakres)
Liczba dni hospitalizacji	15/15 (100%)	37 dni (10–56)
Liczba dni na oddziale intensywnej terapii	7/15 (47%)	5 dni (2–8)

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

## G.11. Zdarzenia niepożądane

Tabela 114.

Zdarzenia niepożądane (AE) dla KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Punkt końcowy	n/N (%)	
	<b>ogółem</b>	21/21 (100%)
AE	związane z leczeniem	12/21 (57%)
	prowadzące do przerwania leczenia	5/21 (24%)
	prowadzące do zaprzestania leczenia	2/21 (10%)
	związane z krwawieniem (bez TTP)	7/21 (33%)
SAE	ogółem	5/21 (24%)
	związane z leczeniem	1/21 (5%)
Zgony	ogółem	0/21 (0%) <sup>a</sup>

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

a) 1 zgon spowodowany krwawieniem żołądkowo-jelitowym niezwiązany z przyjmowaniem KPL, natomiast związany z leczeniem GKS, wystąpił 33 dni po zakończeniu leczenia KPL (tj. po zakończonym okresie obserwacji w ramach badania). W dobie 16. pacjent rozwinął zapalenie pęcherzyka żółciowego, które wymagało interwencji chirurgicznej, a w dobie 25. u pacjenta wystąpiło krwawienie w pęcherzykach płucnych.

Tabela 115.

Poszczególne zdarzenia niepożądane (AE) raportowane dla ≥5% pacjentów leczonych KPL + SoC z powodu epizodu aTTP w badaniu Miyakawa 2023

Punkt końcowy	n/N (%)	
Zaparcia	9/21 (43%)	
Bezsenna	6/21 (29%)	
Reakcja alergiczna związana z zabiegiem PEX	4/21 (19%)	
Hipokaliemia	4/21 (19%)	
Pokrzywka	4/21 (19%)	
Reakcje nadwrażliwości	ogółem	12/21 (57%)
	związane z leczeniem (w miejscu wkłucia)	1/21 (5%)
Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT)	2/21 (10%)	
Krwawienie z nosa	2/21 (10%)	



<b>Punkt końcowy</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Krwawienie żołądkowo-jelitowe</b>	2/21 (10%)
<b>Krwawienie w pęcherzykach płucnych</b>	1/21 (5%)
<b>Stłuczenia</b>	1/21 (5%)
<b>Krwawienie z rany</b>	1/21 (5%)
<b>Wylewy podskórne</b>	1/21 (5%)
<b>Plamica</b>	1/21 (5%)
<b>Krwawienie w miejscu wkłucia</b>	1/21 (5%)

Badanie Miyakawa 2023. Mediana okresu interwencji (zakres): 35 dni (7–69).

# Aneks H. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

## H.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 116.  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 17.12.2023\*) [133]

Zdarzenia niepożądane	Kaplacyzumab	Metyloprednizolon	Prednizon
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	555	29 513	55 079

\*Sprawdzano 18 grudnia 2023 roku.

## H.2. Raporty WHO / Vigibase

Tabela 117.  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 17.12.2023\*) [135]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	Kaplacyzumab	Metyloprednizolon	Prednizon
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2013	1969	1968
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	130	3 339	9 470
Zaburzenia serca	43	3 238	5 022
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	190	669
Zaburzenia słuchu i błędnika	4	496	800
Zaburzenia endokrynologiczne	4	875	1 995
Zaburzenia wzroku/oka	20	2 044	3 713
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	177	10 242	15 939
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	426	15 865	30 222
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	13	1 808	2 512
Zaburzenia układu immunologicznego	30	4 345	5 012
Infekcje i infestacje	84	9 561	23 751
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	447	6 441	12 973
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	373	6 665	13 416
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	25	5 595	8 651
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	80	4 593	11 609
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4	1 276	6 633
Zaburzenia układu nerwowego	156	10 013	11 755
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	8	438	1 042

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	Kaplacyzumab	Metyloprednizolon	Prednizon
Problemy z produktem	16	393	645
Zaburzenia psychiczne	80	4 945	7 527
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	30	2 232	4 624
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	57	429	741
Zaburzenia układu oddechowego	166	5 550	10 552
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	116	10 086	9 554
Okoliczności społeczne	6	220	817
Procedury chirurgiczne i medyczne	69	320	1 661
Zaburzenia naczyniowe	110	4 755	5 867

\*Sprawdzano 18 grudnia 2023 roku.

# Aneks I. Formularz do oceny wiarygodności RCT (narzędzie Cochrane)

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:</b>		

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

# Aneks J. Formularz do oceny wiarygodności badań nierandomizowanych (skala NICE)

Tabela 118.  
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?	
<b>Suma punktów (maksymalnie 8 pkt)</b>	