

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



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

Wersja 4.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 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

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy.....	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja.....	10
2.2. Klasyfikacja.....	11
2.3. Epidemiologia aTTP	12
2.3.1. Dane światowe.....	13
2.3.2. Dane polskie	15
2.3.3. Wiek pacjentów z aTTP	20
2.3.4. Obciążenie społeczno-ekonomiczne.....	20
2.4. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka.....	21
2.5. Rozpoznanie i badania diagnostyczne	22
2.5.1. Diagnostyka różnicowa	22
2.5.2. Potwierdzenie diagnozy aTTP	26
2.6. Obraz kliniczny i przebieg choroby	31
2.7. Rokowanie i ryzyko nawrotu.....	32
2.7.1. Rokowanie pacjenta w trakcie epizodu aTTP	32
2.7.2. Rokowanie pacjenta po zakończonym epizodzie aTTP	32
2.7.3. Ryzyko nawrotu aTTP.....	37
2.7.4. Ryzyko nawrotu aTTP.....	37
2.8. Metody leczenia.....	38
2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	41
2.9.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	41
2.9.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe.....	45
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	47
4. FINANSOWANIE TERAPII.....	53
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	53
4.2. Rekomendacje agencji HTA	56
4.3. Proponowany program lekowy	58
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	61
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	63
6.1. Populacja.....	63

6.2.	Interwencja	64
6.3.	Komparatory	65
6.4.	Punkty końcowe	67
6.5.	Metodyka badań	67
7.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	68
7.1.	Kaplacyzumab	68
7.2.	Plazmafereza	70
7.3.	Leczenie immunosupresyjne	71
7.3.1.	Metyloprednizolon	71
7.3.2.	Prednizon	75
7.3.3.	Azatiopryna	79
7.3.4.	Cyklosporyna	82
7.3.5.	Cyklofosfamid	86
7.3.6.	Mykofenolan mofetylu	89
7.3.7.	Rytuksymab	92
7.3.8.	Winkrystyna	98
8.	BIBLIOGRAFIA	102
9.	SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	109
ANEKS A.	SKALE SŁUŻĄCE DO OCENY FUNKCJI POZNAWCZYCH	112
A.1.	SMMSE	112

Indeks skrótów

aHUS	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (<i>Atypical hemolytic-uremic syndrome</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aTTP	Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
cTTP	Wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura</i>)
EHEC	Enterokrwtoczny szczep <i>Escherichia coli</i> (<i>Enterohemorrhagic Escherichia coli</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FU	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (<i>Follow-up</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HUS	Zespół hemolityczno-mocznicowy (<i>Hemolytic-uremic syndrome</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ISTH	Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KPL	Kaplacyzumab
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (<i>Lactate dehydrogenase</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA

(*National Institute for Health and Clinical Excellence*)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PEX	Transfuzja osocza, plazmafereza (<i>Plasma exchange</i>)
PLC	Placebo
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SoC	Standardowa terapia (<i>Standard of Care</i>)
SPL	Splenektomia
STEC-HUS	Zespół hemolityczno-mocznicowy związany z zakażeniem szczepami <i>Escherichia coli</i> wytwarzającymi Shiga-toksynę (<i>Shiga toxin-producing Escherichia coli hemolytic-uremic syndrome</i>)
TMA	Mikroangiopatie zakrzepowe (<i>Thrombotic microangiopathy</i>)
TTP	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (<i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>)
ULvWF	Duże multimery czynnika von Willebranda (<i>Ultra large von Willebrand factor multimers</i>)
vWF	Czynnik von Willebranda (<i>Von Willebrand factor</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie kaplacyzumabu (Cabliwi®, KPL) dodanego do terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) stosowanych u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego kaplacyzumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania kaplacyzumabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać kaplacyzumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

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 w obrębie układu nerwowego, krążenia oraz pokarmowego. Epizod aTTP może stanowić zagrożenie życia, w szczególności jeśli dojdzie do uszkodzeń mózgu, serca lub nerek.

Przyczyną aTTP jest obecność przeciwciał anti-ADAMTS13, które powodują obniżenie poziomu aktywności ADAMTS13 prowadząc do nadmiernego i niekontrolowanego formowania się zakrzepów, a w konsekwencji niedokrwiennego uszkodzenia narządów, dysfunkcji narządów (serca, mózgu, nerek), poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub przedwczesnego zgonu. Niedokrwienie narządów w trakcie epizodu aTTP może prowadzić do ich długotrwałych lub permanentnych uszkodzeń. Charakterystyczna dla epizodu aTTP hemoliza, trombocytopenia oraz zakrzepica mikronacyniowa mogą być przyczyną uszkodzeń narządów, a w efekcie powodować wystąpienie np. ostrej niewydolności nerek, udaru mózgu, drgawek, zawału mięśnia sercowego lub zgonu. Większość spośród

długoterminowych konsekwencji epizodu aTTP spowodowana uszkodzeniem ww. narządów, takie jak ból głowy, zaburzenia neurokognitywne, depresja oraz nadciśnienie tętnicze prowadzą do obniżenia jakości życia poniżej optymalnego poziomu, a także potencjalnie skracają długość życia. Choroba pojawia się ponadto najczęściej u osób młodych bądź będących w średnim wieku (30–50 lat) [1–4].

Nieleczony epizod aTTP prawie zawsze prowadzi do zgonu pacjenta (nawet do 90% przypadków), a każde opóźnienie leczenia znacznie pogarsza rokowanie. W przypadku 10–42% leczonych pacjentów w trakcie terapii obserwuje się oporność na leczenie, natomiast kolejny epizod aTTP pojawia się u 20-50% pacjentów w okresie całego życia [1–4].

Zmianą wpływającą na rokowanie pacjentów z epizodami 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 lub rytuksymabem), która stanowi aktualnie standard leczenia. Jednakże aktualnie stosowane leczenie nie wykazuje natychmiastowego efektu, narażając pacjentów na ryzyko wystąpienia powikłań zdarzeń zakrzepowych w trakcie ostrej fazy epizodu aTTP. Zabieg PEX jest ponadto procedurą czasochłonną, wymagającą hospitalizacji pacjenta i stanowiącą znaczne obciążenie dla organizmu. Co więcej, 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 czas trwania całej terapii epizodu wynosi od kilku dni do nawet kilku tygodni. Śmiertelność z powodu epizodu aTTP po wprowadzeniu plazmaferez spadła z 90% (nieleczony epizod) do około 10–20% [4–6].

W związku z faktem, że aTTP jest schorzeniem zagrażającym życiu, związanym z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w przebiegu którego stosunkowo często pojawia się oporność na leczenie, konieczne jest poszukiwanie nowych, skutecznych i co najistotniejsze szybko działających metod leczenia. Aktualnie stosowane leczenie, tj. PEX oraz immunosupresja wymagają zazwyczaj długiej hospitalizacji, a opanowanie choroby trwa od kilku dni do kilku tygodni, w trakcie których pacjent jest narażony na wystąpienie wczesnego nawrotu/zaostżenia. Kluczowym celem w leczeniu epizodu aTTP jest szybkie opanowanie zakrzepicy mikronaczyniowej, powodującej niedokrwienie tkanek, która może prowadzić do dysfunkcji narządów, epizodów ostrego niedokrwienia, długotrwałej niesprawności lub zgonu. Znaczna część pacjentów doświadcza wczesnych nawrotów/zaostżeń, które ponownie narażają te osoby na wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznych terapii, które pozwalają na szybkie opanowanie choroby.

Pierwszą i aktualnie jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną do leczenia epizodu aTTP, rekomendowaną do stosowania przez podręczniki medyczne (Interna Szczeklika 2022) oraz 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 [7–10]**. Kompleksowe postępowanie terapeutyczne w trakcie epizodu aTTP – ze względu na różne cele i mechanizmy działania poszczególnych leków i procedur – powinno obejmować łączne zastosowanie wymiany osocza, terapii immunosupresyjnej oraz kaplacyzumabu.

Najważniejsze informacje dotyczące działania kaplacyzumabu w terapii aTTP [7–9]

Kaplacyzumab stanowi ważny element terapii standardowej (PEX+immunosupresja) w leczeniu dorosłych pacjentów z epizodem aTTP

Kaplacyzumab uniemożliwia charakterystyczne w aTTP wiązanie się wielkich multimerów czynnika von Willebranda (ULvWF, ang. ultra large von Willebrand factor multimers) z płytkami krwi, które w konsekwencji tworzą niebezpieczne zakrzepy

Dzięki temu kaplacyzumab pozwala na **skrócenie** czasu trwania epizodu aTTP, w trakcie którego pacjent jest narażony na pojawienie się poważnych konsekwencji zdrowotnych

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (aTTP, ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*), choroba rzadka, skaza krwotoczna przypisana do obejmującego kilka jednostek chorobowych kodu ICD-10: M31.1¹, należąca do **mikroangiopatii zakrzepowych** (TMA, ang. *thrombotic microangiopathy*).

Jest to choroba spowodowana obecnością przeciwciał przeciwko osoczowej metaloproteinazie ADAMTS13 (anty-ADAMTS13). Obecność tych przeciwciał powoduje, że pojawia się niedobór osoczowej metaloproteinazy ADAMTS13 (aktywność w osoczu <10%), której rolą jest rozkład ultra dużych multimerów czynnika von Willebranda (ULvWF, ang. *ultra large von Willebrand factor multimers*). Aktywność ADAMTS13 w przypadku aTTP jest znacznie obniżona, na poziomie mniejszym niż 10%, co prowadzi do wiązania się ULvWF z płytkami krwi i formowania zakrzepów [11].

Rysunek 1.
Triada objawów w epizodzie aTTP [5]



Charakterystyczną cechą TTP, w tym aTTP, jest występowanie triady objawów (Rysunek 1), do których należą:

- małopłytkowość, spowodowana uwęzieniem płytek krwi w mikrozakrzepach,
- niedokrwistość, spowodowana mechanicznym uszkodzeniem erytrocytów (schistocyty) przeciskających się przez naczynia krwionośne wypełnione zakrzepami,
- niedokrwienie narządów, spowodowane blokowaniem przepływu krwi [1, 5].

W literaturze dla aTTP stosowane jest też zamiennie określenie **immunologiczna zakrzepowa plamica małopłytkowa** (iTTP, ang. *immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura*), co jest związane z immunologicznym podłożem aTTP, w której obecne są przeciwciała anty-ADAMTS13 [5].

¹Kod ICD-10: M31.1 obejmuje TMA, do których należą: zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP), zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS), TMA spowodowana przez leki.

2.2. Klasyfikacja

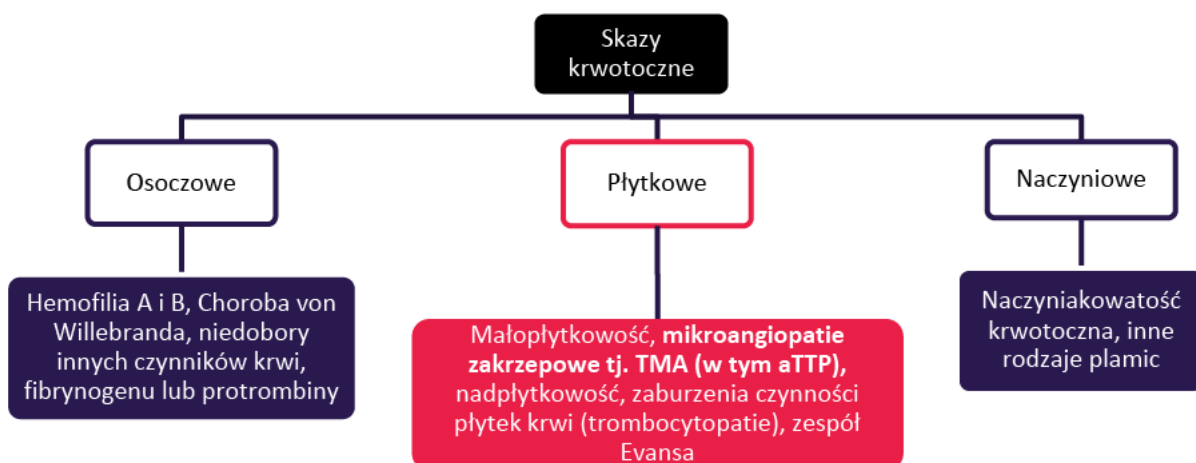
Skazy krwotoczne stanowią grupę jednostek chorobowych, których przyczyną jest nieprawidłowa liczba płytek krwi (małopłytkowość, rzadziej nadpłytkowość) lub zaburzenie ich czynności (Rysunek 2). Jednym z podtypów małopłytkowości są mikroangiopatie zakrzepowe (**TMA**), których charakterystyczną cechą jest powstawanie mikrozakrzepów w małych naczyniach krwionośnych. Do grupy chorób określanych jako mikroangiopatie zakrzepowe zaliczana jest m.in. **zakrzepowa plamica małopłytkowa** (TTP, ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*; zespół Moschcowitza; Rysunek 3), która stanowi około 41% przypadków TMA (przypisanych do kodu ICD-10: M31.1) [12–14].

TTP może mieć postać nabytą lub wrodzoną, jednak zdecydowana większość (około 97%) przypadków TTP dotyczy postaci nabytej. Obie postaci różnią się mechanizmem, który prowadzi do znacznego obniżenia poziomu aktywności ADAMTS13:

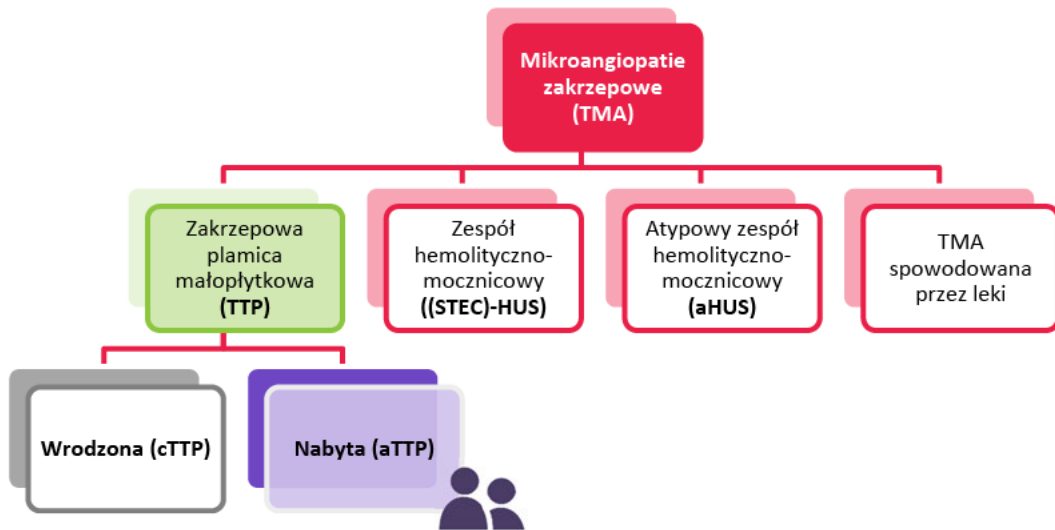
- **postać nabyta (aTTP)** spowodowana jest obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko ADAMTS13,
- **postać wrodzona (cTTP, ang. congenital thrombotic thrombocytopenic purpura)** spowodowana jest mutacją w genie kodującym ADAMTS13, przy braku obecności przeciwciał skierowanych przeciwko ADAMTS13 (Rysunek 4) [5, 15, 16].

Nabyta postać TTP (tj. aTTP) dotyczy przede wszystkim dorosłych pacjentów. Wśród dzieci i młodzieży wstępuje stosunkowo rzadko. Z tego względu dane dotyczące problemu zdrowotnego analizowanej jednostki chorobowej w populacji pacjentów poniżej 18 lat są ograniczone [17].

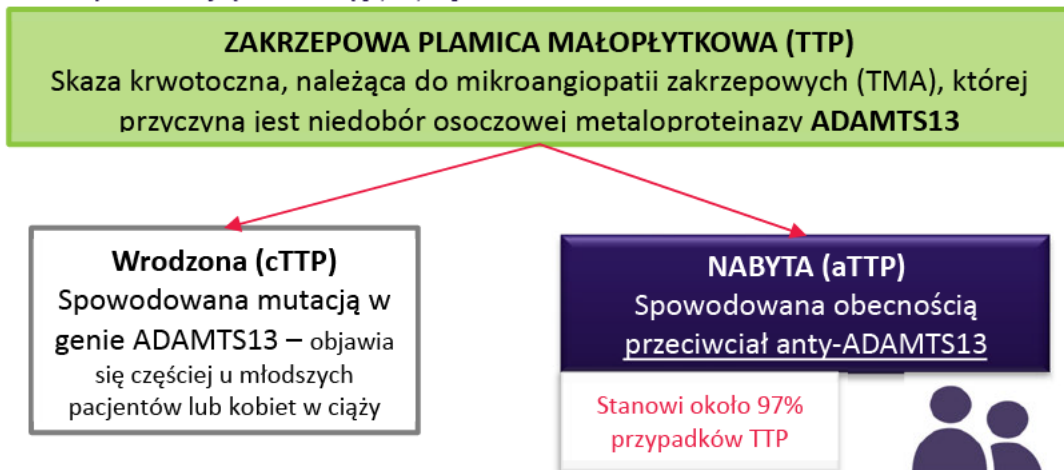
Rysunek 2.
Podział skaz krwotocznych wraz z przykładowymi schorzeniami [12]



Rysunek 3.
Podział pierwotnych mikroangiopatii zakrzepowych (TMA) [13]



Rysunek 4.
Podział TTP na postać nabytą i wrodzoną [5, 15, 16]



aTTP – nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*); cTTP – wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*)

2.3. Epidemiologia aTTP

Dostępność danych dotyczących epidemiologii aTTP na świecie i w Polsce jest istotnie ograniczona. Poniżej zaprezentowano dane odnalezione w ramach przeszukania literatury, uzyskane ze statystyk JGP oraz z zasobów NFZ.

2.3.1. Dane światowe

CHOROBOWOŚĆ

Dane zgromadzone w latach 1999–2013 we francuskim rejestrze pacjentów z mikroangiopatiami zakrzepowymi [18] wskazują, że chorobowość TTP wśród dorosłych osiąga wartość 13 przypadków na 1 mln dorosłych z populacji ogólnej. Parametr ten określa liczbę osób w danym roku, u których wystąpił epizod TTP (w tym roku lub w latach wcześniejszych). Na podstawie danych z ww. rejestru przyjęto, że pacjenci z aTTP (tj. postacią autoimmunologiczną choroby lub nabytą o nieznanym przyczynie) stanowią około 97% spośród pacjentów z TTP. W związku z powyższym chorobowość aTTP wśród dorosłych oszacowano na 12,6 przypadku na 1 mln osób. Nie odnaleziono danych odnośnie do chorobowości aTTP w populacji dzieci i młodzieży. Podsumowanie wskaźników chorobowości dla aTTP przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Częstość występowania aTTP w populacji dorosłych

Badanie	Kraj	Okres badania	Chorobowość TTP	% aTTP wśród TTP	Chorobowość aTTP wśród dorosłych
Mariotte 2016 [18]	Francja	1999–2013	0,0013%	97,28%	0,00126%

ZAPADALNOŚĆ

Dane dotyczące zapadalności na aTTP odnaleziono w dwóch rejestrach: rejestr USA (publikacja Adeyemi 2022 [19] opisująca zapadalność na aTTP w USA w latach 2015-2019) oraz rejestr hiszpański (publikacje Pascual-Izquierdo 2021 [20] i Mingot-Castellano 2023 [21]) wskazujące na zapadalność na aTTP w Hiszpanii wyznaczoną na podstawie danych z lat 2015–2017. Dodatkowo odnaleziono również dane z publikacji Mancini 2022 [22], w której opisano wyniki 100 kolejnych pacjentów z ostrym epizodem TMA potrzebujących plazmaferezy (dane włoskie).

Tabela 2.
Zapadalność na aTTP na podstawie danych zagranicznych

Publikacja	Kraj	Opis	Współczynnik zapadalności na 1 mln osób
Adeyemi 2022 [19]	USA	aTTP, rejestracja w bazie	3,43
		aTTP, dowolny epizod	1,81
Pascual-Izquierdo 2021 [20], Mingot-Castellano 2023 [21]	Hiszpania	aTTP, ogółem epizody	3,93
		aTTP, pierwsze epizody	2,67
		aTTP, kolejne epizody	1,26
Mancini 2022 [22]	Włochy	aTTP, dowolny epizod	2,34

ŚMIERTELNOŚĆ

Dane dotyczące śmiertelności pacjentów z aTTP są ograniczone, dlatego analizowano także dane dotyczące śmiertelności u pacjentów z TTP.

Dane zebrane w ramach bazy danych HIRD (ang. *The HealthCore Integrated Research Database*) posłużyły do identyfikacji osób z idiopatyczną TTP² w dużej grupie osób ubezpieczonych w USA. Zgromadzone informacje wskazują, że roczna śmiertelność pacjentów z idiopatyczną TTP wynosi 9,9% [23]. Dane zgromadzone w rejestrze *Harvard Research Collaborative* obejmującym 3 szpitale w USA wskazały roczną śmiertelność pacjentów z TTP z ciężkim niedoborem ADAMTS13 na poziomie 7% [24]. Z kolei dane z włoskiego rejestru *Milan TTP Registry*, w którym w latach 2002-2015 gromadzono dane dotyczące ostrych epizodów aTTP, wskazują na śmiertelność związaną z leczonym aTTP na poziomie 5% [25], a dane z rejestru brytyjskiego, w którym dane gromadzono w latach 2009-2016, na poziomie 10,3% [26]. Najwyższą śmiertelność odnotowano w badaniu Page 2017 opartym na danych zebranych w amerykańskim rejestrze *Oklahoma TTP-HUS Registry*. Z informacji zawartych w publikacji wynika, że śmiertelność wśród pacjentów, u których wystąpił epizod aTTP (w tym pacjentów nieleczonych oraz przed zakończeniem pierwszego zabiegu plazmaferezy) wynosi około 13% [27].

Należy podkreślić, że podane współczynniki śmiertelności określone na podstawie danych z bazy HIRD i rejestru *Oklahoma TTP-HUS Registry* najpewniej dotyczą wszystkich przypadków aTTP, w tym zakończonych zgonem przed podjęciem leczenia (1 przypadek w badaniu Page 2017), w trakcie wykonywania pierwszego zabiegu plazmaferezy (1 przypadek w badaniu Page 2017), po wypisie ze szpitala (5 pacjentów w badaniu HIRD). Natomiast współczynniki śmiertelności z pozostałych prac dotyczą leczonych epizodów TTP (w przypadku danych włoskich także pacjentów włączanych do rejestru dopiero w momencie przekazania do ośrodka referencyjnego). Faktem tym można tłumaczyć rozbieżności w raportowanych wartościach ww. współczynników. Podsumowanie wskaźników śmiertelności dla TTP przedstawiono poniżej (Tabela 3).

² Ze względu na etiologię aTTP wyróżnia się: idiopatyczna postać aTTP (pierwotna) – dotyczy przypadków, w których nie została wykryta żadna współistniejąca choroba, która mogłaby wyzwoić aTTP; wtórną postać aTTP – związaną z występowaniem określonych chorób.

Tabela 3.
Śmiertelność pacjentów z TTP

Źródło	Opis	Liczba epizodów	Liczba zgonów związanych z epizodem TTP	Śmiertelność związana z epizodem TTP (%)	Śmiertelność związana z leczonym epizodem TTP (%)
Alwan 2017 UK TTP Registry	TTP, z zaplanowanym leczeniem za pomocą PEX	312	32	10,3%	-
Page 2017 (Oklahoma TTP- HUS Registry)	aTTP, w tym przed otrzymaniem leczenia	78	10	12,82%	-
Bendapudi 2015 (Harvard Research Collaborative)	TTP z ciężkim niedoborem ADAMTS13, w tym nieleczone	57	4	7,02%	-
Mancini 2019 (Milan TTP Registry)	ostre epizody aTTP, w tym ze zgonem w dniu przyjęcia do szpitala oraz w czasie trwania hospitalizacji	302	15	-	4,97%
Wahl 2012 (HIRD)	idiopatyczna TTP	151	15	9,93%	-

2.3.2. Dane polskie

DANE LITERATUROWE DOTYCZĄCE ATTP

W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono danych polskich, które pozwoliłyby na określenie epidemiologii (zapadalność, chorobowość) aTTP lub TTP. Wszystkie odnalezione dane uzyskano w wyniku przeszukania zasobów sieci Internet.

Zgodnie z opinią dr hab. n. med. Marka Husa zawartą w opracowaniu w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera® (rytuksymab) we wskazaniu: Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) opublikowanym na stronie AOTMiT [28], roczna liczba pacjentów z TTP w Polsce wynosi 10–50 osób. Biorąc pod uwagę, że aTTP stanowi około 97% przypadków TTP (por. Rozdz. 2.2) i występuje głównie u dorosłych [28], zapadalność dla aTTP, odpowiadająca podanemu oszacowaniu liczby chorych z TTP w Polsce, oszacowano na 0,3–1,5 przypadku na 1 mln dorosłych z populacji ogólnej.

Z kolei prof. dr hab. n. med. Jolanta Korsak (Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie) oraz prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) powołali się w ww. opracowaniu na częstość zachorowań na TTP przedstawianą w piśmiennictwie zagranicznym, określaną na 3,7–11 przypadków na 1 mln w skali roku. Natomiast prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) podała, że występowanie TTP szacuje się na 2 przypadki na 1 mln osób (dzieci i dorosłych) z populacji ogólnej, z czego u 10% nie udaje się osiągnąć efektu leczenia, a u 30% dochodzi do nawrotu choroby.

W Analizie weryfikacyjnej AOTMiT roku do wniosku o objęcie refundacją leku Cabliwi [6], również uwzględniono opinię prof. dr hab. n. med. Maryny Krawczuk-Rybak, zgodnie z którą brak jest

dostępnych polskich danych epidemiologicznych, a oszacowanie można opierać na danych europejskich, gdzie liczba chorych wynosi od 2 do 6 przypadków na 1 mln w skali roku. Dodatkowo przedstawiono dane NFZ, zgodnie z którymi łączna liczba unikalnych nr PESEL w Polsce z rozpoznaniem TTP (M 31.1) wynosiła 306 (w roku 2018), 296 (w roku 2019) oraz 249 (w roku 2020).

W publikacji Górska-Kosicka 2016 [5] podano, że aTTP występuje z częstością 4–6 przypadków na 1 mln osób na rok.

Podkreślić należy, że z wyjątkiem ww. opinii dr hab. n. med. Marka Husa podane wartości zapadalności dla aTTP najpewniej zostały zaczerpnięte z literatury zagranicznej.

Najczęściej chorują osoby pomiędzy 30. a 40. rokiem życia, kobiety nieco częściej niż mężczyźni (w stosunku 2–3:1) [5]. W opinii Rady Przejrzystości do zlecenia nr 161/2018 [29] podano, że śmiertelność TTP w nieleczonych przypadkach sięga 90%, natomiast wprowadzenie do leczenia wymiany osocza (PEX) pozwoliło ją zmniejszyć do około 10–20%. Częstość nawrotów TTP wynosi ok. 15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 43% w ciągu 7,5 roku. Nawroty dotyczą około 20–40% pacjentów z aTTP i zdarzają się częściej u młodszych chorych z małą aktywnością ADAMTS13 (<5–10%) i przeciwciałami anti-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji. Oporność na leczenie pojawia się natomiast u około 10–42% chorych [3, 30, 31].

Odnalezione dane epidemiologiczne dla TTP w zakresie zapadalności podane w polskich opracowaniach przedstawiono poniżej (Tabela 4). Nie odnaleziono polskich danych odnośnie do chorobowości TTP.

Tabela 4.
Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności aTTP

	Źródło	Rodzaj TTP	Wartość
	dr hab. n. med. Marek Hus	TTP ogółem	10-50 pacjentów rocznie
Opracowanie AOTMiT [28]	prof. dr hab. n. med. Jolanta Korsak oraz prof. dr hab. Jan Styczyński	TTP ogółem	3,7–11 przypadków TTP / 1 mln osób / rok
	prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak	TTP ogółem	2 przypadki / 1 mln dzieci i dorosłych / rok
	Górska-Kosicka 2016 [5]	aTTP (utożsamiona z iTTP)	4–6 przypadków / 1 mln osób / rok

iTTP – immunologiczna TTP

DANE DOTYCZĄCE PLAZMAFEREZ

Standardowe postępowanie terapeutyczne w leczeniu aTTP obejmuje wykonanie plazmaferezy (PEX). W związku z tym w celu oszacowania liczby epizodów aTTP w Polsce przeanalizowano dane prezentowane na portalu Statystyki NFZ [32] dotyczące świadczeń związanych z wykonaniem plazmaferezy leczniczej bądź plazmaferezy leczniczej z hospitalizacją. W latach 2016–2022 świadczenia te zostały rozliczone odpowiednio u 781, 891, 917, 950, 759, 751 oraz 955 pacjentów, dla których rozliczono odpowiednio 904, 1 019, 1 058, 1 120, 868, 869 oraz 1 048 hospitalizacji. Należy

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Wiśniewska et al., w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w latach 2016–2017 spośród wszystkich przeprowadzonych w tych latach PEX (370 zabiegów) najwięcej zabiegów PEX wykonano u pacjentów z TTP (w tym aTTP). U jednego chorego było to średnio od 3 do 50 zabiegów (łącznie 278 zabiegów w latach 2016–2017), przy czym w większości przypadków PEX przeprowadzano 1 raz dziennie, wymieniając 1–1,5 objętości osocza. W wyjątkowych sytuacjach, u pacjentów opornych na leczenie, konieczne było wykonywanie 2 zabiegów na dobę z łączną wymianą 2–3 objętości osocza pacjenta (Tabela 7) [34].

Tabela 7.
Liczba wykonanych zabiegów PEX w latach 2016–2017 zgodnie z danymi IHIT [34]

Parametr	2016	2017	Suma
Liczba wykonanych zabiegów PEX ogółem	154	216	370
Liczba wykonanych zabiegów PEX u pacjentów z TTP	bd	bd	278

Odmienne dane w zakresie częstości wykonywania plazmaferez w leczeniu TTP raportowano w Ośrodku Dializoterapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie. W pracy Mazur 2017 [35] wskazano, że w okresie od marca 2016 roku do czerwca 2016 roku wykonano tam łącznie 380 zabiegów plazmaferezy u 82 pacjentów. W tej grupie chorych leczenie z powodu TTP otrzymał 1 pacjent (nie raportowano liczby plazmaferez wykonanych z powodu TTP).

Z danych opublikowanych w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych na stronie Ministerstwa Zdrowia [36] wynika, że liczba hospitalizacji związanych z wykonaniem plazmaferezy różni się pomiędzy poszczególnymi województwami. Biorąc pod uwagę specyfikę ww. ośrodków również udziały wskazań terapeutycznych, w których stosowano plazmaferezę, mogą być odmienne. W związku z powyższym uznano, że oba odnalezione badania oparte na danych z polskich ośrodków leczenia z zastosowaniem plazmaferezy (Wiśniewska 2017 [34] oraz Mazur 2017 [35]) nie są reprezentatywne dla populacji pacjentów z aTTP w Polsce.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

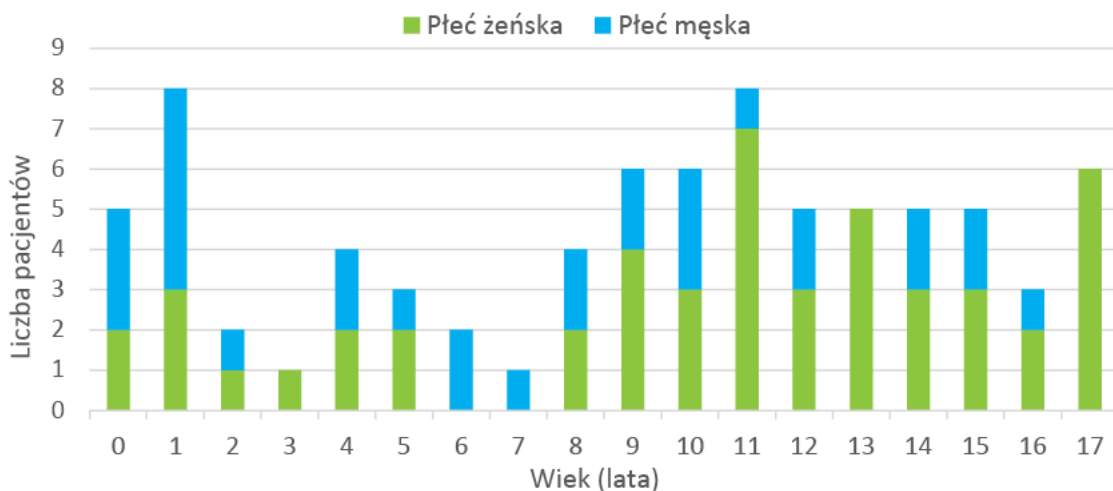
[Redacted]

2.3.3. Wiek pacjentów z aTTP

Nabyta postać TTP zdecydowanie częściej występuje u dorosłych osób niż u dzieci i młodzieży. W latach 1996–2012 do rejestru *Oklahoma TTP–HUS Registry* włączono 73 pacjentów u których zdiagnozowano epizod aTTP, spośród których tylko 1 pacjent (1%) miał mniej niż 18 lat [17, 37].

W pracy Reese 2013 przedstawiono rozkład wieku i płci wśród dzieci i młodzieży z aTTP. Poza 1 pacjentem z rejestru *Oklahoma TTP–HUS Registry*, do analizy włączono także 55 pacjentów odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury oraz rekordy 23 dzieci z Głównego Laboratorium Hematologicznego w Szwajcarii. Większość próbek z ww. laboratorium pochodziło z Europy, w szczególności z Niemiec i Szwajcarii. Zebrane dowody wskazały, że aTTP częściej występuje wśród dzieci i młodzieży w wieku 9–17 lat niż u młodszych pacjentów, tj. w wieku 0–8 lat. Wśród analizowanych 79 osób odnotowano przewagę płci żeńskiej [17, 37].

Wykres 1.
Rozkład wieku i płci wśród dzieci i młodzieży z aTTP [17]



Do analizy Reese 2013 włączono 79 osób z aTTP w wieku <18 lat, w tym: 1 pacjent z rejestru *Oklahoma TTP–HUS Registry*, 55 pacjentów odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury i 23 pacjentów z Głównego Laboratorium Hematologicznego w Szwajcarii.

2.3.4. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Epizod aTTP najczęściej objawia się wśród osób w wieku produkcyjnym (30–40 lat) z niewielką przewagą kobiet. Dla kobiet jest to ponadto okres prokreacji i macierzyństwa, w związku z czym wystąpienie epizodu aTTP oraz jego konsekwencje niosą za sobą szczególne obciążenie społeczne. Ponadto ciąża może być jednym z czynników odpowiedzialnych za wywołanie epizodu aTTP. Dane z rejestru *Oklahoma TTP–HUS Registry* wskazują, że wśród kobiet, które zaszły w ciążę po epizodzie aTTP nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka nawrotu choroby w trakcie ciąży lub po urodzeniu dziecka, jednak ryzyko **wystąpienia stanów przedrzucawkowych** było wyższe u kobiet z aTTP niż u kobiet z populacji referencyjnej (31% vs 2,4–3,2%) [3, 38].

Ze względu na przebieg choroby oraz konsekwencje związane z wystąpieniem epizodu aTTP, (zwłaszcza jeśli dojdzie do niedokrwienia takich organów jak mózg, serce czy nerki) po zakończeniu epizodu aTTP pacjent **może potrzebować czasu na powrót do sprawności, a niekiedy problemy zdrowotne występują u niego trwale**. Wśród pacjentów, u których wystąpił epizod aTTP w porównaniu z populacją ogólną USA zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia nadciśnienia, toczenia rumieniowatego układowego, niewydolności nerek, depresji, co może być związane z **czasowym wyłączeniem z pracy lub koniecznością rehabilitacji** [38, 39].

Obciążenie społeczno-ekonomiczne związane z aTTP dotyczy nie tylko wyłącznie okresu epizodu aTTP, a także okresu związanego z krótko- i długotrwałym leczeniem konsekwencji epizodu aTTP, takich jak zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego czy przemijający atak niedokrwienny [40]. Krótkotrwałe leczenie ostrych zdarzeń wymaga wykorzystania wielu zasobów **opieki zdrowotnej, hospitalizacji, badań diagnostycznych, podawania leków przeciwkrzepliwych, przyjęcia na oddział intensywnej terapii lub stałej specjalistycznej opieki**. Powszechnie wiadomo także, że zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, takie jak udar mózgu są związane z długoterminowym wpływem na zdrowie oraz generują dodatkowe koszty leczenia [41, 42]. Ponadto do długoterminowych konsekwencji epizodu aTTP należy także padaczka (będąca długotrwałym następstwem udaru) i niewydolność nerek, będące dobrze rozpoznanymi schorzeniami stanowiącymi znaczne obciążenie społeczno-ekonomiczne w długim horyzoncie czasowym [43, 44].

2.4. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka

aTTP stanowi chorobę autoimmunologiczną, której etiologia nie jest do końca znana. Istnieją jednak pewne **czynniki**, które mogą wpływać na wystąpienie choroby, takie jak:

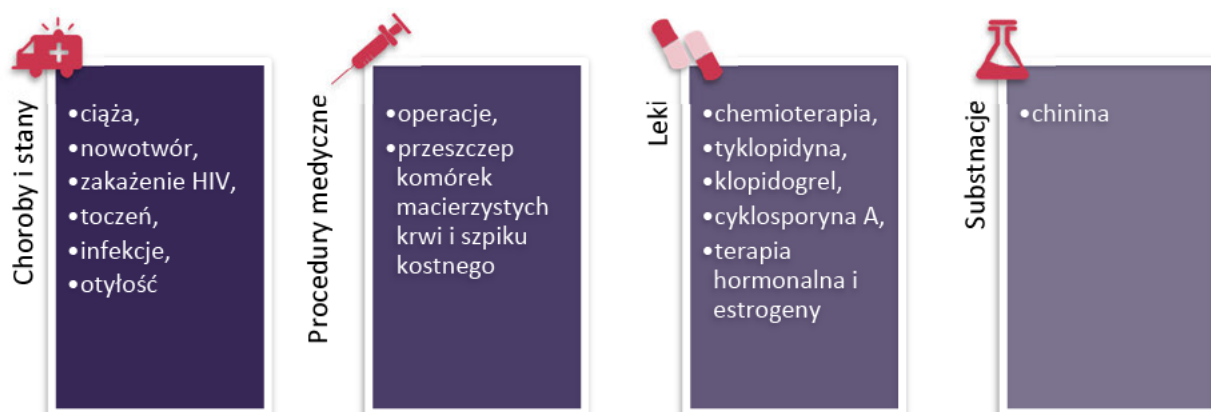
- choroby nowotworowe oraz autoimmunologiczne,
- infekcje,
- ciąża,
- chemioterapia,
- leki przeciwkrzepliwe,
- terapia hormonalna i estrogeny (w tym antykoncepcja).

Ze względu na etiologię aTTP wyróżnia się:

- postać pierwotną (idiopatyczną) – dotyczy przypadków, w których nie została wykryta żadna współistniejąca choroba, która mogłaby wyzwoić aTTP,
- postać wtórną – związaną z występowaniem określonych chorób (toczeń, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjörgena, zakażenia cytomegalowirusem lub wirusem ludzkiego niedoboru odporności), przyjmowaniem leków (tyklopidyna, simwastatyna, trimetoprim, pegylowany interferon) lub stanami klinicznymi (ciążą) [5, 45].

Do potencjalnych **czynników ryzyka wystąpienia aTTP** należą niektóre choroby (w szczególności nowotworowe i autoimmunologiczne) oraz stany kliniczne takie jak ciąża czy otyłość. W około 20% przypadkach aTTP jest powiązana z inną chorobą autoimmunologiczną. Ponadto czynnik ryzyka wystąpienia aTTP stanowią także przebyte operacje lub przeszczep komórek macierzystych krwi i szpiku kostnego. Wpływ na wystąpienie epizodu aTTP ma także przyjmowane wcześniej leczenie, takie jak chemioterapia, leki przeciwkrzepliwne, leki immunosupresyjne, terapia hormonalna i estrogeny (antykoncepcja) lub wybrane substancje chemiczne (Rysunek 5). Ponadto wyższe ryzyko wystąpienia aTTP dotyczy kobiet, osób rasy czarnej oraz osób otyłych. Istnieją także genetyczne predyspozycje do pojawiania się przeciwciał anti-ADAMTS13, takie jak zwiększona częstość występowania alleli HLA-DRB1*11. Ponieważ kobiety w wieku rozrodczym oraz będące w ciąży stanowią szczególną grupę osób powiązanych z występowaniem aTTP, pojawiła się hipoteza, że aTTP może być związane z poziomem estrogenów. Podobnie otyłość może prowadzić do nadmiernej aromatyzacji androgenów do estrogenów [15, 46–48].

Rysunek 5.
Czynniki potencjalnie wpływające na wystąpienie aTTP [46, 49]



2.5. Rozpoznanie i badania diagnostyczne

2.5.1. Diagnostyka różnicowa

Obraz kliniczny najczęściej występujących TMA, tj. TTP (aTTP oraz cTTP), aHUS oraz STEC-HUS częściowo może się na siebie nakładać, co utrudnia różnicowanie tych podtypów TMA (por. Rysunek 3, Rozdz. 2.2). Objawy kliniczne mogą sugerować konkretną TMA, jednak nie są wystarczająco swoiste by stanowić wiążącą diagnozę. Podstawę postawienia ostatecznej diagnozy stanowią wyniki badań laboratoryjnych [50].

Najczęściej występujące objawy TMA obejmują:

- małopłytkowość (liczba płytek krwi $<150\,000/\text{mm}^3$ lub spadek $>25\%$ względem wartości wyjściowej),
- niedokrwistość hemolityczna (obecność schistocytów³ w rozmazie krwi, zwiększone stężenie LDH, zmniejszone stężenie haptoglobiny, zwiększona liczba retikulocytów),
- niedokrwienne uszkodzenie narządów – w zależności zajętych organów mogą to być objawy neurologiczne, kardiologiczne, upośledzenie czynności nerek lub objawy ze strony układu pokarmowego [5, 50, 51].

Rozpoznanie konkretnej TMA wymaga diagnostyki różnicowej pomiędzy TTP, aHUS oraz STEC-HUS przede wszystkim ze względu na konieczność wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Objawy występujące u pacjentów z TTP najczęściej dotyczą zaburzeń neurologicznych. Wśród pacjentów z aHUS często obserwuje się przewagę objawów nerkowych (m.in. znacznie podwyższone stężenie kreatyniny, $>200\ \mu\text{mol/l}$), natomiast u pacjentów z STEC-HUS objawy ze strony układu pokarmowego. Ze względu na częste nakładanie się obrazów klinicznych różnych TMA coraz rzadziej stosuje się jednak tradycyjną klasyfikację kliniczną opartą na przeważających objawach. Przykładowo objawy neurologiczne czy nefrologiczne mogą występować także u pacjentów z STEC HUS. U części pacjentów z aHUS dochodzi do zajęcia mózgu, serca, płuc i trzustki. Ostre uszkodzenie nerek obserwuje się także u pacjentów z TTP, przy czym występuje ono znacznie rzadziej niż u pacjentów z aHUS. Ponadto u pacjentów z TTP, u których zmiany zakrzepowe dotyczą naczyń zaopatrujących przewód pokarmowy pojawiają się objawy ze strony układu pokarmowego. Biegunka krwotoczna najczęściej dotyczy STEC-HUS, jednak może także występować w przypadku innych TMA [5, 50–53]. Przykładowy rozkład objawów i wartości parametrów laboratoryjnych u chorych z TMA przedstawiono poniżej (Tabela 9, Tabela 10) [54].

Tabela 9.
Rodzaje i częstość występowania objawów u pacjentów z TTP, aHUS oraz STEC-HUS w badaniu Schönermarck 2020 [54]

Rodzaj objawów	aHUS	STEC-HUS	TTP
	Liczba chorych = 138	Liczba chorych = 6	Liczba chorych = 31
Nefrologiczne	93%	100%	71%
Pokarmowe	49%	83%	35%
Neurologiczne	39%	50%	58%
Sercowo-naczyniowe	36%	50%	23%
Oddechowe	33%	17%	13%
Inne	33%	33%	32%

³ Schistocyty to fragmenty czerwonych krwinek, które powstają w wyniku ich mechanicznego uszkodzenia w trakcie przeciskania się przez naczynia krwionośne wypełnione zakrzepami.

Tabela 10.

Wartość parametrów laboratoryjnych (mediana [rozstęp kwartylny]) obserwowanych u pacjentów z TTP, aHUS oraz STEC-HUS w badaniu Schönernermark 2020 [54]

Parametr laboratoryjny	aHUS	STEC-HUS	TTP
	Liczba chorych = 138	Liczba chorych = 6	Liczba chorych = 31
Płytki krwi ($\times 10^9/L$)	98,0 [47,0 – 123,0]	51,5 [34,8–99,0]	25,0 [10,5–55,0]
Poziom kreatyniny (mg/dL)	2,1 [1,3–3,7]	3,1 [2,6–4,8]	1,1 [0,9–1,4]

Objawy kliniczne oraz podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi z rozmazem) nie są wystarczająco swoiste by stanowić podstawę diagnozy, w związku z tym w celu potwierdzenia lub wykluczenia TTP, aHUS oraz STEC-HUS konieczne jest wykonanie dodatkowych badań laboratoryjnych. Diagnozę STEC-HUS potwierdza dodatni wynik badania w kierunku toksyny Shiga/EHEC (enterokrwotoczny szczep *E.coli*, ang. *enterohemorrhagic E.coli*). Różnicowanie pomiędzy TTP oraz aHUS umożliwia natomiast wyniki oznaczenia aktywności ADAMTS13, który w przypadku TTP jest obniżony i wynosi $<10\%$, natomiast u pacjentów z aHUS wynosi $\geq 10\%$ (Tabela 11) [50, 51, 53].

Tabela 11.

Różnicowanie TTP, aHUS oraz HUS [5, 50–53]

Kryterium	TTP	aHUS	HUS
Przyczyna	Aktywność ADAMTS13 $<10\%$ spowodowana obecnością przeciwciał anti-ADAMTS13 (aTTP) lub mutacją w genie ADAMTS13 (cTTP)	Niekontrolowana aktywacja alternatywnej drogi dopełniacza spowodowana mutacjami genetycznymi	Infekcja bakteryjna, najczęściej <i>E.coli</i> (STEC-HUS (ang. <i>Shiga toxin-producing Escherichia coli</i>))
Charakterystyczne objawy (najczęściej występujące)*	Objawy neurologiczne (zmieszanie, splątanie, drgawki)	Upośledzenie czynności nerek (znacznie podwyższone stężenie kreatyniny, $>2,25$ mg/dl)	Objawy ze strony układu pokarmowego: nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka krwotoczna
Badania laboratoryjne różnicujące podtypy TMA	Aktywność ADAMTS13 $<10\%$	Aktywność ADAMTS13 $\geq 10\%$	Dodatni wynik badania w kierunku toksyny Shiga/EHEC

EHEC – enterokrwotoczny szczep *E.coli* (ang. *enterohemorrhagic Escherichia coli*)

* Obraz kliniczny w TTP, aHUS oraz HUS częściowo może się nakładać. W diagnozowaniu nie należy sugerować się wyłącznie manifestacją narządową.

Rozpoznanie różnicowe w przypadku TTP obejmuje także rzadziej występujące inne mikroangiopatie zakrzepowe takie jak polekowe TMA, których diagnostyka możliwa jest po wykluczeniu innych TMA, z potwierdzeniem przyjmowania substancji podejrzewanych o związek z mikroangiopatią. Należy także rozważyć zespół Evansa, który należy do skaz krwotocznych płytkowych, jednak innych niż TMA. W zespole Evansa, chorobie niedziedzicznej o nieznanym przyczynie występuje małopłytkowość oraz niedokrwistość hemolityczna, natomiast w wynikach laboratoryjnych najważniejszą cechą jest dodatni odczyn Coombsa (w przeciwieństwie do TTP i HUS, w których odczyn Coombsa jest ujemny) [3, 53, 55].

W obrębie diagnozy TTP należy rozważyć jej postać wrodzoną (cTTP) oraz nabytą (aTTP). Różnicowanie pomiędzy tymi postaciami umożliwia przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał

anty-ADAMTS13 (w badaniach laboratoryjnych rutynowo sprawdzana jest obecność przeciwciał w klasie IgG, jednak u pacjentów mogą występować także przeciwciała w klasie IgA lub IgM), które w przypadku aTTP da wynik pozytywny, natomiast u pacjenta z cTTP będzie negatywny [5, 53].

Obecnie różnicowanie TMA, a w szczególności aHUS oraz aTTP ma znacznie większe znaczenie ze względu na możliwość zastosowania leczenia celowanego, ekulizumabu i rawulizumabu w przypadku aHUS oraz rejestrację w UE pierwszego leku przypisanego do stosowania w aTTP – kaplacyzumabu. W przeszłości, gdy terapie celowane nie były jeszcze dostępne, leczenie w obu przypadkach opierało się na zabiegach plazmaferez, w związku z czym szybka diagnostyka potwierdzająca konkretny typ TMA nie była niezbędna do rozpoczęcia terapii. Ze względu na konieczność jak najszybszego skutecznego rozpoczęcia leczenia oraz dostępność nowych terapii celowanych, w oczekiwaniu na wyniki parametrów ADAMTS13 (na które najczęściej oczekuje się od kilku godzin do kilku dni) można rozważyć przeprowadzenie oceny prawdopodobieństwa aTTP z wykorzystaniem sformalizowanej metody oceny ryzyka aTTP. W tym celu opracowano skale FRENCH i BENTLEY oraz nowszą, bardziej rozbudowaną skalę PLASMIC (Tabela 12). W obu skalach kryteria wskazujące na prawdopodobieństwo aTTP stanowią: liczba płytek krwi <30 g/l lub <35 g/l oraz stężenie kreatyniny <2,25 mg/dl lub <2 mg/dl. Ponadto oceniane są także wyniki badań klinicznych świadczące o hemolizie (stężenie bilirubiny, obecność retikulocytów, stężenie haptoglobiny), a także historia medyczna pacjenta (choroby nowotworowe, przebyty przeszczep). Skuteczność [56–60] skali FRENCH została oceniona na 85%, natomiast w przypadku skali PLASMIC skuteczność została oceniona na 50–72%. Dostępne skale nie są narzędziami, które w 100% potwierdzają daną chorobę, dlatego w procesie diagnostycznym trzeba uwzględnić ostatecznie potwierdzenie w postaci wyników oznaczenia aktywności ADAMTS13 oraz obecności przeciwciał anti-ADAMTS13. Skale FRENCH i PLASMIC zostały zaprojektowane do stosowania w populacji dorosłych [8, 53, 56–62].

Tabela 12.
Skale i algorytmy oceny ryzyka aTTP [8, 53, 56–62]

Kryterium	FRENCH	BENTLEY	PLASMIC
Liczba płytek krwi	<30 g/l (+1 pkt.)	>35 g/l (-30 pkt.)	<30 g/l (+1 pkt.)
Stężenie kreatyniny	<2,25 mg/dl (+1 pkt.) ^d	>2 mg/dl (-11,5 pkt.)	<2 mg/dl (+1 pkt.)
Hemoliza	Stężenie bilirubiny pośredniej	– ^a	>1,5 mg/dl (+20,5 pkt.)
	Liczba retikulocytów	– ^a	>3% (+21 pkt.)
	Niewykrywane stężenie haptoglobiny	– ^a	– ^b
Poziom D-dimerów	– ^b	>4,0 µg/ml (-10 pkt.)	– ^b
Brak aktywnego nowotworu w poprzedzającym roku	– ^a	– ^b	+1 pkt.
Brak przeszczepu organu lub przeszczepu komórek macierzystych w wywiadzie	– ^a	– ^b	+1 pkt.
INR <1,5	– ^a	– ^b	+1 pkt.
MCV <90 fl	– ^b	– ^b	+1 pkt.

Kryterium	FRENCH	BENTLEY	PLASMIC
Prawdopodobieństwo ciężkiego niedoboru ADAMTS13 (aktywność ADAMTS13 <10%)^c	0 pkt.: 2%	<20 pkt.: 0%	0-4 pkt.: 0%-4%
	1 pkt.: 70%	20-30 pkt.: 40%	5 pkt.: 5%-24%
	2 pkt.: 94%	>30 pkt.: 100%	6-7 pkt.: 62%-82%

fl – femtolitr; INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*); MCV- średnia objętość krwinki czerwonej (ang. *mean corpuscular value*).

a) Skala FRENCH stosowana jest u pacjentów z TMA (zgodnie z definicją obejmując hemolizę z obecnością schistocytów) z założeniem braku w wywiadzie lub braku klinicznych dowodów związanych z nowotworem, przeszczepem lub zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, w związku z czym te czynniki są związane z wynikiem.

b) Brak oceny w skali.

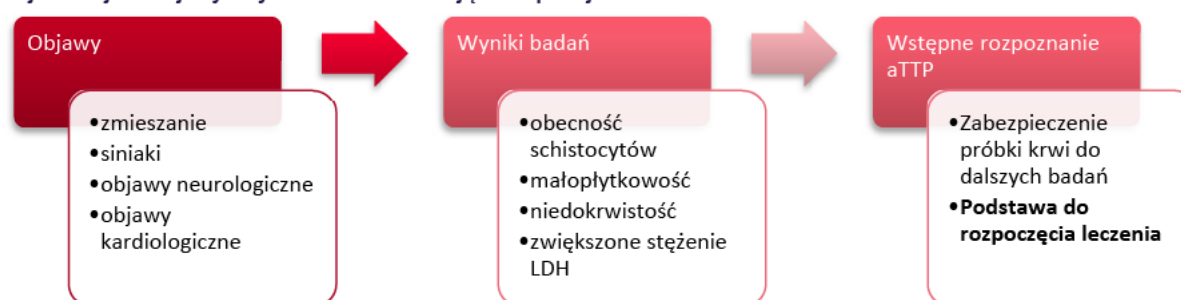
c) Wyniki dotyczą zarówno kohorty derywacyjnej, jak i kohorty walidacyjnej.

d) Wyrażona w innych jednostkach: 200 µmol/l.

2.5.2. Potwierdzenie diagnozy aTTP

Początkowo ścieżka diagnostyczna pacjenta z podejrzeniem aTTP przebiega podobnie jak u pacjentów z innymi postaciami TMA (por. Rozdz. 2.5.1) i zaczyna się od oceny objawów klinicznych oraz podstawowych badań krwi (morfologia krwi z rozmazem, Tabela 13). Jeżeli wyniki badań krwi (w szczególności obecność schistocytów, małopłytkowość oraz zwiększone stężenie LDH) oraz obraz kliniczny pacjenta (zmieszanie/splątanie, siniaki, objawy neurologiczne i/lub kardiologiczne) wskazują na podejrzenie aTTP, należy zabezpieczyć próbkę krwi do oznaczenia aktywności ADAMTS13 oraz obecności przeciwciał anti-ADAMTS13 i jak najszybciej rozpocząć leczenie, bez oczekiwania na wyniki badań związanych z tymi parametrami (Rysunek 6). Krew do badania aktywności ADAMTS13 oraz obecności przeciwciał anti-ADAMTS13 powinna być pobrana przed rozpoczęciem plazmaferezy (PEX, ang. *plasma exchange*), ponieważ celem tego zabiegu jest usunięcie przeciwciał przeciw ADAMTS13 oraz uzupełnienie ADAMTS13, w związku z czym zabieg ten może wpływać na otrzymane wyniki ww. badań [1, 3, 11, 63, 64].

Rysunek 6.
Najważniejsze objawy i wyniki badań wskazujące na podejrzenie aTTP



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

Diagnozę aTTP potwierdza zmniejszona aktywność ADAMTS13 (<10%), ponadto u większości pacjentów z aTTP obecne są przeciwciała przeciwko ADAMTS13 (inhibitor anti-ADAMTS13). Aktywność ADAMTS13 poniżej 10% potwierdza diagnozę TTP jednak nie rozróżnia postaci wrodzonej od nabytej. W tym celu analizuje się wynik testu na obecność przeciwciał anti-ADAMTS13, których obecność pozwala potwierdzić nabytą postać TTP (Rysunek 8, Tabela 14) [15, 31, 47]. U części pacjentów z aTTP obecność przeciwciał anti-ADAMTS13 nie zostaje jednak potwierdzona w badaniach diagnostycznych.

Istnieje kilka hipotez tłumaczących brak wykrycia przeciwciał anti-ADAMTS13 w badaniach laboratoryjnych u pacjentów z aTTP:

- występowanie specyficznych kompleksów immunologicznych obejmujących przeciwciała w klasie IgM lub IgA (natomiast rutynowo w badaniach diagnostycznych analizowane są tylko przeciwciała w klasie IgG)
- degradacja przeciwciał [18].

U tych pacjentów najczęściej obserwuje się zwiększenie poziomu aktywności ADAMTS13 w trakcie remisji choroby, które jest charakterystyczne dla pacjentów z aTTP w przeciwieństwie do chorych z wrodzoną postacią choroby (cTTP). Zwiększenie poziomu aktywności ADAMTS13 w trakcie remisji choroby jest wynikiem stosowania zabiegów plazmaferezy, których celem jest usunięcie przeciwciał anti-ADAMTS13 oraz uzupełnienie brakującej ADAMTS13.

W teorii diagnostyka aTTP przebiega stopniowo, jednak w praktyce oba testy związane z ADAMTS13 zlecane są zazwyczaj równocześnie. Poziom aktywności ADAMTS13 wynoszący <10% oraz brak przeciwciał anti-ADAMTS13 najczęściej wskazują na wrodzoną postać TTP (cTTP). U takich pacjentów, zazwyczaj już po opanowaniu epizodu choroby można dodatkowo wykonać test na obecność mutacji w genie ADAMTS13. Takie badanie genetyczne najczęściej jednak przeprowadza się w ramach badań naukowych niż w codziennej praktyce. Badanie na obecność mutacji genetycznej można przeprowadzić także u członków rodziny pacjenta. Zidentyfikowanie mutacji w genie ADAMTS13 jednoznacznie potwierdza diagnozę cTTP (Tabela 15) [15, 18, 31, 47].

Tabela 13.
Badania pomocnicze w diagnostyce aTTP [3]

Morfologia krwi obwodowej	Inne badania laboratoryjne
1. niedokrwistość normocytowa, obecne erytroblasty i schistocyty, zwiększona liczba retikulocytów, 2. małopłytkowość znacznego stopnia	1. zwiększone stężenie wolnej bilirubiny i aktywność LDH w surowicy, zmniejszone stężenie haptoglobiny, 2. białkomocz, krwinkomocz i wałeczki w osadzie moczu*, 3. cechy upośledzonej czynności nerek (np. zwiększone stężenie kreatyniny)*, 4. cechy DIC (u 15%), najczęściej w okresie nasilonej hemolizy lub w razie wystąpienia sepsy, 5. odczynu Coombsa ujemne, 6. zwykle znacznie zmniejszona aktywność ADAMTS13 (<10%), obecne przeciwciała anti-ADAMTS13

DIC – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); * U części chorych.

Tabela 14.
Wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na aTTP [5, 52]

Rodzaj badania laboratoryjnego	Wynik
Liczba płytek krwi	Obniżona (<150 g/l, zwykle <80 g/l)
Stężenie hemoglobiny	Obniżone (zwykle <10 g/dl)
Rozmaz krwi	Obecne schistocyty (zwykle >10%)
Liczba retikulocytów	Zwiększona
Stężenie LDH	Znacznie zwiększona
Stężenie haptoglobiny	Obniżone

Rodzaj badania laboratoryjnego	Wynik
Stężenie bilirubiny	Zwiększone
Stężenie kreatyniny	Może być nieznacznie zwiększone ^a
Wartości PT, APTT, fibrynogenu	Zwykle prawidłowe
Aktywność ADAMTS13	Znacznie obniżona (<10%)
Inhibitor ADAMTS13	Obecny

APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); PT – czas protrombinowy (ang. *prothrombin time*)

a) U części pacjentów z aTTP stężenie kreatyniny może być zwiększone, przy czym jej znaczne zwiększenie, czyli wynik >2,25 mg/dl (>200µmol/l) jest najbardziej charakterystyczne dla pacjentów z aHUS.

Tabela 15.
Parametry związane z ADAMTS13 oceniane w testach diagnostycznych [5, 31, 65–67]

Parametr	Opis	Interpretacja	Uwagi
Aktywność ADAMTS13	Określa aktywność białka ADAMTS13 w osoczu	<ul style="list-style-type: none"> • Wynik <10% potwierdza TTP (aTTP lub cTTP) • Wynik ≥10% wyklucza TTP (należy rozważyć inną diagnozę, np. aHUS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawowy test w diagnostyce TTP, • Powinien stanowić podstawę diagnozy, później uzupełniony o dodatkowe badania
Obecność przeciwciał anti-ADAMTS13	Wykrywa obecność przeciwciał skierowanych przeciw białku ADAMTS13	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przeciwciał anti-ADAMTS13 potwierdza aTTP 	<ul style="list-style-type: none"> • Test pozwalający na różnicowanie pomiędzy aTTP oraz cTTP*
Antygen ADAMTS13	Określa ilość białka ADAMTS13 w osoczu	<ul style="list-style-type: none"> • Niski poziom związany jest z gorszym rokowaniem 	<ul style="list-style-type: none"> • Odnalezione źródła wskazują, że badanie antygenu ADAMTS13 nie powinno być podstawą w diagnozie aTTP
Mutacja w genie ADAMTS13	Analiza sekwencji genu kodującego białko ADAMTS13	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność mutacji potwierdza cTTP 	<ul style="list-style-type: none"> • Test pozwalający potwierdzić diagnozę cTTP • Stosowany także u członków rodziny pacjenta

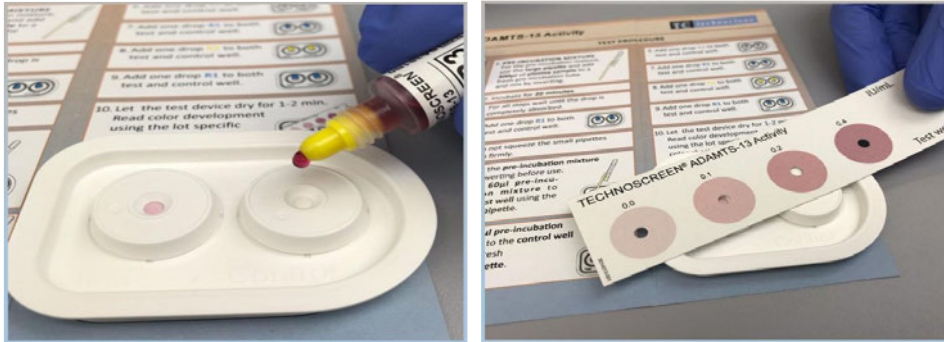
* Należy jednak pamiętać, że u części pacjentów z aTTP badania laboratoryjne wskazują na brak obecności przeciwciał anti-ADAMTS13 (rutynowo w badaniach diagnostycznych analizowane są tylko przeciwciała w klasie IgG, w aTTP mogą natomiast być obecne przeciwciała IgA, IgM).

Wykonanie oznaczenia aktywności ADAMTS13 oraz sprawdzenie obecności przeciwciał anti-ADAMTS13 jest dość czasochłonne. Na podstawie zidentyfikowanych informacji wyniki badań związanych z parametrami ADAMTS13 standardowo można uzyskać w czasie od 1–2 dni do nawet 2 tygodni, w zależności od trybu (cito, standardowy) [68, 69].

Niedawno na polskim rynku pojawiły się szybkie, przesiewowe testy diagnostyczne, pozwalające na uzyskanie wyników odnośnie do aktywności ADAMTS13 w znacznie krótszym czasie (Rysunek 7). Czas oczekiwania na wynik testu to około 30–40 min, a jeden test przeznaczony jest dla jednego pacjenta. Szacunkowy koszt testu wynosi kilkaset złotych (około 700 PLN [69]) na jednego pacjenta. Szybki przesiewowy test do oznaczania aktywności ADAMTS13 umożliwia:

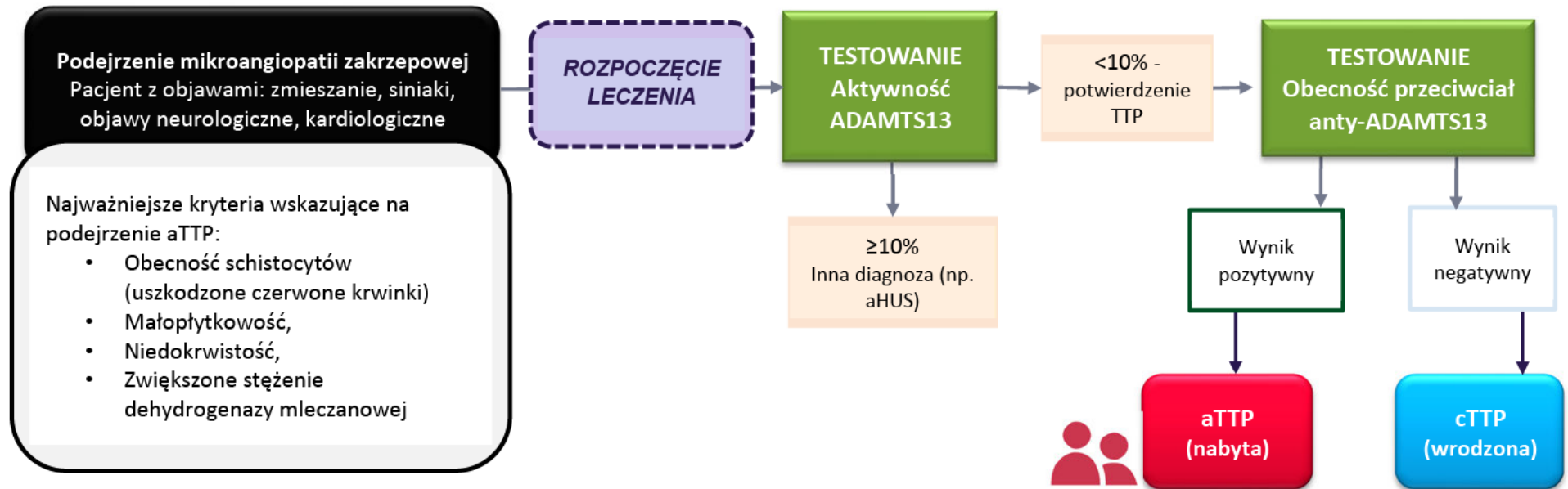
- wstępną diagnostykę TTP,
- monitorowanie aktywności ADAMTS13 w trakcie terapii [68, 69].

Rysunek 7.

Przesiewowy test do oznaczania aktywności ADAMTS13 (źródło grafiki: <https://diapharma.com/> [68])

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie na rynku dostępne są wyłącznie testy do oznaczania aktywności ADAMTS13, natomiast nie opracowano do tej pory szybkich testów do oznaczania przeciwciał anti-ADAMTS13 [68, 69]. Mimo że określenie aktywności ADAMTS13 oraz identyfikacja przeciwciał anti-ADAMTS13 pozwala na postawienie diagnozy aTTP, w praktyce rozpoznanie aTTP (wystarczające do rozpoczęcia leczenia) dotychczas opierało się na obrazie klinicznym (np. objawy neurologiczne, siniaki, zmieszanie), obecności schistocytów w rozmazie krwi oraz małopłytkowości i niedokrwistości hemolitycznej, ewentualnie na innych kryteriach zgodnie z opisanymi wyżej skalami i algorytmami (Tabela 12). **Ze względu na ciężki przebieg kliniczny i zagrożenie życia, leczenie powinno się rozpocząć niezależnie od dostępności wyników aktywności ADAMTS13 oraz obecności przeciwciał anti-ADAMTS13** (Rysunek 8) [5].

Rysunek 8.
Schemat ścieżki diagnostycznej u pacjenta z podejrzeniem TMA [15, 31, 47, 67]



2.6. Obraz kliniczny i przebieg choroby

Objawy kliniczne aTTP pojawiają się najczęściej pod wpływem czynnika, takiego jak zakażenie lub ciąża. Przebieg choroby jest bardzo dynamiczny, a pogorszenie stanu chorego następuje gwałtownie. Charakterystyczne jest występowanie wspomnianej wcześniej triady objawów na którą składają się małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna oraz niedokrwienne uszkodzenie narządów (Rozdz. 2.1). Obraz kliniczny oraz przebieg choroby jest podobny u dorosłych, dzieci i młodzieży [1, 5, 17, 70].

Epizod może rozpoczynać się gorączką i pogorszeniem ogólnego stanu chorego. Kolejne objawy powodowane są przez niedokrwienie narządów wewnętrznych, przy czym dominują zaburzenia neurologiczne wynikające z niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (u około 65% chorych). Mogą także pojawiać się objawy niedokrwienia nerek, mięśnia sercowego, płuc, jelit oraz trzustki (Rysunek 9). Ponadto występują wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, krwawienie z nosa, śluzówek jamy ustnej oraz przewodu pokarmowego. W trakcie przebiegu choroby u pacjentów z aTTP niejednokrotnie występują zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, a do najczęstszych należą udar krwotoczny lub niedokrwienno, przemijający atak niedokrwienno oraz zawał mięśnia sercowego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnego uszkodzenia narządów, stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia, nabyta TTP stanowi stan nagły w hematologii. Leczenie powinno być rozpoczęte jak najszybciej, bez oczekiwania na wyniki oznaczeń aktywności ADAMTS13, a każde jego opóźnienie pogarsza rokowanie [1, 5, 70].

Rysunek 9.
Najczęściej występujące objawy epizodu aTTP [1, 2]



2.7. Rokowanie i ryzyko nawrotu

2.7.1. Rokowanie pacjenta w trakcie epizodu aTTP

Najwięcej przypadków aTTP odnotowuje się wśród osób w wieku 30–50 lat, z nieco większą częstotliwością wśród kobiet. Wśród dzieci i młodzieży, aTTP występuje częściej u pacjentów w wieku 9-17 lat niż u dzieci w wieku 0–8 lat, także z nieznaczną przewagą płci żeńskiej. Śmiertelność osób nieleczonych wynosiła 90%, jednak od czasu wprowadzenia do terapii transfuzji osocza (plazmaferezy) odsetek ten zmniejszył się do 10–20%. Każde opóźnienie rozpoczęcia terapii pogarsza rokowanie pacjenta [1, 5, 17, 37].

2.7.2. Rokowanie pacjenta po zakończonym epizodzie aTTP

Zgodnie z danymi Oklahoma TTP-HUS Registry, spośród 57 pacjentów z aTTP w wieku 9–71 lat włączonych do rejestru 11 pacjentów (19%) zmarło w trakcie okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 7,8 roku (zakres: 0,3-17,1 roku). Obliczone prawdopodobieństwo zgonu było znacznie wyższe wśród osób, u których wystąpił epizod aTTP w porównaniu z populacją referencyjną, czyli populacją ogólną USA (Tabela 16) [38].

Tabela 16.
Porównanie prawdopodobieństwa zgonu wśród pacjentów z aTTP oraz w populacji referencyjnej (USA) [38]

Czas	Prawdopodobieństwo zgonu [95% CI]	
	Pacjenci z aTTP	Populacja ogólna USA
1 rok	0,02 [0,01; 0,13]	0,003 [bd]
5 lat	0,10 [0,04; 0,22]	0,005 [bd]
10 lat	0,19 [0,10; 0,36]	0,008 [bd]
15 lat	0,33 [0,18; 0,54]	0,037 [bd]

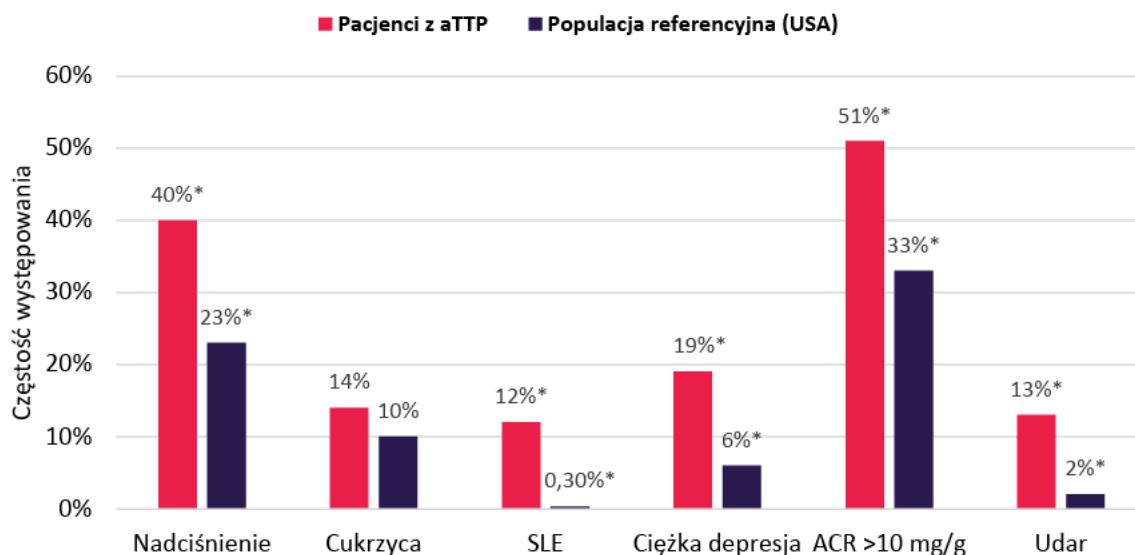
bd – brak danych.

Epizod aTTP może stanowić zagrożenie życia, w szczególności jeśli dojdzie do zaburzenia pracy mózgu, serca lub nerek. Konsekwencje związane z wystąpieniem epizodu aTTP mogą ograniczyć zdolność do samodzielnego funkcjonowania chorego oraz obniżyć jego jakość życia. Ponadto może dojść do pogorszenia funkcji poznawczych, problemów z koncentracją, przetwarzaniem informacji oraz pamięcią. Pacjenci, którzy przeżyli epizod aTTP stanowią szczególnie wrażliwą populację, a wystąpienie u nich ostrego epizodu aTTP przekłada się na ryzyko wystąpienia długotrwałych przewlekłych chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, udar, depresja, toczeń rumieniowaty układowy czy otyłość [38, 39].

Dane z rejestru pacjentów z aTTP Oklahoma TTP-HUS Registry wskazują, że u 57 pacjentów z aTTP w porównaniu z populacją ogólną USA zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia nadciśnienia, toczenia rumieniowatego układowego, niewydolności nerek, depresji (Wykres 2) [38].

Wykres 2.

Porównanie częstości występowania analizowanych schorzeń wśród pacjentów z aTTP oraz w populacji referencyjnej (USA) [38, 71]



Gwiazdką oznaczono wyniki dla których różnica była istotna statystycznie. ACR – stosunek albuminy do kreatyniny (ang. *albumin/creatinine ration*); SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*).

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w populacji niemieckiej wykazano wysokie ryzyko wystąpienia depresji u dorosłych pacjentów z aTTP w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili zdrowi dorośli ($p < 0,001$). Spośród 104 pacjentów z aTTP, aż 68% cierpiało na depresję, jednak jedynie 7% korzystało z pomocy psychologicznej lub psychoterapeutycznej [72]. Istnieją dane z badania przeprowadzonego w USA, które wskazują, że depresja, niezależnie od stopnia ciężkości, występuje u 81% pacjentów z aTTP, natomiast zespół stresu pourazowego może dotyczyć około 35% pacjentów z aTTP. Często z występowaniem depresji związana była utrata pracy z powodu aTTP. Wśród pacjentów, u których wystąpił epizod 82 pacjentów (35%) było bezrobotnych, a spośród nich 53 pacjentów uznało, że brak zatrudnienia jest związany z aTTP [73].

Poza depresją oraz zespołem stresu pourazowego u części pacjentów z TTP pojawiają się także zaburzenia lękowe, zmęczenie, wyczerpanie, zaburzenia adaptacyjne, lęk społeczny i przewlekła bezsenność. Do najczęstszych zaburzeń neurokognitywnych obserwowanych u pacjentów z TTP należą zmęczenie umysłowe, zaburzenia koncentracji, amnezja, afazja i dysfazja oraz zaburzenia pamięci krótko- i długoterminowej. Ponadto większość pacjentów z TTP zgłasza problemy w życiu codziennym i komunikacji [74].

Długoterminowe następstwa epizodu aTTP oraz stan emocjonalny pacjentów dotkniętych tą chorobą oceniono wśród 35 pacjentów leczonych w jednej z włoskich klinik. Ocenę psychologiczną, stanu emocjonalnego oraz jakości życia chorych przeprowadzono minimum 3 mies. od ostatniego epizodu

aTTP (mediana czasu do oceny wynosiła 36 mies.). W trakcie oceny u 49% pacjentów odnotowano trwające zaburzenia neurologiczne z towarzyszącym przynajmniej jednym objawem dezorientacji, utraty koncentracji, zawrotami głowy, problemami z równowagą lub bólem głowy. Lęk i depresja została stwierdzona u odpowiednio 20% i 43% pacjentów. Wyniki jakości życia (kwestionariusz SF-36) pacjentów po przebytych epizodach aTTP były niższe niż w populacji ogólnej Włoch, a największe różnice odnotowano w odniesieniu do domen oceniających zdrowie psychiczne niż w porównaniu z domenami oceniającymi aspekty fizyczne (Tabela 17) [75].

Tabela 17.
Średnie wyniki kwestionariusza SF-36 (ocena jakości życia) dorosłych pacjentów z aTTP w badaniu Riva 2020 [75]

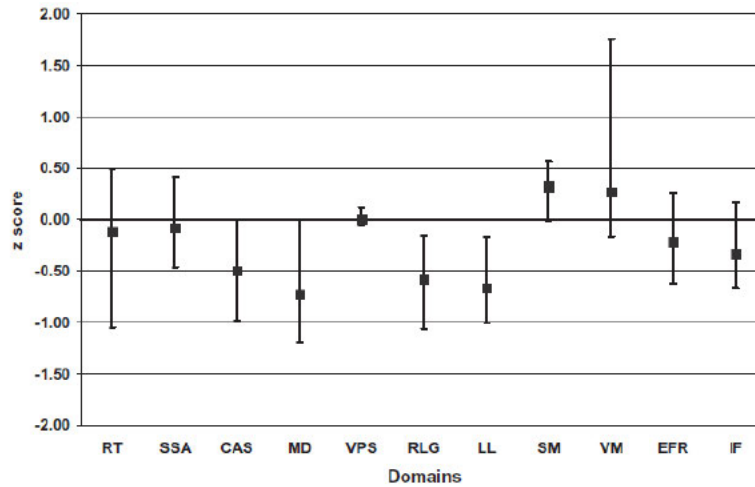
Domena	Pacjenci z aTTP	Populacja ogólna Włoch	MD [95% CI]
	Średnia (SD)	Średnia (SD)	
Zdrowie fizyczne			
Funkcjonowanie fizyczne	81,40 (15,37)	84,46 (23,18)	-3,06 [-8,43; 2,31]
Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	56,77 (13,04)	78,21 (35,93)	-21,44 [-26,17; -16,72]
Dolegliwości bólowe	62,20 (13,92)	73,67 (27,65)	-11,47 [-16,39; -6,55]
Ogólne poczucie zdrowia	59,91 (11,54)	65,22 (22,18)	-5,31 [-9,38; -1,24]
Domena zdrowia fizycznego	260,29 (44,63)	bd	nd
Zdrowie psychiczne			
Witalność	52,46 (12,85)	61,89 (20,69)	-9,43 [-13,93; -4,93]
Funkcjonowanie społeczne	54,26 (8,60)	77,43 (23,34)	-23,17 [-26,28; -20,06]
Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	42,69 (8,76)	76,16 (37,25)	-33,47 [-36,86; -30,08]
Poczucie zdrowia psychicznego	52,46 (5,45)	66,59 (20,89)	-14,13 [-16,20; -12,06]
Domena zdrowia psychicznego	201,86 (23,84)	bd	nd

Im niższa wartość punktowa, tym gorszy wynik.

Wpływ aTTP na jakość życia związaną z funkcjonowaniem poznawczym analizowano w badaniu, którym objęto 24 dorosłych pacjentów z poziomem aktywności ADAMTS13 <10%. Ostatnio występujący u tych pacjentów epizod uznano za opanowany, a funkcjonowanie społeczne oraz zawodowe pacjentów określono jako niezależne. Wykazano, że u pacjentów z aTTP w porównaniu z populacją ogólną USA wyniki oceny funkcjonowania poznawczego były istotnie statystycznie gorsze ($p < 0,05$) w 4 spośród 11 domen (złożona koncentracja, zdolności manualne, szybkie generowanie języka, uczenie się listy, Wykres 3). Wyniki uzyskane w badaniu wskazują, że nawet u pacjentów w remisji, uznanych za wyzdrowiałych, występuje pogorszenie funkcji poznawczych, mające negatywny wpływ na jakość życia pacjentów [76].

Wykres 3.

Ocena funkcjonowania poznawczego u dorosłych pacjentów z aTTP uznanych za wyleczonych po ostatnim epizodzie aTTP (źródło: Kennedy 2009 [76])



Wyniki przedstawiono w postaci median [95% CI]. Mediana prawidłowego wyniku wynosi 0 w każdej domenie.

RT – czas reakcji (ang. *reaction time*), SSA – prosta stała koncentracja (ang. *simple sustained attention*), CAS – złożona koncentracja (ang. *complex attention/sequencing*), MD – zdolności manualne (ang. *manual dexterity*), VPS – zdolność percepcji wzrokowej (ang. *visual perception skills*), RLG – szybkie generowanie języka (ang. *rapid language generation*), LL – uczenie się listy (ang. *list learning*), SM – pamięć semantyczna (ang. *semantic memory*), VM – pamięć wzrokowa (ang. *visual memory*), EFR – funkcjonowanie wykonawcze/rozsądek (ang. *executive functioning/reasoning*), IF – funkcjonowanie intelektualne (ang. *intellectual functioning*).

W badaniu Lewis 2009 jakość życia 118 dorosłych z aTTP oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. Wystąpienie pierwszego epizodu aTTP przyczynia się do znacznego pogorszenia jakości życia pacjentów w ciągu 12 mies. od jego wystąpienia. We wszystkich domenach kwestionariusza SF-36 wyniki pacjentów z aTTP były istotnie statystycznie gorsze ($p < 0,05$) w odniesieniu do populacji referencyjnej z rejestru pacjentów Oklahoma TTP-HUS Registry (USA, Wykres 4) [39]. Największe różnice w porównaniu z populacją referencyjną odnotowano w domenach obejmujących m.in. ogólne poczucie zdrowia i domeny obejmujące zdrowie fizyczne (Tabela 18) [39].

Tabela 18.

Średnie wyniki kwestionariusza SF-36 (ocena jakości życia) dorosłych pacjentów z aTTP w badaniu Lewis 2009 [39]

Domena	Liczba pacjentów z aTTP	Średnia [95% CI]
Funkcjonowanie fizyczne	117	42,10 [39,86; 44,35]
Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	118	42,04 [39,85; 44,23]
Dolegliwości bólowe	118	45,28 [42,97; 47,60]
Ogólne poczucie zdrowia	118	40,57 [38,41; 42,73]
Witalność	118	43,97 [41,74; 46,19]
Funkcjonowanie społeczne	118	43,75 [41,24; 46,26]
Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	118	44,00 [41,43; 46,58]
Poczucie zdrowia psychicznego	116	45,12 [42,57; 47,66]
Domena zdrowia fizycznego	115	42,47 [40,28; 44,66]
Domena zdrowia psychicznego	115	45,27 [42,57; 47,96]

We wszystkich domenach odnotowano istotnie statystycznie gorsze ($p < 0,05$) wyniki pacjentów z aTTP w porównaniu z populacją referencyjną (USA), w której średni wynik wynosił 50 (odchylenie standardowe: 10). Im niższa wartość punktowa, tym gorszy wynik.

2.8. Metody leczenia

Epizod aTTP stanowi stan nagły, zagrażający życiu i zdrowiu pacjenta, w związku z czym wymaga szybkiego rozpoczęcia leczenia. Kluczowym celem w leczeniu epizodu aTTP jest szybkie opanowanie zakrzepicy mikronaczyniowej, powodującej niedokrwienie tkanek, która może prowadzić do dysfunkcji narządów, epizodów ostrego niedokrwienia, długotrwałej niesprawności lub śmierci [5].

Poprawne, kompleksowe postępowanie terapeutyczne w trakcie epizodu aTTP – ze względu na różne cele i mechanizmy działania poszczególnych leków i procedur – powinno obejmować zastosowanie wymiany osocza, terapii immunosupresyjnej oraz kaplacyzumabu.

Wymiana osocza (plazmafereza)

Podstawę leczenia stanowi wymienna transfuzja osocza, określana inaczej plazmaferezą (PEX, ang. *plasma exchange*), której zadaniem jest usunięcie z krwioobiegu pacjenta przeciwciał anti-ADAMTS13 oraz uzupełnienie brakującej ADAMTS13 (Rysunek 13).

Mechanizm działania terapii stosowanych w aTTP (źródło grafiki: raport EMA 2018 [81] + modyfikacje własne)) [4, 5, 79]. W terapii aTTP zabieg wykonywany jest codziennie, aż do ustąpienia objawów neurologicznych, normalizacji aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) i przez 2 dni po uzyskaniu wzrostu liczby płytek krwi $>150\ 000/\mu\text{l}$ [3, 4, 28, 34].

Plazmafereza to zabieg wymiany osocza, którego celem jest uzyskanie mechanicznie oczyszczonej krwi pacjenta, pozbawionej patologicznych składników osocza odpowiedzialnych za wywołanie i przebieg procesu chorobowego. PEX polega na pobraniu określonej objętości krwi od pacjenta, a następnie szybkim jej rozdzieleniu na osocze (wraz z ewentualnymi patologicznymi składnikami) i elementy morfotyczne krwi, które zostają zwrócone drogą reinfuzji [3–5, 34].

PEX jest pracochłonną procedurą leczniczą i wymaga specjalistycznej aparatury, stałej obecności wyszkolonej kadry pielęgniarskiej oraz nadzoru lekarza [35].

W przypadku braku możliwości natychmiastowego wykonania PEX jako terapię pomostową można zastosować przetoczenia świeżo mrożonego osocza (FFP, ang. *fresh frozen plasma*) w największych tolerowanych przez pacjenta dawkach, a w przypadku niepowodzenia po podaniu FFP – kriosupernatant (osocze pozbawione krioprecypitatu). Jest to jednak wyłącznie terapia zastępcza i u każdego pacjenta należy dążyć do jak najszybszego rozpoczęcia PEX [4, 5, 34, 65].

Rysunek 10.
Objętość osocza wymieniana w trakcie PEX u pacjentów z aTTP [3–5, 34]

Standardowa objętość PEX	Objętość PEX w przypadku oporności
• 1-1,5 objętości 1x na dobę	• 1,5-2 objętości 2x na dobę

Pomimo że PEX stanowi dość skuteczną metodę leczenia, jako metoda inwazyjna stanowi dla organizmu pacjenta znaczne obciążenie i niesie ze sobą ryzyko powikłań (Rysunek 11). Powikłania zabiegu PEX zdarzają się w 5–10% przypadków. Powikłania stanowiące zagrożenie życia stanowią 0,025–0,2% i często związane są ze stanem pacjenta, a niekoniecznie samą procedurą. Zgodnie z danymi z rejestru Oklahoma TTP-HUS Registry u 28% pacjentów z TTP lub HUS odnotowano komplikacje związane z zabiegami PEX [34, 35, 80].

Wśród najcięższych powikłań PEX znajduje się:

- posocznica,
- wstrząs anafilaktyczny, którego przyczyną jest uzupełnienie objętości wyłącznie FFP pochodzącym od różnych dawców [34, 35, 80].

Najczęściej występujące reakcje na zabieg PEX to:

- parestezje,
- skurcze mięśni kończyn,
- pokrzywka,
- zawroty głowy,
- nudności,
- wymioty,
- hipotonia [34, 35, 80].

Reakcje alergiczne i anafilaktyczne wśród pacjentów leczonych PEX są głównie związane z przetaczaniem FFP i najczęściej dotyczą pacjentów z TTP. Do głównych objawów tych reakcji należą pokrzywka, świąd, podwyższona ciepłota ciała oraz wstrząs anafilaktyczny [34, 35, 80].

Całkowita wymiana osocza po jednorazowym zabiegu skutkuje obniżeniem stężenia osoczowych czynników krzepnięcia o około 60%, co może prowadzić do występowania powikłań w postaci skazy krwotocznej [34, 35, 80].

Rysunek 11.
Powikłania plazmaferezy występujące w trakcie lub po zakończeniu zabiegu [34, 35, 80]



Leczenie immunosupresyjne

Do PEX dołącza się leczenie immunosupresyjne, którego celem jest trwała eliminacja przeciwciał anti-ADAMTS13 poprzez zahamowanie ich powstawania (Rysunek 13).

Mechanizm działania terapii stosowanych w aTTP (źródło grafiki: raport EMA 2018 [81] + modyfikacje własne)). W pierwszej linii leczenia są to najczęściej glikokortykosteroidy (GKS), natomiast w przypadku nawrotów lub oporności należy rozważyć włączenie do terapii innych leków immunosupresyjnych (np. rytuksymab (RTX, ang. *rituximab*), cyklosporyna, cyklofosfamid, winkrystyna, mykofenolan mofetylu, azatiopryna) [4, 5, 11, 79].

Jedyna zarejestrowana terapia wskazana do leczenia epizodu aTTP – kaplacyzumab

Celem aktualnie stosowanego leczenia, tj. PEX oraz immunosupresji, jest kontrola podstawowej choroby immunologicznej, jednak ta terapia nie wykazuje natychmiastowego efektu pozwalającego a szybko wyhamowanie agregacji płytek krwi i zapobieganie tworzenia zakrzepów. Każde wydłużenie okresu trwania zakrzepicy mikronaczyniowej naraża pacjentów na ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych w trakcie epizodu aTTP, co prowadzi do wystąpienia długotrwałych konsekwencji choroby. Istnieje potrzeba wdrożenia do leczenia aTTP terapii ukierunkowanej na hamowanie agregacji płytek krwi w celu zmniejszenia ryzyka zachorowalności i umieralności w trakcie początkowej fazy terapii standardowej (PEX oraz immunosupresja).

W dniu 31 sierpnia 2018 roku rejestrację w Unii Europejskiej uzyskał **kaplacyzumab** (Cabliivi®), pierwszy lek biologiczny przeznaczony do terapii w trakcie epizodu aTTP. Pierwotnie lek ten został zarejestrowany wyłącznie w populacji dorosłych, jednak w 2020 roku wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone o młodzież w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 40 kg. Cabliivi® posiada status leku sierociego. Kaplacyzumab należy stosować jako uzupełnienie wyżej opisanej terapii standardowej (PEX + immunosupresja). Preparat ten ma istotny wpływ **na leczenie epizodu aTTP poprzez skrócenie czasu jego trwania – znacznie skraca czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania hospitalizacji i liczbę oraz objętość przyjmowanych plazmaferez** (Rysunek 12, Rysunek 13) [7–9, 79].

Rysunek 12.

Najważniejsze informacje dotyczące działania kaplacyzumabu w terapii aTTP [7–9]

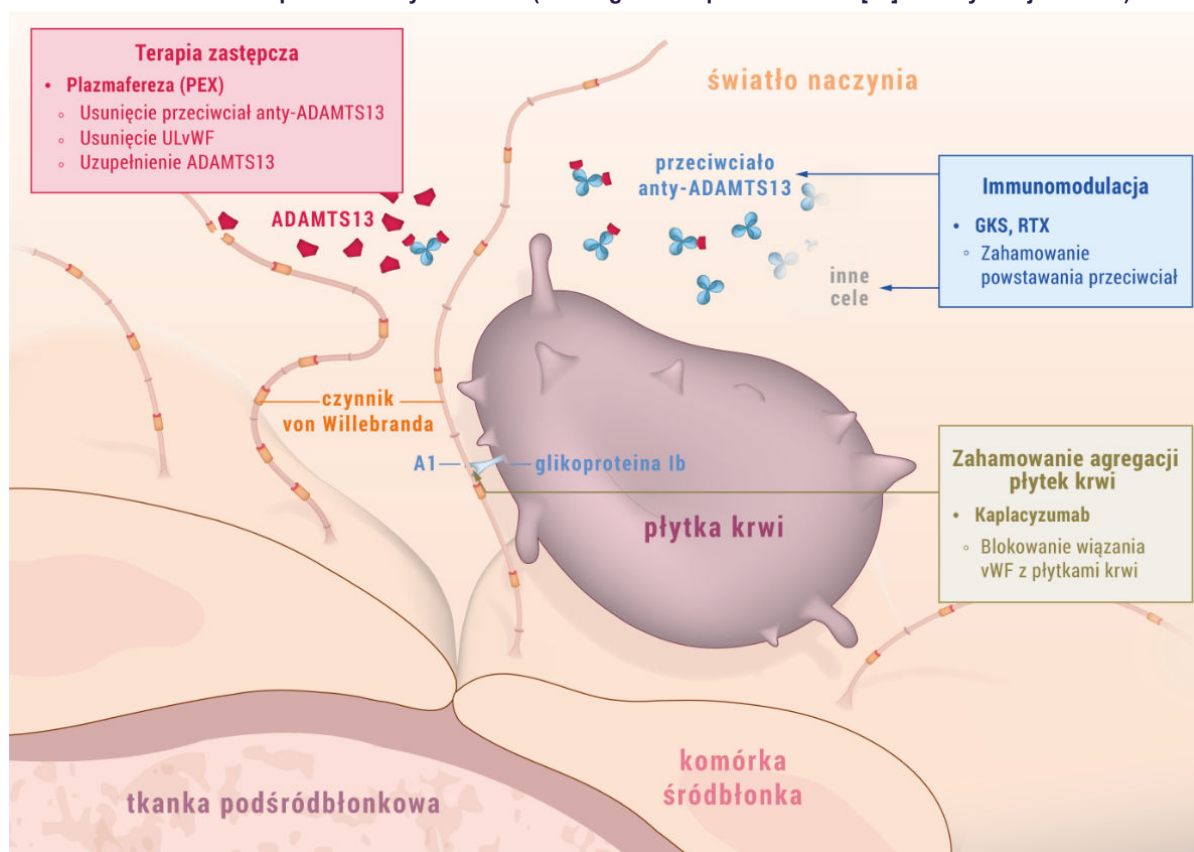
Kaplacyzumab stanowi uzupełnienie terapii standardowej (PEX+immunosupresja) w leczeniu dorosłych pacjentów z epizodem aTTP

Kaplacyzumab uniemożliwia charakterystyczne w aTTP wiązanie się wielkich multimetrow czynnika von Willebranda (ULvWF, ang. ultra large von Willebrand factor multimers) z płytkami krwi, które w konsekwencji tworzą niebezpieczne zakrzepy

Dodatkowo wpływa on także na dostępność czynnika von Willebranda, wywołując przemijające obniżenie całkowitego poziomu antygenu czynnika von Willebranda we krwi

Kaplacyzumab pozwala na skrócenie czasu trwania epizodu aTTP, w trakcie którego pacjent jest narażony na pojawienie się poważnych konsekwencji

Rysunek 13.
Mechanizm działania terapii stosowanych w aTTP (źródło grafiki: raport EMA 2018 [81] + modyfikacje własne)



GKS – glikokortykosteroidy; RTX – rytuksymab (ang. *rituximab*)

2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.9.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W 2017 roku opublikowano konsensus dotyczący standaryzacji terminologii związanej z TTP i pokrewnymi TMA. Przedstawiono w nim m.in. definicje hematologicznej odpowiedzi na leczenie epizodu aTTP:

- **odpowiedź kliniczna** – utrzymująca się normalizacja liczby płytek krwi powyżej poziomu dolnej granicy normy, tj. $150\ 000/\text{mm}^3$ oraz stężenie LDH na poziomie $<1,5$ x górna granica normy po zakończeniu stosowania PEX⁴,
- **remisja kliniczna** – odpowiedź kliniczna po zakończeniu stosowania PEX utrzymująca się przez okres dłuższy niż 30 dni,
- **zaostrzenie/wczesny nawrót** – spadek liczby płytek krwi poniżej poziomu dolnej granicy normy, tj. $150\ 000/\text{mm}^3$ oraz wzrost stężenia LDH wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu 30 dni od ostatniego zabiegu PEX po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej,

⁴ Czas utrzymywania się ww. wyników oraz okres od zakończenia PEX nie został sprecyzowany.

- **późny nawrót** – spadek liczby płytek krwi poniżej poziomu dolnej granicy normy, tj. $150\ 000/\text{mm}^3$ wymagający wznowienia PEX, z obecnością objawów lub ich brakiem, który miał miejsce powyżej 30 dni od ostatniego zabiegu PEX po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej (najczęściej z towarzyszącym wzrostem stężenia LDH),
- **choroba oporna** – utrzymująca się trombocytopenia, brak przyrostu liczby płytek krwi lub liczba płytek krwi na poziomie $<50\ 000/\text{mm}^3$ oraz utrzymujące się podwyższone stężenie LDH ($>1,5$ x górna granica normy) pomimo zastosowania 5 zabiegów PEX i leczenia GKS,
- **poważna (ang. severe) choroba oporna** – stan zgodny z powyższą definicją, przy czym liczba płytek krwi wynosi $<30\ 000/\text{mm}^3$ [66].

Normalizacja liczby płytek krwi najczęściej określana jest jako poziom wynoszący powyżej $150\ 000/\text{mm}^3$, natomiast zakres norm dla LDH w poszczególnych laboratoriach może się różnić w zależności od stosowanego analizatora biochemicznego, w związku z czym wynik powinien być analizowany zgodnie z normami dla danego laboratorium [66].

W ocenie skuteczności terapii epizodu aTTP bardzo istotną rolę odgrywa **czas do normalizacji liczby płytek krwi**. Im szybciej nastąpi normalizacja tego parametru, tym krótszy okres w trakcie którego pacjent narażony jest na wystąpienie poważnych konsekwencji epizodu aTTP [7, 9].

Definicje punktów końcowych zastosowanych w badaniach klinicznych dla kaplacyzumabu (TITAN oraz HERCULES) przedstawiono poniżej (Tabela 20, Rysunek 14) [7, 9].

Tabela 20.
Definicje punktów końcowych w badaniach RCT dla kaplacyzumabu [7, 9]

Punkt końcowy	HERCULES	TITAN
Czas do odpowiedzi na leczenie*	Czas do: normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni	Czas do: potwierdzonej normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$). Potwierdzenie obejmuje liczbę płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ po 48 godz. oraz poziom LDH <2 x górna granica normy
Wczesny nawrót/zaostrenie (ang. exacerbation)	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce w ciągu maksymalnie 30 dni od zakończenia codziennej PEX
Późny nawrót (ang. relapse)	Ponowny spadek liczby płytek krwi, po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wymagający wznowienia PEX, który miał miejsce >30 dni od zakończenia codziennej PEX	Epizod aTTP <i>de novo</i> , który miał miejsce >30 dni od zakończenia codziennej PEX
Oporna aTTP	Brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia oraz poziom LDH $>$ górnej granicy normy*	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**

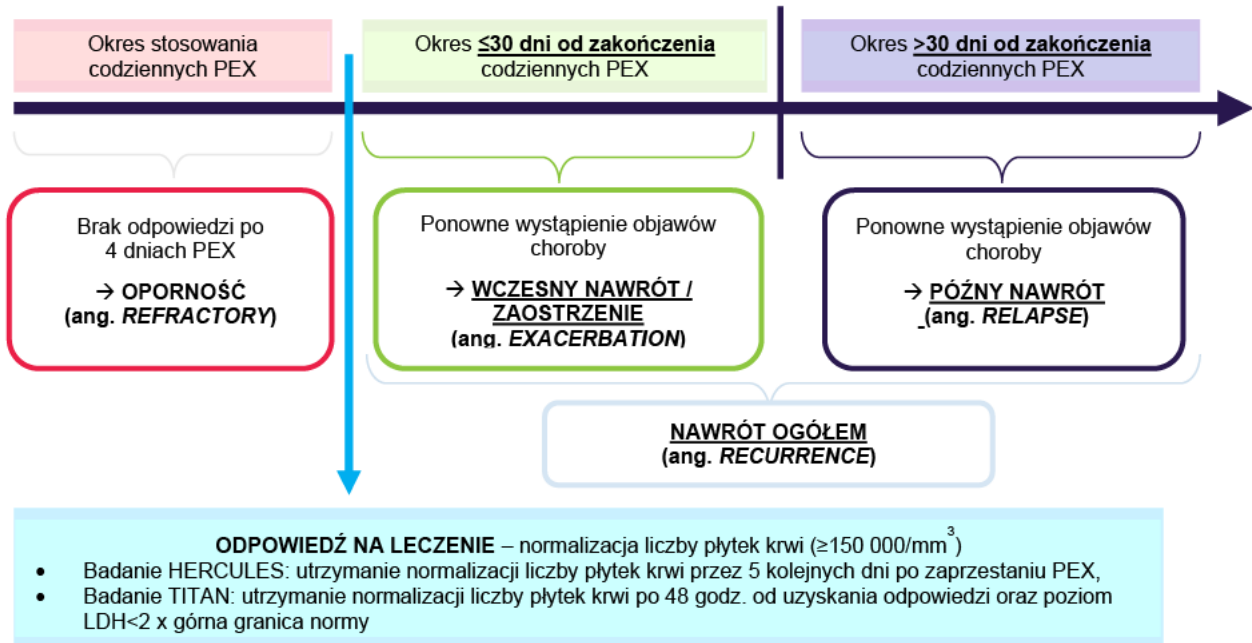
LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*).

* Górna granica normy stanowi maksymalną wartość uznawaną za prawidłową. Zakres norm w poszczególnych laboratoriach może się różnić 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 14.

Punkty końcowe w badaniach klinicznych dla porównania kaplacyzumab + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (opracowanie własne na podstawie Peyvandi 2016 i Scully 2019 [7, 9])



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

Epizod aTTP stanowi bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta, w związku z czym w ocenie skuteczności terapii epizodu aTTP ważna jest ocena ryzyka wystąpienia zgonu związanego z aTTP [7, 9].

Ze względu na fakt, że w trakcie epizodu aTTP u pacjentów często dochodzi do niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego kluczowa jest także ocena funkcji poznawczych, którą można przeprowadzić w postaci oceny objawów neurologicznych lub z wykorzystaniem odpowiedniej skali. Jedną z takich skal stanowi standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego (SMMSE, ang. *Standardized Mini-Mental State Examination*), składająca się z 6 elementów, na podstawie której można ocenić głębokość otępienia. Wynik mieści się w zakresie od 0–30 pkt., a jego wyższa wartość odzwierciedla lepszy stan. Kwestionariusz SMMSE zaprezentowano w aneksie (Aneks A.1) [1, 5, 70, 82].

Konsekwencje epizodu aTTP mogą obejmować także wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zakrzepowo-zatorowych, których przyczyną są powstające w naczyniach krwionośnych zakrzepy. Rzadziej u pacjentów z aTTP występują powikłania związane z niedokrwieniem nerek. Miarą stopnia uszkodzenia narządów mogą być wyniki badań laboratoryjnych uwzględniające markery uszkodzenia narządów oraz czas do ich normalizacji. Podobnie jak w przypadku liczby płytek krwi, im krótszy jest czas do ich normalizacji, tym krócej pacjent jest narażony na występowanie poważnych konsekwencji epizodu aTTP. Wśród markerów uszkodzenia narządów można wymienić:

- LDH – marker niedokrwienia serca,
- troponinę sercową – marker niedokrwienia serca,
- kreatyninę – marker niedokrwienia nerek [7, 9, 83].

Leczenie epizodu aTTP często wiąże się z długotrwałą hospitalizacją lub koniecznością przebywania na oddziale intensywnej opieki medycznej. Podstawę terapii stanowią zabiegi PEX, które stwarzają znaczne obciążenie dla organizmu pacjenta oraz wiążą się z ryzykiem wystąpienia powikłań takich jak parestezje, skurcze mięśni kończyn, posocznica czy wstrząs anafilaktyczny. Mając na względzie powyższe w ocenie skuteczności terapii aTTP należy uwzględnić także:

- czas trwania hospitalizacji,
- czas przebywania na oddziale intensywnej terapii,
- czas trwania, liczbę zabiegów oraz objętość PEX [7, 9, 34, 35, 80].

W trakcie leczenia epizodu aTTP niejednokrotnie dochodzi do wystąpienia **zdarzeń niepożądanych**.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjenta, zagrożenie życia, koniczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe [84].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria te pozwalają na odpowiednią klasyfikację oraz stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych [85].

Konsekwencje spowodowane wystąpieniem epizodu aTTP mogą ograniczać zdolność chorego do samodzielnego funkcjonowania, a także obniżyć jego **jakość życia**. Najczęściej dotykane przez chorobę obszary jakości życia obejmują:

- pogorszenie funkcjonowania poznawczego, problemy z koncentracją, przetwarzaniem informacji oraz pamięcią,
- obciążenie ryzykiem wystąpienia długotrwałych przewlekłych chorób, np. nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek czy udarem,
- strach i niepokój przed nawrotem choroby, który może doprowadzić do depresji,
- czasową niezdolność do pracy oraz konieczność rehabilitacji [38, 39, 76, 86].

Istotny wpływ na jakość życia pacjentów w trakcie epizodu aTTP ma także wspomniana wyżej hospitalizacja oraz konieczność przeprowadzania zabiegów PEX, dlatego nowe leki stosowane w leczeniu epizodu aTTP powinny mieć na celu także skrócenia czasu trwania tych zabiegów oraz czasu przebywania w szpitalu [34, 35, 80].

Nie odnaleziono skal oceny jakości życia specyficznych dla jednostki chorobowej aTTP. Zastosowanie znajdują kwestionariusze:

- RBANS (ang. *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) do oceny krótko- oraz długotrwałej pamięci, skupienia uwagi, mowy, zdolności wzrokowo-przestrzennych, wynik uzyskiwany w kwestionariuszu to średnia (SD): 100 (15), gdzie niższe wartości wskazują na większe zaburzenia funkcji poznawczych;
- SF-36 do oceny ogólnej jakości życia, zawiera 36 pytań, 8 kategorii (sprawność fizyczna, sprawność społeczna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu i witalność) w dwóch domenach: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Wynik podawany jest w skali 0–100, gdzie wynik rosnący oznacza poprawę;
- HIT-6 (ang. *headache impact test*) do oceny bólu głowy (pod kątem częstotliwości, nasilenia i wpływu na codzienne funkcjonowanie) w 5-stopniowej skali Likerta [87].

2.9.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) za klinicznie istotne punkty końcowe należy uznać punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności,
- przebiegu/nasilenia choroby,
- zależnej od zdrowia jakości życia,
- zdarzeń niepożądanych [88].

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo KPL w terapii epizodu aTTP I-rzędowy punkt końcowy stanowił czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako:

- w badaniu HERCULES: czas do normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni,
- w badaniu TITAN: czas do potwierdzonej normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$), potwierdzenie obejmuje liczbę płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ po 48 godz. oraz poziom LDH $< 2 \times$ górna granica normy [7, 9].

Ponadto ocenie podlegały także parametry związane z hospitalizacją oraz przeprowadzeniem zabiegów PEX takie jak czas ich trwania, liczba zabiegów i objętość PEX. Do oceny uszkodzenia narządów pośrednio wykorzystano czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów (LDH, troponiny sercowej, kreatyniny) [7, 9].

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających zależność pomiędzy czasem do uzyskania odpowiedzi na leczenie a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Mając jednak na względzie mechanizm przebiegu choroby, tj. tworzenie się zakrzepów blokujących przepływ krwi i prowadzących do niedokrwienia narządów, można przypuszczać, że skrócenie czasu do normalizacji liczby płytek krwi

skraca także czas w trakcie którego pacjent narażony jest na wystąpienie poważnych powikłań i konsekwencji epizodu aTTP, w tym zgonu [3, 89].

W związku z tym, że hospitalizacja oraz przeprowadzanie zabiegów PEX obniżają jakość życia pacjentów, także szybsze uzyskanie odpowiedzi na leczenie, a w konsekwencji skrócenie czasu przebywania w szpitalu oraz czasu i liczby zabiegów PEX może przyczynić się również do poprawy jakości życia chorych oraz zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań procedury PEX [34, 35].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W drodze przeszukania literatury odnaleziono 3 dokumenty o zasięgu krajowym opracowane w 2023 roku (wytyczne Brytyjskiego Komitetu ds. Standardów w Hematologii (BCSH, ang. *British Committee for Standards in Haematology*), konsensus grupy specjalistów doświadczonych w leczeniu TTP z Katalonii (*TTP Catalan group*) oraz wytyczne Japońskiego Towarzystwa Hematologicznego (JSH, ang. *Japanese Society of Hematology*). Co więcej, w 2020 roku Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) opublikowało wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i terapii TTP, a w 2022 roku ukazała się adaptacja tych wytycznych do warunków europejskich (przygotowana przez europejską grupę roboczą ds. postępowania w chorobach nerek ERBP ang. *European Renal Best Practice*). Także w 2020 roku brytyjska agencja HTA (NICE) opublikowała wyniki oceny i rekomendację dotyczącą stosowania kaplacyzumabu w leczeniu epizodu aTTP u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg [90–96].

Japońskie wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się wyłącznie do populacji dorosłych. W pozostałych dokumentach nie odnaleziono informacji określających, czy wytyczne te odnoszą się wyłącznie do dorosłych, czy obejmują także dzieci i młodzież. Należy zwrócić uwagę, że aTTP u osób poniżej 18 lat występuje bardzo rzadko, a dowody naukowe dotyczące terapii aTTP w tej populacji są ograniczone [17, 90–92, 94, 95].

W ramach analizy wytycznych praktyki klinicznej aTTP korzystano także z informacji pochodzących z podręcznika chorób wewnętrznych (Interna Szczeklika 2022), opinii ekspertów z opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych rytuksymabu we wskazaniu TTP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) oraz opinii ekspertów z opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych kaplacyzumabu w ramach programu lekowego w leczeniu TTP. Zestawienie uwzględnionych w analizie źródeł informacji przedstawiono poniżej (Tabela 21) [10, 97, 6].

Tabela 21.
Zestawienie odnalezionych dokumentów / źródeł zawierających wytyczne praktyki klinicznej w aTTP

Nazwa towarzystwa / Źródło	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
BCSH (<i>British Committee for Standards in Haematology</i>)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w TTP	2023	[90]
TTP Catalan group	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w TTP	2023	[91]
JSH (<i>Japanese Society of Hematology</i>)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w TTP	2023	[92]
ERBP (<i>European Renal Best Practice</i>)	Dostosowanie zaleceń postępowania w TTP opracowanych przez ISTH 2020 do warunków europejskich	2022	[93]

Nazwa towarzystwa / Źródło	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
ISTH (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w TTP	2020	[94, 95]
NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)	Ocena skuteczności kaplacyzumabu w leczeniu epizodu aTTP u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg	2020 ^a	[96]
Interna Szczeklika	Rozdział dotyczący leczenia aTTP	2022	[10]
Opracowania AOTMIT	Opinie ekspertów z opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych rytuksymabu we wskazaniu TTP w ramach RDTL	2018	[28]
	Opinie ekspertów z opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych kaplacyzumabu we wskazaniu TTP	2021	[6]

RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowej.

a) Aktualizacja przewidziana w 2023 r.

PIERWSZA LINIA LECZENIA EPIZODU ATTP

Podstawę leczenia I linii, konieczną do rozpoczęcia niezwłocznie po wstępnym rozpoznaniu aTTP⁵ stanowi wymienna **transfuzja osocza (PEX)**, która usuwa przeciwciała przeciw ADAMTS13 i uzupełnia ADAMTS13. **W terapii aTTP zabieg wykonywany jest codziennie, aż do ustąpienia objawów neurologicznych, normalizacji aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. lactate dehydrogenase) i przez 2 dni po uzyskaniu wzrostu liczby płytek krwi $>150\ 000/\mu\text{l}$ [3, 34, 90, 94, 95], (a w przypadku jednoczesnego leczenia KPL – przez 2 dni po uzyskaniu wzrostu liczby płytek krwi $>125\ 000/\mu\text{l}$ [91]).**

PEX najczęściej łączy się z **immunosupresją**, głównie polegającą na przyjmowaniu GKS – prednizonu lub metyloprednizolonu, ewentualnie innych leków z tej grupy (np. rytuksymab, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, winkrystyna). W brytyjskich wytycznych wskazano, że dzienna dawka metyloprednizolonu może wynosić 1 g/d przez 3 kolejne dni u dorosłych pacjentów. Inną, możliwą do rozważenia opcją terapeutyczną jest prednizon podawany doustnie w wysokiej dawce np. 1mg/kg/d, ze stopniowym zmniejszaniem dawki przy utrzymującym się wzroście poziomu aktywności ADAMTS13 (*siła rekomendacji 1, jakość dowodów B*) [3, 10, 90, 91, 94, 95].

Opublikowane wytyczne praktyki klinicznej ISTH, BCSH, TTP Catalan group i JSH jako opcję leczenia aTTP wymieniają **kaplacyzumab (KPL)**, przeciwciało monoklonalne wskazane do stosowania w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją. Eksperci podkreślili, że największe korzyści z terapii kaplacyzumabem można odnotować w przypadku podania leku na początkowym etapie leczenia. Terapia kaplacyzumabem powinna być prowadzona pod opieką doświadczonego lekarza, a decyzja o jej rozpoczęciu powinna być uzależniona od możliwości przeprowadzenia testu oznaczenia aktywności ADAMTS13 oraz czasu oczekiwania na jego wynik, który nie powinien przekraczać 7 dni. Do czasu uzyskania wyników oznaczenia aktywności ADAMTS13 można rozważyć terapię

⁵Ze względu na stan naglący choroby zaleca się by leczenie rozpocząć jeszcze przed otrzymaniem wyników aktywności ADAMTS13 oraz przeciwciał anti-ADAMTS13 [5].

kaplacyzumabem u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem aTTP, oszacowanym na podstawie oceny klinicznej lub z wykorzystaniem skali oceny ryzyka aTTP [90–92, 94, 95].

Zgodnie z rekomendacją NICE z 2020 roku kaplacyzumab powinien być stosowany wraz z PEX i immunosupresją jako opcja terapeutyczna epizodu aTTP u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku ≥ 12 lat i o masie ciała ≥ 40 kg [96].

W wyjątkowych sytuacjach należy rozważyć włączenie kolejnej terapii immunosupresyjnej – rytuksymabu (RTX, ang. *rituximab*) do terapii PEX + GKS. Dotyczy to pacjentów z ciężkim przebiegiem klinicznym, bez szybkiej odpowiedzi na leczenie, z objawami kardiologicznymi lub neurologicznymi [3, 10, 90–92]. Wytyczne praktyki klinicznej ISTH zalecają dodanie RTX do terapii PEX + GKS u pacjentów z pierwszym epizodem aTTP bez ograniczenia do szczególnych przypadków. Ponadto w tym samym dokumencie pojawia się rekomendacja odnosząca się do profilaktycznego stosowania RTX u pacjentów w remisji, z niskim poziomem aktywności ADAMTS13 i brakiem objawów choroby. Należy jednak zaznaczyć, że są to rekomendacje warunkowe w oparciu o dowody naukowe bardzo niskiej jakości [94, 95].

Japońskie wytyczne wskazują także na możliwość włączenia do leczenia terapii przeciwplatekowej (kwas acetylosalicylowy doustnie w dawce 81–100 mg raz dziennie do czasu zakończenia stosowania GKS) należy jednak unikać równoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego i kaplacyzumabu ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia[92].

CHOROBA OPORNA LUB NAWROTOWA

Oporna na leczenie aTTP dotyczy 10–42% przypadków i definiowana jest jako brak odpowiedzi platekowej po 4–7 dniach leczenia PEX + GKS lub pogorszenie stanu w trakcie trwania leczenia I linii. Nawrót oznacza ponowne wystąpienie epizodu aTTP po ponad 30 dniach od zakończenia terapii PEX i występuje w 20–40% przypadków aTTP [3, 30, 90].

W ramach leczenia choroby odpornej/nawrotowej można zastosować takie same terapie jak w I linii leczenia lub zwiększyć dawki GKS. U chorych nie odpowiadających na leczenie PEX i GKS należy rozważyć włączenie do terapii PEX \pm GKS:

- **kaplacyzumabu (KPL),**
- leków immunosupresyjnych (rytuksymab, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, winkrystyna),
- zabiegu usunięcia śledziony (SPL, splenektomia),
- leczenia eksperymentalnego (np. bortezomib, N-acetylocysteina, rekombinowana ADAMTS13 i jej wariant nie reagujący z przeciwciałami)⁶ [3, 10, 90–92, 94–96].

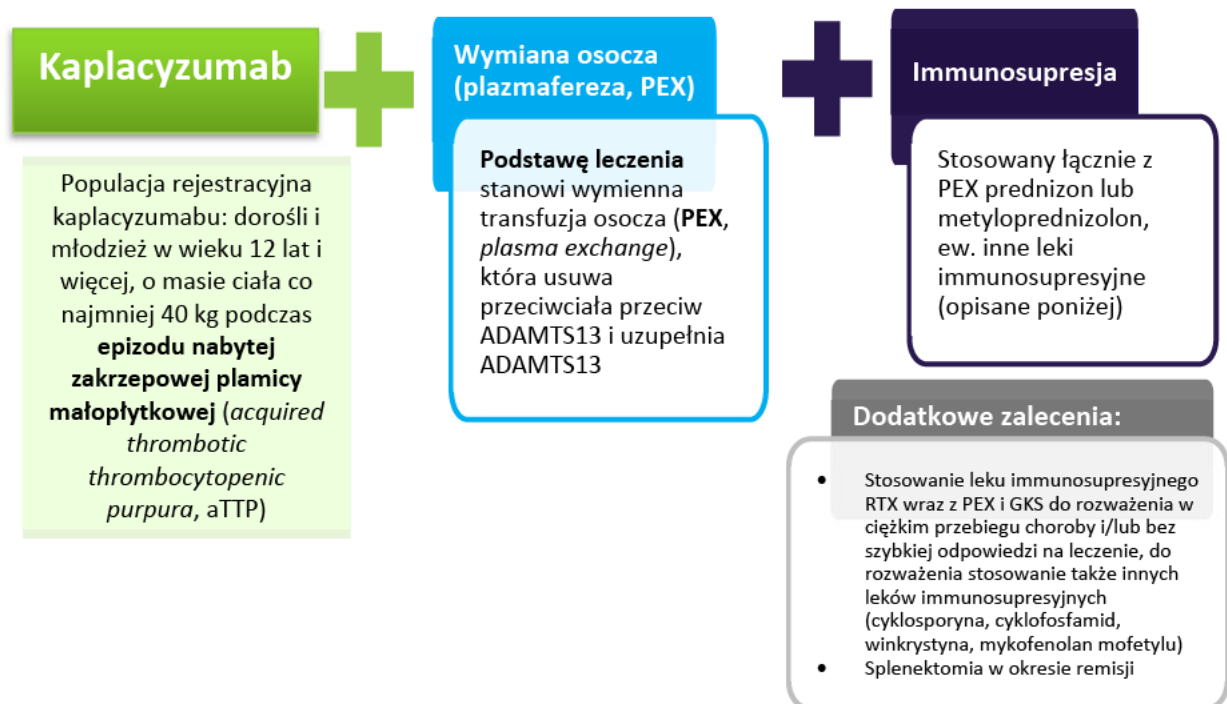
⁶ Nie odnaleziono jednak doniesień, które sugerowałyby stosowanie ww. terapii w Polsce.

Warto podkreślić, że terapia KPL u pacjentów z nawrotem choroby jest rekomendowana także przez wytyczne praktyki klinicznej ISTH opublikowane w 2020 roku [94, 95].

W ramach profilaktyki nawrotu aTTP można rozważyć stosowanie RTX (u pacjentów u których po przebytych epizodzie aTTP utrzymuje się niska aktywność ADAMTS13) lub rozważyć wykonanie zabiegu SPL w okresie remisji po pierwszym nawrocie [3].

Podsumowanie terapii zalecanych do stosowania w I oraz II linii leczenia aTTP przedstawiono poniżej (Rysunek 15).

Rysunek 15. Podsumowanie zaleceń praktyki klinicznej odnośnie do terapii stosowanych w leczeniu epizodu aTTP na podstawie odnalezionych źródeł [3, 10, 90–92, 94–96]



GKS – glikokortykosteroidy; PEX – transfuzja osocza (ang. *plasma exchange*); RTX – rytuksymab (ang. *rituximab*).

SZCZEGÓŁOWE WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ ISTH 2020

Zgodnie z opublikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej ISTH, zaleca się włączenie kaplacyzumabu do terapii standardowej (PEX + GKS) u pacjentów z pierwszym lub kolejnym epizodem aTTP. Zwrócono uwagę, że pacjenci otrzymujący kaplacyzumab w badaniach klinicznych mieli istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia wczesnego nawrotu/zaostżenia choroby (tj. do 30 dni od zakończenia PEX) w porównaniu z grupą kontrolną leczoną samym PEX + GKS (rekomendacja w oparciu o umiarkowane dowody naukowe). Z drugiej strony wśród pacjentów stosujących kaplacyzumab wyższe niż w grupie kontrolnej było ryzyko wystąpienia późnego nawrotu aTTP, co sugeruje że terapia kaplacyzumabem może opóźnić wystąpienie nawrotu. W odniesieniu do bezpieczeństwa terapii, wskazano na możliwość wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniem. Największe korzyści z terapii kaplacyzumabem można odnotować w przypadku podania go na początkowym etapie

leczenia, nawet przed otrzymaniem wyników aktywności ADAMTS13, co jednak stwarza pewne ryzyko zastosowania leku u pacjenta, u którego diagnoza aTTP nie zostanie potwierdzona na podstawie wyników aktywności ADAMTS13 oraz obecności przeciwciał anty-ADAMTS13 [94, 95].

Wytyczne ISTH wyróżniają różne schematy postępowania z pacjentami z podejrzeniem aTTP:

- na podstawie wyników badań prawdopodobieństwa aTTP (badania: liczba płytek krwi, stężenie hemoglobiny, stężenie kreatyniny, obecność schistocytów):
 - wysokie prawdopodobieństwo aTTP: $\geq 90\%$
 - niskie lub umiarkowane prawdopodobieństwo aTTP: $< 90\%$
- na podstawie dostępności testu do oznaczania aktywności ADAMTS13:
 - wyniki dostępne szybko (w ciągu 72 godz.) lub wyniki dostępne z opóźnieniem (po 72 godz., ale przed upływem 7 dni)
 - test niedostępny [94, 95].

Prawdopodobieństwo aTTP powinno być oszacowane na podstawie oceny klinicznej lub z wykorzystaniem formalnej metody oceny ryzyka aTTP (wytyczne nie wskazują konkretnych skal, ich przykłady opisano w Rozdz. 2.5.1) [94, 95].

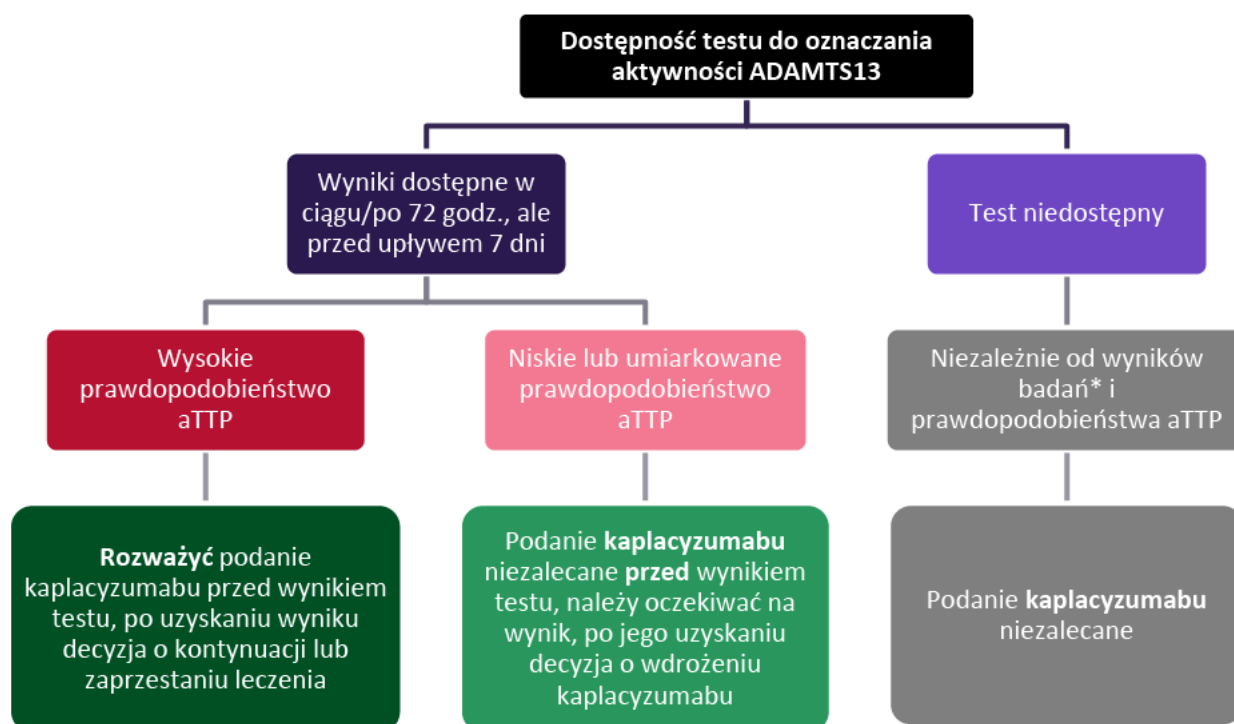
U pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem aTTP należy rozważyć podanie kaplacyzumabu przed uzyskaniem wyniku aktywności ADAMTS13, natomiast po uzyskaniu tego wyniku należy podjąć decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu leczenia kaplacyzumabem. U pacjentów z niskim lub umiarkowanym prawdopodobieństwem aTTP należy oczekiwać na wynik aktywności ADAMTS13, a dopiero po jego uzyskaniu można podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia kaplacyzumabem. Nie zaleca się natomiast stosowania kaplacyzumabu w sytuacji zupełnego braku dostępu do testu oznaczającego aktywność ADAMTS13 (Rysunek 16) [94, 95].

Po uzyskaniu wyników aktywności ADAMTS13 należy kontynuować lub rozpocząć terapię KPL zgodnie z podanymi zaleceniami:

- aktywność ADAMTS13 $< 10\%$ – zalecana terapia KPL,
- aktywność ADAMTS13 10–20% – decyzja o rozpoczęciu lub kontynuacji terapii KPL powinna być oparta o opinię kliniczną,
- aktywność ADAMTS13 $> 20\%$ – terapia KPL nie zalecana [94, 95].

Kaplacyzumab stanowi nową opcję terapeutyczną i powinien być stosowany pod kontrolą doświadczonego lekarza, posiadającego wiedzę na temat leku oraz decydującego o momencie rozpoczęcia oraz zakończenia terapii [94, 95].

Rysunek 16.
Schemat postępowania w przypadku podejrzenia aTTP zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej ISTH 2020 [94, 95]



* Badania: liczba płytek krwi, stężenie hemoglobiny, stężenie kreatyniny, obecność schistocytów. Prawdopodobieństwo aTTP powinno być oszacowane na podstawie oceny klinicznej lub z wykorzystaniem formalnej metody oceny ryzyka aTTP (wytyczne nie wskazują konkretnych skal, ich przykłady opisano w Rozdz. 2.5.1)

ADAPTACJA WYTYCZNYCH ISTH DO WARUNKÓW EUROPEJSKICH ZGODNIE Z OPACOWANIEM ERBP

Europejska grupa robocza ds. postępowania w chorobach nerek (ERBP, ang. *European Renal Best Practice*) wydała w 2022 roku opracowanie, zgodnie z którym szczególnie istotne jest wdrożenie w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu pacjentów z TTP na terenie Europy pomiarów aktywności ADAMTS13, celem skrócenia czasu do postawienia diagnozy TTP oraz zapobiegania nawrotom objawów klinicznych w okresie obserwacji. Dodatkowo zwrócono uwagę, że w leczeniu ostrej postaci iTTP podstawowe znaczenie nadal mają PEX i GKS, jednak dodanie RTX jest też możliwe jako postępowanie wyprzedzające w przypadku nawrotu stwierdzonego w oparciu o ADAMTS13, celem zapobiegania nawrotowi klinicznemu choroby [93]. Wskazano także, że kaplacyzumab także może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrego epizodu iTTP [93].

4. Finansowanie terapii

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Spośród opcji leczenia wymienianych przez wytyczne oraz inne źródła informacji medycznej, wskazanie rejestracyjne bezpośrednio odnoszące się do terapii epizodów aTTP posiada jedynie **kaplacyzumab**, jednak nie jest on aktualnie refundowany w Polsce (Tabela 22).

- **Programy lekowe⁷**: dla wskazania aTTP nie ma aktualnie żadnych programów lekowych [98].
- **Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu aTTP (ICD-10: M31.1) w ramach wykazu otwartego (załącznik A do obwieszczenia)⁷**: Bardzo ogólne wskazanie rejestracyjne, które może także obejmować terapię aTTP posiada metyloprednizolon, którego refundacja dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań. Ponadto szereg leków immunosupresyjnych jest finansowanych ze środków publicznych we wskazaniach pozarejestracyjnych, takich jak choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL lub małopłytkowość oporna na leczenie, które prawdopodobnie obejmują także aTTP (Tabela 23) [98–100].
- **Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu aTTP (ICD-10: M31.1) w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia)⁷**: Wskazywana w wytycznych oraz przez ekspertów klinicznych winkrystyna aktualnie refundowana jest w ramach katalogu chemioterapii (Tabela 24). Mimo że nie posiada wskazania refundacyjnego w aTTP, prawdopodobnie istnieje możliwość jej zastosowania w leczeniu aTTP, jako wskazaniu pozarejestracyjnym – takie stanowisko zostało przyjęte w opracowaniu dotyczącym finansowania ze środków publicznych RTX we wskazaniu TTP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) [97, 98].
- **RDTL**: RTX nie jest aktualnie ujęty w obwieszczeniu refundacyjnym we wskazaniu aTTP. W 2018 roku i 2020 roku AOTMiT pozytywnie odniosła się do refundacji RTX w leczeniu TTP (wskazanie *off-label*) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), „po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych”. Z kolei zgodnie z odpowiedzią Ministra Zdrowia na pytanie zawarte we wniosku o udostępnienie informacji publicznej, do dnia 6 września 2019 roku złożono 10 wniosków o wydanie zgody na pokrycie kosztów terapii RTX we wskazaniu TTP (M31.1.) w ramach procedury RDTL, z czego 4 wnioski zostały złożone w 2018 roku, a 6 w 2019 roku. Wszystkie wnioski zostały rozpatrzone pozytywnie [98, 101–103]. Obecne zasady dotyczące RDTL nie wymagają każdorazowego wydawania zgody Ministra Zdrowia na pokrycie kosztów terapii. Regularnie publikowane są natomiast komunikaty Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu

⁷ Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

do technologii lekowych. W najnowszym komunikacie wydanym w listopadzie 2023 roku nie ujęto RTX we wskazaniu aTTP [104].

- **Zabiegi i procedury aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu aTTP (ICD-10: M31.1) w ramach leczenia szpitalnego:** W ramach leczenia szpitalnego w Polsce ze środków publicznych finansowany jest także zabieg plazmaferezy leczniczej (PEX) oraz zabieg usunięcia śledziony (SPL). Zabieg PEX rozliczany jest w katalogu produktów do sumowania (wartość punktowa: 3840 pkt), oraz w katalogu produktów odrębnych jako PEX z hospitalizacją (wartość punktowa: 4056 pkt). W katalogu grup rozliczana jest natomiast SPL, dla której wartość punktowa wynosi 6200 pkt w przypadku hospitalizacji oraz 5704 pkt w przypadku hospitalizacji planowanej (Tabela 25) [105].

Wymienione powyżej opcje terapeutyczne są zarejestrowane (wskazania nieobejmujące aTTP) do stosowania w populacji dzieci, młodzieży i dorosłych. Wyjątek stanowi RTX, który zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (jednak nieobejmującymi aTTP) powinien być stosowany wyłącznie wśród dorosłych, jednak prawdopodobnie jego finansowanie w ramach RDTL nie jest ograniczone do wieku.

Tabela 22.
Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych stosowanych w terapii aTTP w Polsce [98]

Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne w aTTP	Wskazanie refundacyjne w aTTP
GKS (działanie immunosupresyjne)		
Metyloprednizolon	TAK (wskazania bardzo szerokie) ^a	TAK, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. ostre choroby hematologiczne (np. niedokrwistość autoimmunohemolityczna, ostra plamica małopłytkowa) [99, 100, 106]) U osób poniżej 18 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją U osób powyżej 65 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją
Prednizon	NIE	TAK, wskazanie pozarejestracyjne (<i>off-label</i>): choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL U osób poniżej 18 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją U osób powyżej 65 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją
Inne leki immunosupresyjne		
Cyklosporyna	NIE	TAK, wskazanie pozarejestracyjne (<i>off-label</i>): choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; małopłytkowość oporna na leczenie U osób poniżej 18 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją U osób powyżej 65 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją
Azatiopryna	NIE	TAK, wskazanie pozarejestracyjne (<i>off-label</i>): choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL U osób poniżej 18 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją U osób powyżej 65 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją

Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne w aTTP	Wskazanie refundacyjne w aTTP
Cyklofosfamid	NIE	TAK, wskazanie pozarejestracyjne (<i>off-label</i>): choroby autoimmunizacyjne, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami U osób poniżej 18 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją U osób powyżej 65 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją
Mykofenolan mofetylu	NIE	TAK, wskazanie pozarejestracyjne (<i>off-label</i>): choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności U osób poniżej 18 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją U osób powyżej 65 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją
Winkrystyna	NIE	NIE, jednak prawdopodobnie jest stosowna w ramach wskazania pozarejestracyjnego (<i>off-label</i>) ^b
Rytuksymab	NIE	Brak refundacji w ramach obwieszczenia refundacyjnego, możliwe finansowanie w ramach RDTL (<i>off-label</i>) ^d
Inne rodzaje terapii		
Kaplacyzumab	TAK (aTTP) ^c	Brak refundacji
Bortezomib	NIE	Brak refundacji
Acetylocysteina	NIE	Brak refundacji
Rekombinowana ADAMTS13 i jej wariant nie reagujący z przeciwciałami	NIE	Brak refundacji

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

a) Wszystkie wskazania do leczenia kortykosteroidami w przypadku kiedy niezbędne jest uzyskanie szybkiego działania produktu leczniczego lub gdy z innych powodów (np. wymiotów lub utraty przytomności) wymagane jest podanie pozajelitowe.

b) Finansowana w ramach katalogu chemioterapii, jednak brak wskazania w terapii aTTP (kod ICD-10: M31.1).

c) Wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu aTTP w połączeniu z PEX i immunosupresją.

d) Pozytywna opinia AOTMiT w 2018 i 2020 roku odnośnie do finansowania ze środków publicznych RTX we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa w ramach RDTL. Brak uwzględnienia na negatywnej liście RDTL w komunikacie z listopada 2023 roku.

Tabela 23.

Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu aTTP (ICD-10: M31.1) [98, 107]

Lek	Preparaty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu aTTP	Kat. dost.	OD	Kwota dopłaty pacjenta [zł]*
Metylprednizolon	Meprelon	Rp.	ryczałt	6,83 / 4,53 / 4,38
	Metypred	Rp.	ryczałt	6,83 / 4,51
	Medrol	Rp.	ryczałt	11,38 / 4,53
Prednizon	Encorton	Rp.	ryczałt	10,62 / 13,91 / 9,75 / 5,33 / 11,06
	Cyclaid	Rp.	ryczałt	3,20 / 3,80
Cyklosporyna	Equoral	Rp.	ryczałt	3,20 / 3,80
	Sandimmun Neoral	Rp.	ryczałt	27,80 / 10,63 / 35,30 / 11,47 / 12,16
Azatiopryna	Azathioprine VIS	Rp.	ryczałt	5,73 / 5,53
	Imuran	Rp.	ryczałt	3,56
Cyklofosfamid	Endoxan	Rp.	ryczałt	3,20
	Mycophenolate mofetil Sandoz	Rp.	ryczałt	3,20 / 10,64

Lek	Preparaty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu aTTP	Kat. dost.	OD	Kwota dopłaty pacjenta [zł]*
Mykofenolan mofetylu	Myfenax	Rpz.	ryczałt	7,03
	CellCept	Rpz.	ryczałt	128,40 / 50,36
	Mycofit	Rp.	ryczałt	3,20

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania.

*Różne kwoty dopłaty dla preparatów różniących się kodem EAN.

Tabela 24.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu aTTP (ICD-10: M31.1) lub stosowane w tym wskazaniu *off-label* [98]

Lek	Produkty lecznicze	Kat. dost.	OD
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp.	B

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

Tabela 25.

Zabiegi stosowane w terapii aTTP ujęte w katalogach leczenia szpitalnego [105]

Zabieg	Katalog	Zakres świadczeń	Wartość punktowa
PEX	Katalog produktów do sumowania	hematologia, immunologia kliniczna	3840 pkt
PEX z hospitalizacją	Katalog produktów odrębnych	hematologia, immunologia kliniczna	4056 pkt
SPL	Katalog grup	chirurgia ogólna, chirurgia onkologiczna	6200 pkt (hospitalizacja), 5704 pkt (hospitalizacja planowana)

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 r.

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W celu odnalezienia rekomendacji agencji HTA dotyczących kaplacyzumabu stosowanego w terapii epizodu aTTP przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) i na świecie (NICE, SMC, CADTH, PBAC, HAS, IQWiG). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Francuska HAS, niemiecka IQWiG oraz szkocka SMC wydały pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania ze środków publicznych kaplacyzumabu w terapii epizodu aTTP u dorosłych pacjentów, w skojarzeniu z PEX oraz immunosupresją. HAS zwróciło uwagę, że terapia kaplacyzumabem przynosi wysoką korzyść kliniczną. Lek został przypisany do IV kategorii w skali ASMR⁸ (fr. *l'amélioration du service médical rendu*). Ocenę w skali ASMR stosuje się wyłącznie w przypadku produktów leczniczych, dla których korzyść kliniczna została oceniona jako wystarczająca [108–113]. W ocenie IQWiG terapia kaplacyzumabem przynosi korzyść kliniczną, wartość dodana terapii kaplacyzumabem w porównaniu ze standardowym leczeniem (PEX + immunosupresja) nie była natomiast oceniana, ponieważ nie jest

⁸ Wartość dodana w skali ASMR: I – wysoka (ang. *major*), II – ważna (ang. *important*), III – umiarkowana (ang. *moderate*), IV – niewielka (ang. *minor*), V – brak poprawy (ang. *no improvement*).

to konieczne w przypadku produktów leczniczych, które posiadają status leku sierocego (Cabliivi® posiada status leku sierocego). IQWiG wydało także opinię w sprawie poszerzenia wskazania terapeutycznego o pacjentów między 12., a 18. r.ż. ważących ≥ 40 kg, zgodnie z którą istnieje dodatkowa korzyść z dodania kaplacyzumabu do PEX i immunosupresji [109, 110, 112, 114]. W rekomendacji SMC podkreślono, że dodanie kaplacyzumabu do terapii standardowej spowodowało skrócenie czasu do normalizacji liczby płytek krwi oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu z samą terapią standardową [113].

Brytyjska NICE odniosła się do terapii kaplacyzumabem w ramach leczenia epizodu aTTP w populacji dorosłych oraz w populacji młodzieży w wieku 12 lat i więcej o masie ciała co najmniej 40 kg. Agencja pozytywnie odniosła się do finansowania ze środków publicznych w ocenianej populacji terapii kaplacyzumabem dodanej do PEX oraz immunosupresji. W dokumencie podkreślono także, że dodanie do terapii standardowej kaplacyzumabu prowadzi do redukcji czasu do normalizacji liczby płytek krwi, liczby zabiegów PEX oraz czasu hospitalizacji i czasu przebywania na oddziale intensywnej terapii [115, 116].

Kanadyjska CADTH oraz australijska PBAC negatywnie odniosły się do finansowania ze środków publicznych terapii kaplacyzumabem u dorosłych pacjentów z epizodem aTTP. Stanowisko CADTH uzasadniono faktem, że główne badanie HERCULES nie zostało zaprojektowane w sposób umożliwiający ocenę skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP [117]. Z kolei PBAC wskazała, że korzyści kliniczne terapii kaplacyzumabem w trakcie ostrej fazy epizodu aTTP zostały uznane za niewielkie (ang. *modest*), a długoterminowe korzyści tej terapii są nieznane ze względu na fakt, że wyniki badania klinicznego nie wykazały istotnej poprawy w odniesieniu do ryzyka uszkodzenia narządów oraz zgonu. Ponadto wskazano na niepewność odnośnie do efektywności kosztowej [118].

Produkt leczniczy Cabliivi podlegał już ocenie AOTMiT w 2021 roku. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją kaplacyzumabu jednak ostateczna rekomendacja Prezesa AOTMiT była negatywna, uwzględniono fakt, że schorzenie jest chorobą rzadką, a terapia może przynieść korzyść kliniczną dla indywidualnych pacjentów, stąd Prezes Agencji uznał za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod określonymi warunkami [119].

Tabela 26.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania analizowanej interwencji w terapii epizodu aTTP

Agencja HTA (rok)	Rekomendacja	Opis
NICE (2020)	Pozytywna rekomendacja [96] ^a	Dodanie do terapii standardowej kaplacyzumabu prowadzi do redukcji czasu do normalizacji liczby płytek krwi, liczby zabiegów PEX oraz czasu hospitalizacji i czasu przebywania na oddziale intensywnej terapii
SMC (2020)	Pozytywna rekomendacja [113] ^b	Dodanie kaplacyzumabu do terapii standardowej spowodowało skrócenie czasu do normalizacji liczby płytek krwi oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu z samą terapią standardową. Podano informację o uwzględnieniu poufnego rabatu oferowany przez firmę farmaceutyczną, który poprawia efektywność kosztową kaplacyzumabu

Agencja HTA (rok)	Rekomendacja	Opis
HAS (2019)	Pozytywna rekomendacja [108, 120] ^{b,c}	Terapia kaplacyzumabem przynosi wysoką korzyść kliniczną. Lek został przypisany do IV kategorii w skali ASMR
IQWiG (2018)	Pozytywna rekomendacja [109, 110, 114]	Terapia kaplacyzumabem przynosi korzyść kliniczną. Wartość dodana terapii kaplacyzumabem w porównaniu ze standardowym leczeniem (PEX + immunosupresja) nie była oceniana. W przypadku produktów leczniczych, które posiadają status leku sierocznego wykazanie przewagi klinicznej wnioskowanej interwencji nad odpowiednim komparatorem nie jest konieczne. Również w populacji młodzieży w wieku 12–18 lat z epizodem aTTP istnieje niewymierna korzyść kliniczna z terapii kaplacyzumabem.
CADTH (2020 i 2023)	Negatywna rekomendacja [117, 121] ^b	Badanie HERCULES nie zostało zaprojektowane w sposób umożliwiający ocenę skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP.
PBAC (2020)	Negatywna rekomendacja [118] ^b	Korzyści kliniczne terapii kaplacyzumabem w trakcie ostrej fazy epizodu aTTP zostały uznane za niewielkie, a długoterminowe korzyści tej terapii są nieznane ze względu na fakt, że wyniki badania klinicznego nie wykazały istotnej poprawy w odniesieniu do ryzyka uszkodzenia narządów oraz zgonu. Ponadto efektywność kosztowa terapii kaplacyzumabem jest wysoka i niepewna, co spowodowane jest problemami strukturalnymi w modelu ekonomicznym
AOTMiT (2021)	Negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT, pozytywna Opinia Rady Przejrzystości [119]	aTTP jest chorobą rzadką, a terapia kaplacyzumabem może przynieść korzyści kliniczne indywidualnym pacjentom. <u>Wskazano na konieczność spełnienia określonych warunków celem uzyskania finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.</u>

a) Dotyczy populacji dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i więcej o masie ciała co najmniej 40 kg.

b) Dotyczy wyłącznie populacji dorosłych.

c) W 2021 r. HAS wydał negatywną opinię w sprawie poszerzenia wskazania refundacyjnego o populację młodzieży w wieku 12 lat i więcej o masie ciała co najmniej 40 kg.

4.3. Proponowany program lekowy

Proponowane zapisy programu lekowego dla kaplacyzumabu w terapii aTTP przedstawiono poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Propozycja programu lekowego „LECZENIE EPIZODU NABYTEJ ZAKRZEPOWEJ PLAMICY MAŁOPŁYTKOWEJ (ICD-10 M 31.1)” – złożona wraz z wnioskiem refundacyjnym

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia do leczenia kaplacyzumabem dodanym do terapii standardowej obejmującej wymianę osocza oraz immunosupresję (kryteria 1–5 muszą być spełnione łącznie):</p> <p>1) wiek:</p> <p>a) dorośli (≥18 lat) lub</p> <p>b) dzieci i młodzież (od 12 lat do 17 lat) o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg,</p> <p>2) kliniczne objawy epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP), wymagającego leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,</p> <p>3) trombocytopenia: liczba płytek <100 x 10⁹/L,</p> <p>4) rozpad czerwonych krwinek (obecność schistocytów w rozmazie krwi),</p> <p>5) aktywność ADAMTS13 <10% oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 (leczenie może być wprowadzone w oczekiwaniu na wyniki badań):</p> <p><i>I. ocena parametrów ADAMTS13 musi być przeprowadzona na podstawie próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,</i></p> <p><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></p> <p>2. Kryteria wykluczenia:</p> <p>1) stężenie kreatyniny >200µmol/L,</p> <p>2) atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy w wywiadzie (w przypadku braku wcześniejszej diagnozy, leczenie kaplacyzumabem można rozpocząć w oczekiwaniu na wynik aktywności ADAMTS13),</p> <p>3) inne przyczyny trombocytopenii :</p> <p>a) kliniczne dowody infekcji jelitowej wywołanej przez E.coli,</p> <p>b) mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych, szpiku kostnego lub organu,</p> <p>c) znana lub podejrzewana posocznica,</p> <p>d) diagnoza rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego;</p> <p>e) przewlekła małopłytkowość immunologiczna,</p> <p>4) wysokie ryzyko krwawienia z innych przyczyn niż trombocytopenia,</p> <p>5) ciąża.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>1) kaplacyzumab stosuje się w trakcie oraz po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem wymiany osocza (wraz z ewentualną immunosupresją). Etapy leczenia kaplacyzumabem obejmują:</p> <p>a) pierwszy etap leczenia: okres stosowania wymiany osocza,</p> <p>b) drugi etap leczenia: kolejne 30 dni od momentu zakończenia wymiany osocza,</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Kaplacyzumab wskazany jest do stosowania w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją.</p> <p>Dawkowanie preparatu kaplacyzumab zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1) aktywność ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik;</p> <p>2) obecność inhibitora anty-ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik;</p> <p>3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>4) stężenie kreatyniny;</p> <p>5) liczba płytek krwi;</p> <p>6) morfologia krwi z rozmazem (schistocyty);</p> <p>7) aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i alaninowa (AIAT).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) w czasie pierwszego etapu leczenia, tj. w trakcie okresu stosowania wymiany osocza:</p> <p>a) codziennie – morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>b) co tydzień – aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie kreatyniny, haptoglobina (Hp), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i alaninowa (AIAT);</p> <p>2) w czasie drugiego etapu leczenia, tj. w czasie kolejnych 30 dni leczenia kaplacyzumabem od momentu zakończenia wymiany osocza:</p> <p>a) co tydzień: aktywność ADAMTS13, morfologia krwi z rozmazem, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie kreatyniny, haptoglobina (Hp), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i alaninowa (AIAT);</p> <p>3) w czasie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużonego okresu leczenia kaplacyzumabem), tj. po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego:</p> <p>a) co tydzień: aktywność ADAMTS13, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie kreatyniny, morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>c) opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) następujący po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. u pacjentów, u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13 <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 $\geq 10\%$ (na podstawie próbki osocza pobranej w trakcie monitorowania trzeciego etapu leczenia), ale nie dłużej, niż przez 28 dni (4 tygodnie); <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>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie aktywnego, istotnego klinicznie krwawienia w trakcie terapii kaplacyzumabem; 2) nadwrażliwość na kaplacyzumab lub substancje pomocnicze; 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; 5) aktywność ADAMTS13 $\geq 10\%$ na podstawie oceny próbki osocza pobranej w trakcie trwania trzeciego, opcjonalnego etapu leczenia; 6) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem; 7) wycofanie przez pacjenta zgody na leczenie. 		<p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

5. Aktualna praktyka kliniczna

OPINIE EKSPERTÓW KLINICZNYCH

Analizę aktualnej praktyki klinicznej w terapii aTTP przeprowadzono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii i transfuzjologii, opublikowane w ramach przygotowanego w 2018 roku opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych RTX we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Należy zwrócić uwagę, że wniosek dotyczył wskazania TTP ogółem, jednak postać nabyta TTP stanowi około 97% przypadków TTP (a wrodzona pozostałe 3%). Uwzględniono także opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej dostępną w dokumentacji z przebiegu oceny przez AOTMiT kaplacyzumabu we wskazaniu aTTP [6, 28].

Jako interwencje obecnie stosowane w Polsce w terapii TTP eksperci wskazali leczenie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej. Eksperti byli zgodni w swych opiniach w kwestii **standardowego leczenia ratującego życie w trakcie epizodu aTTP, którym jest PEX, najczęściej w skojarzeniu z GKS** [28]. Ich zdaniem w przypadku oporności lub nawrotu choroby stosowane są zabiegi SPL, leki immunosupresyjne (inne niż GKS) w tym włączenie do terapii RTX. Ten ostatni nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP oraz nie był w tym wskazaniu refundowany w Polsce (z wyjątkiem RDTL). Dr hab. n. med. Jolanta Korsak w swojej opinii zaznacza, że stosowanie RTX w terapii TTP jest postępowaniem *off-label*, natomiast prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak wskazuje, że dotychczas koszty terapii RTX ponosił szpital (Tabela 28) [28].

Tabela 28.

Interwencje obecnie stosowane w Polsce w terapii TTP w opinii ekspertów ujętych w RDTL dla RTX oraz w analizie weryfikacyjnej (AWA) AOTMiT dla produktu leczniczego Cablivi [6, 28]

Ekspert	Opinia – aktualnie stosowane technologie medyczne
RDTL	
Dr hab. n. med. Marek Hus - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<ul style="list-style-type: none"> • "wymienne plazmaferezy z kompensacją świeżo mrożone osocze (FFP) do uzyskania normalizacji liczby płytek, • dodatkowo 4-5 zabiegów w konsolidacji w celu uzyskania trwałych odległych efektów wynikających z tej procedury - leczenie immunosupresyjne z uwagi na autoimmunizację i obecność przeciwciał anty ADAMTS 13"
Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	<ul style="list-style-type: none"> • „osocze, plazmafereza, steroidy, leki przeciwpłytkowe (jako terapia pierwszej linii)“
Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	<ul style="list-style-type: none"> • "plazmafereza + prednizon lub metyloprednizolon (przy braku reakcji na prednizon), • plazmafereza + rytuksymab przy braku efektów powyższego leczenia lub nawrocie objawów zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) – szpital dotychczas ponosił koszty terapii rytuksymabem; w przypadku oporności na w/w leczenie – inne leki immunosupresyjne (cyklosporyna, mykofenolan mofetilu, winkrystyna, cyklofosfamid)"

Ekspert	Opinia – aktualnie stosowane technologie medyczne
---------	---

**Dr hab. n. med. Jolanta Korsak,
prof. nadzw - Kierownik Zakładu
Transfuzjologii Klinicznej**

„Leczenie pierwszej linii - poprzedzone szybką diagnozą i postępowaniem ratującym życie

- plazmaferezy lecznicze - wskazane jako postępowanie urgensowe [...]

Leczenie drugiej linii

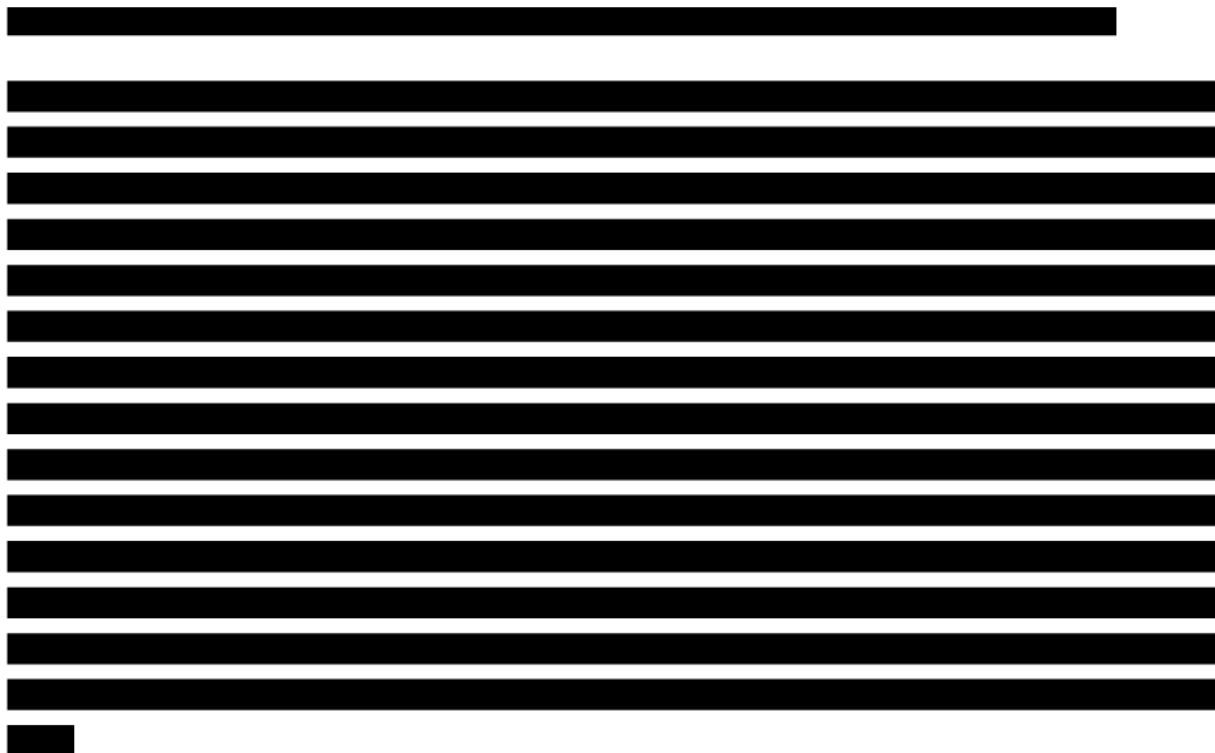
- glikokortykosteroidy w wysokich dawkach - racjonalnym wskazaniem do ich stosowania jest autoimmunologiczne podłoże TTP. Skuteczność glikokortykosteroidów w leczeniu TTP jest oceniana jako słaba,
- przetoczenia osocza - tylko w oczekiwaniu na pierwszy zabieg plazmaferezy; w postaci wrodzonej TTP
- splenektomia - obecnie tę metodę rezerwuje się dla chorych opornych na terapię wymianami osocza. Może ona eliminować komórki B, produkujące przeciwciała skierowane przeciwko ADAMTS13
- leczenie immunosupresyjne (winkrystyna, cyklosporyna A)
- rituximab - postępowanie „off label”, preparat zawiera przeciwciała mononuklearne skierowane przeciwko CD20 na limfocytach B. Może on spowodować zmniejszenie miana inhibitora ADAMTS13 i wzrost aktywności proteazy. Rekomendowany jest dla chorych nieodpowiadających na leczenie plazmaferezami oraz z ryzykiem nawrotów”

AWA

**Prof. dr hab. n. med. Maryna
Krawczuk-Rybak - Konsultant
Wojewódzki w dziedzinie
onkologii i hematologii
dziecięcej**

- "Plazmafereza + gl kokortykoidy (leczenie 1. linii)
- Osocze mrożone (stosowane w przypadku braku możliwości prowadzenia natychmiastowej plazmaferezy)
- Plazmafereza + gl kokortykoidy + rytuksymab (stosowane/zalecane w większości krajów UE, w tym w Polsce)
- Plazmafereza + rytuksymab (stosowane w Japonii, Wielkiej Brytanii)
- Cyklofosfamid, cyklosporyna, winkrystyna, takrolimus (w przypadku oporności na ww.)”

Opinie ekspertów pochodzą z opracowania z 2018 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych RTX we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) w ramach RDTL oraz z analizy weryfikacyjnej AOTMiT z 2021 roku w sprawie wniosku o objęcie refundacją leku Cablivi (caplacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1) (zachowano oryginalną pisownię pochodzącą z dokumentów źródłowych).



6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- 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.*

Wnioskowana populacja stanowi pacjentów będących najczęściej w młodym lub średnim wieku, u których aTTP objawia się nagle i postępuje bardzo szybko, wiążąc się z ryzykiem wystąpienia komplikacji i powikłań w trakcie i po epizodzie aTTP, w tym nawet ryzyko zgonu (Rozdz. 1.2).

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Cabliwi® nie precyzuje metody diagnozy aTTP (diagnoza kliniczna, diagnoza w oparciu o wyniki badań ADAMTS13: „produkt leczniczy Cabliwi jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją)” [8].

Populacja docelowa we wnioskowanym programie lekowym jest nieznacznie węższa od populacji rejestracyjnej i obejmować będzie chorych z aTTP, u których diagnoza stawiana będzie dwuetapowo (1. etap: diagnoza kliniczna oraz 2. etap: diagnoza w oparciu o ADAMTS13), a postępowanie takie jest zgodne ze ścieżką diagnostyczną kwalifikacji do terapii KPL opublikowaną w wytycznych praktyki klinicznej [94, 95]:

1. Pierwszy etap kwalifikacji do rozpoczęcia terapii KPL oparty będzie na klinicznej diagnozie aTTP, czyli w oparciu o objawy charakterystyczne dla TTP (zmieszanie, siniaki, objawy neurologiczne, objawy kardiologiczne), a także obecność trombocytopenii i schistocytów w rozmazie krwi, przy wykluczeniu innych schorzeń (Rozdz. 4.3, Tabela 27, kryteria wykluczenia z programu lekowego).

2. aTTP to schorzenie o szybko postępującym przebiegu, a według wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przez ISTH w 2020 roku oceniana interwencja powinna być wdrażana do stosowania możliwie jak najwcześniej. Z tego powodu, zgodnie z wytycznymi ISTH 2020 należy rozważyć leczenie KPL w oczekiwaniu na wyniki badań laboratoryjnych potwierdzających aTTP (aktywność ADAMTS13 <10% oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13). Próbki do oceny ww. parametrów ADAMTS13 będzie trzeba natomiast pobrać przed wdrożeniem plazmaferezy (wymiany osocza), a wyniki potwierdzające aTTP i umożliwiające kontynuowanie terapii KPL (aktywność ADAMTS13 <10% oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13) uzyskać do maksymalnie 5–7 dni.

6.2. Interwencja

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

Wnioskowana interwencja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Cabliivi® [8].

Kaplacyzumab jest pierwszą i aktualnie jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną do leczenia epizodu aTTP, rekomendowaną ponadto do stosowania przez podręczniki medyczne (Interna Szczeklika 2022 [10]) oraz opublikowane wytyczne praktyki klinicznej [90–92, 94, 95].

Produkt leczniczy Cabliivi® jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją [8].

Droga podania: 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 [8].

Schemat leczenia: Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cabliivi® każdy cykl leczenia KPL dzieli się na trzy etapy (Rysunek 17):

- 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) [8].

Rysunek 17.
Dawkowanie i czas trwania terapii Cablivi® (opracowanie własne na podstawie ChPL Cablivi [8])



* ChPL Cablivi: 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) [8].

6.3. Komparatory

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

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która ma największe szanse na bycie zastąpioną przez ocenianą interwencję (tj. przez kaplacyzumab dodany do leczenia standardowego). Kryterium to spełnia terapia aktualnie standardowo stosowana w Polsce w terapii aTTP, złożona z plazmaferezy oraz leczenia immunosupresyjnego, zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, wskazywana przez polskich ekspertów oraz refundowana w Polsce.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawę leczenia epizodu aTTP stanowi wymienna transfuzja osocza (PEX, *plasma exchange*), która usuwa przeciwciała przeciw ADAMTS13 i w konsekwencji przyczynia się do wzrostu poziomu ADAMTS13. PEX najczęściej łączy się z immunosupresją, polegającą na przyjmowaniu GKS – prednizonu lub metyloprednizolonu. W przypadku choroby nawrotowej bądź odpornej należy rozważyć zwiększenie dawek GKS, lub rozważyć zastosowanie innych leków immunosupresyjnych (rytuksymab, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, winkrystyna).

W Polsce w ramach leczenia aTTP refundowana jest większość terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazywanych przez ekspertów klinicznych: zabieg plazmaferezy, leki immunosupresyjne obejmujące GKS (metyloprednizolon, prednizon), cyklosporyna, cyklofosfamid, winkrystyna, mykofenolan mofetylu, azatiopryna i rytuksymab (aczkolwiek ten ostatni nie jest finansowany w ramach standardowej refundacji; niemniej prawdopodobnie jest dostępny w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [102]).

Analiza aktualnej praktyki klinicznej potwierdziła, że stosowane w Polsce leczenie aTTP jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. W ramach przygotowanego w 2018 roku opracowania dotyczącego zasadności finansowania ze środków publicznych rytuksymabu we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), eksperci kliniczni wskazali, że standardową terapię epizodu aTTP stanowi PEX w połączeniu z immunosupresją (GKS). W przypadku choroby odpornej lub nawrotowej stosowane są zabiegi splenektomii lub leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, cyklofosfamid, winkrystyna, mykofenolan mofetylu, azatiopryna oraz rytuksymab.

Rytuksymab, podobnie jak większość pozostałych leków immunosupresyjnych wymienianych powyżej, nie posiada wskazania rejestracyjnego w terapii aTTP, w związku z czym u chorych z aTTP stosowany jest *off-label*. Jego mechanizm działania jest niespecyficzny dla aTTP i opiera się na działaniu immunosupresyjnym, którego celem jest uzyskanie kontroli nad procesem autoimmunologicznym. Z kolei celem działania kaplacyzumabu jest zablokowanie tworzenia się zakrzepów prowadzących do niedotlenienia i uszkodzenia narządów. Co więcej, działanie kaplacyzumabu jest bardzo szybkie i obserwowane od pierwszych dni po rozpoczęciu terapii, podczas gdy leczenie rytuksymabem wymaga dłuższego okresu, aby jego efekty były zauważalne. Mechanizmy działania kaplacyzumabu i rytuksymabu znacznie się różnią, a terapie te powinny być stosowane w sposób uzupełniający się. Należy podkreślić, że rytuksymab jako lek immunosupresyjny stanowi jeden ze schematów terapii standardowej (SoC), natomiast oceniana interwencja tj. kaplacyzumab stanowi terapię dodaną do terapii standardowej (SoC). W związku z powyższym rytuksymab nie będzie zastępowany przez kaplacyzumab i nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Od 2018 roku rytuksymab finansowany w ramach RDTL we wskazaniu obejmującym TTP. [REDACTED]

[REDACTED]. Z kolei obecne zasady dotyczące RDTL nie wymagają każdorazowego wydawania zgody Ministra Zdrowia na pokrycie kosztów terapii. Regularnie publikowane są natomiast komunikaty Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W najnowszym komunikacie wydanym w listopadzie 2023 roku nie ujęto RTX we wskazaniu aTTP, co wskazuje, że RTX potencjalnie może być stosowany w aTTP w ramach leczenia immunosupresyjnego [104]. Powyższe potwierdza, że wśród pacjentów z aTTP, w indywidualnych przypadkach, terapia immunosupresyjna rytuksymabem jest aktualnie stosowana i finansowana, jednak wyłącznie w ramach procedury RDTL.

6.4. Punkty końcowe

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

Definicje punktów końcowych zastosowanych w badaniach TITAN oraz HERCULES przedstawiono w rozdziale poświęconym celom terapeutycznym i ocenianym punktom końcowym (Rozdz. 2.9.1).

6.5. Metodyka badań

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

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

Kaplacyzumab (Rozdz. 7.1) stanowi terapię dodaną do leczenia standardowego obejmującego plazmaferezę (Rozdz. 7.2) oraz leczenie immunosupresyjne (Rozdz. 7.3).

7.1. Kaplacyzumab

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Inne leki przeciwzakrzepowe (kod ACT: B01AX07) [8].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Kaplacyzumab jest humanizowaną bivalentną nanocząsteczką zbudowaną z dwóch takich samych, humanizowanych elementów (PMP12A2hum1), genetycznie związanych łącznikiem 3-alaniną wiążącą się z domeną A1 czynnika von Willebranda i hamującą interakcję pomiędzy tym czynnikiem a płytkami krwi. W ten sposób kaplacyzumab uniemożliwia charakterystyczną w aTTP adhezję płytek krwi pobudzaną przez ultra duże multimery czynnika von Willebranda. Ponadto wpływa on na dostępność czynnika von Willebranda wywołując przemijające obniżenie całkowitego poziomu antygenu czynnika von Willebranda oraz towarzyszące obniżenie poziomu czynnika VIII:C podczas leczenia [8].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 10 mg. Biały liofilizowany proszek. Rozpuszczalnik jest przejrzystym, bezbarwnym płynem. Każda fiolka z proszkiem zawiera 10 mg kaplacyzumabu. Każda ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.

Kaplacyzumab jest humanizowanym, bivalentnym nanociałem wytwarzanym przez *Escherichia coli* przy użyciu technologii rekombinacji DNA [8].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Cablivi jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją [8].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Pierwsza dawka

Wstrzyknięcie dożylnie kaplacyzumabu w dawce 10 mg przed wymianą osocza [8].

Kolejne dawki

Codziennie podskórne wstrzyknięcia kaplacyzumabu w dawce 10 mg po każdej wymianie osocza, przez okres leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza, a następnie codzienne wstrzyknięcia podskórne kaplacyzumabu w dawce 10 mg przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza [8].

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) [8].

W programie badań klinicznych kaplacyzumab podawany był raz na dobę przez okres maksymalnie 71 kolejnych dni. Dostępne są dane dotyczące ponownego leczenia kaplacyzumabem [8].

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kaplacyzumabu u dzieci i młodzieży. Dawkowanie produktu leczniczego Cablivi u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała przynajmniej 40 kg, jest takie samo jak u dorosłych. Nie można zalecić dawkowania produktu leczniczego Cablivi w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg [8].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Cablivi [8].

Sposób podawania

Pierwszą dawkę produktu leczniczego Cablivi należy podać we wstrzyknięciu dożylnym. Kolejne dawki należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych do powłok jamy brzusznej. Należy unikać wstrzyknięć w okolicy pępka i nie należy podawać kolejnych wstrzyknięć w tym samym kwadrancie brzucha. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub ich opiekunowie mogą sami wstrzykiwać produkt leczniczy [8].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [8].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych kaplacyzumabem (produkt leczniczy Cablivi) w trakcie badań klinicznych przedstawiono poniżej (Tabela 29). Zdarzenia niepożądane o innej częstości występowania dostępne są w ChPL Cablivi [8].

Tabela 29.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych kaplacyzumabem w trakcie badań klinicznych [8]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
ból głowy, krwawienie z nosa*, krwawienie z dziąseł*, pokrzywka, gorączka, zmęczenie	udar mózgu, krwotok do oka*, krwiak*, duszność, krwiopłucie*, krwiste wymioty*, obecność krwi w kale, krwiste stolce*, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego*, krwotok z hemoroidów*, krwotok z odbytnicy*, krwiak w ścianie jamy brzusznej*, ból mięśni, krwimocz*, krwotok miesiączkowy*, krwotok z pochwy*, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, krwotok podpajęczynówkowy*

* Epizody krwawienia.

STATUS REJESTRACYJNY

Kaplacyzumab (produkt leczniczy Cablivi®, podmiot odpowiedzialny Ablynx NV) otrzymał w dniu 31 sierpnia 2018 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [8].

STATUS REFUNDACYJNY

Kaplacyzumab nie jest obecnie refundowany w Polsce [98].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym w Polsce preparatem kaplacyzumabu jest produkt leczniczy Cablivi, którego podmiotem odpowiedzialnym jest Ablynx, przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w Polsce jest Sanofi-Aventis, a wytwórcą Ablynx NV [107, 122].

7.2. Plazmafereza

Plazmafereza (PEX, ang. *plasma exchange*), nazywana inaczej transfuzją osocza, polega na uzyskaniu mechanicznie oczyszczonej krwi pacjenta, która pozbawiona jest patologicznych składników osocza odpowiedzialnych za wywołanie i przebieg procesu chorobowego. W przypadku aTTP takim składnikiem są przeciwciała anti-ADAMTS13. Procedura PEX polega na pobraniu określonej objętości krwi od pacjenta, a następnie szybkim jej rozdzieleniu na osocze, które zawiera ewentualne patologiczne składniki, i elementy morfotyczne krwi, które zostają zwrócone drogą reinfuzji. Po oczyszczeniu krwi z przeciwciał anti-ADAMTS13 następuje wzrost aktywności ADAMTS13 [3–5, 34].

PEX jest pracochłonną procedurą leczniczą wymagającą hospitalizacji, specjalistycznej aparatury, stałej obecności wyszkolonej kadry pielęgniarskiej oraz nadzoru lekarza. Ponadto stanowi ona znaczne obciążenie dla organizmu pacjenta i wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań [34, 35].

Zabieg plazmaferezy leczniczej w Polsce finansowany jest ze środków publicznych ramach leczenia szpitalnego. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 roku zabieg PEX rozliczany jest w katalogu produktów do sumowania (kod produktu: 5.53.01.0000938), a jego wartość punktowa wynosi 3840 pkt. oraz w katalogu produktów odrębnych jako PEX z hospitalizacją (kod produktu: 5.52.01.0000938), dla której wartość punktowa wynosi: 4056 pkt. [32, 105].

Szczegółowe informacje o PEX przedstawiono w Rozdz. 2.8.

7.3. Leczenie immunosupresyjne

7.3.1. Metyloprednizolon

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Meprelon 8 mg tabletki [100], który aktualnie jest refundowany w Polsce. Ponadto w Polsce refundowane są także inne preparaty metyloprednizolonu (Meprelon: 4 mg / 16 mg tabletki; Metypred: 4 mg / 16 mg tabletki; Medrol: 4 mg / 16 mg tabletki), których ChPL dostępne są na stronie URPL [123]. Refundacja dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji [98].

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Glikokortykosteroidy (kod ATC: H02AB04) [100].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Metyloprednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Metyloprednizolon ma zależny od dawki wpływ na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne dla życia, polega na utrzymaniu homeostazy organizmu w spoczynku i po obciążeniu oraz regulowaniu aktywności układu immunologicznego [100].

W przypadku braku czynności lub niewydolności kory nadnerczy metyloprednizolon, podawany w dawkach fizjologicznych, może zastąpić endogenny hydrokortyzon. Wpływa on przy tym w stanie równowagi metabolicznej na przemianę węglowodanów, białek i lipidów. Pod względem siły działania 8 mg metyloprednizolonu odpowiada 40 mg hydrokortyzonu. Ze względu na to, że metyloprednizolon nie ma praktycznie działania mineralokortykoidowego, podczas leczenia substytucyjnego w przypadku braku czynności kory nadnerczy należy dodatkowo podawać mineralokortykosteroid [100].

Szczegółowy opis mechanizmu działania z uwzględnieniem wybranych jednostek chorobowych dostępny jest w ChPL Meprelon [100].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki 8 mg. Biała tabletkę z liniami podziału w kształcie krzyża. Tabletkę można podzielić na połowy / ćwiartki. Jedna tabletkę zawiera 8 mg metyloprednizolonu (*Methulprednisolonum*) [100].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Meprelon stosuje się w chorobach, które wymagają układowego przyjmowania glikokortykosteroidów. W zależności od objawów i nasilenia należą do nich m.in.: zapalne i układowe choroby reumatyczne, choroby autoimmunologiczne, stany alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać astmy, odrzucenie przeszczepu [100].

Choroby reumatyczne/reumatologia:

- postępujące reumatoidalne zapalenie stawów w ciężkiej, postępującej postaci, np. z szybkim zniszczeniem stawów, oraz postaci pozastawowe,
- młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu, obejmujące narządy wewnętrzne (zespół Stilla) albo z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, które nie ustępuje po leczeniu miejscowym [100].

Pulmonologia:

- astma oskrzelowa – równocześnie zaleca się podawanie leków rozszerzających oskrzela,
- zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – zalecany okres leczenia: do 10 dni,
- śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych (*alveolitis*), zwłóknienie płuc,
- długotrwałe leczenie przewlekłych postaci sarkoidozy w stadium II i III (z dusznością, kaszlem i pogorszeniem parametrów czynnościowych płuc) [100].

Choroby górnych dróg oddechowych:

- ciężkie postaci kataru siennego i alergicznego nieżyty nosa po niepowodzeniu leczenia preparatem zawierającym glikokortykosteroid w postaci aerozolu do nosa [100].

Dermatologia:

Choroby skóry i błon śluzowych, których nie można wystarczająco leczyć kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, z powodu ich nasilenia i (lub) wielkości albo zajęcia narządów wewnętrznych.

Należą do nich:

- reakcje alergiczne i pseudoalergiczne, reakcje alergiczne związane z zakażeniami, np. ostra pokrzywka, reakcje anafilaktoidalne, wysypki polekowe, wielopostaciowy rumień wysiękowy, toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), uogólniona ostra osutka krostkowa,

rumień guzowaty, ciężka gorączkowa dermatoza neutrofilowa (zespół Sweeta), alergiczny wyprysk kontaktowy, choroby autoimmunologiczne, np. zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty dyskoidalny i podostry toczeń skórny [100].

Hematologia:

- autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna [100].

Gastroenterologia/hepatologia:

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna [100].

Leczenie substytucyjne:

- niewydolność kory nadnerczy o dowolnej przyczynie (np. choroba Addisona, zespół nadnerczowo-płciowy, stan po usunięciu operacyjnym nadnerczy, niedobór ACTH) po zakończeniu wzrostu (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon) [100].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Dawka zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz reakcji pacjenta. Na ogół stosowane są względnie duże dawki początkowe (od 4 mg do 48 mg na dobę), czasami nawet większe. Muszą one być wyraźnie większe w ostrych, ciężkich postaciach chorób niż w schorzeniach przewlekłych. W zależności od przebiegu choroby można zmniejszać dawkę do możliwie małej dawki podtrzymującej (na ogół od 4 do 12 mg metyloprednizolonu na dobę). Szczególnie w terapii chorób przewlekłych często konieczne jest długotrwałe leczenie z użyciem małych dawek podtrzymujących [100].

Wielkość dawki jest zmienna i musi być ustalona indywidualnie w zależności od rodzaju choroby i reakcji pacjenta, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami. Produkt leczniczy jest dostępny w postaci tabletek po 4 mg, 8 mg i 16 mg. Linie podziału na tabletkę umożliwiają dobranie odpowiednich dawek pojedynczych [100].

Niektóre sytuacje wymagają dostosowania dawki. Należą do nich:

- okres remisji lub zaostrzenia procesu chorobowego,
- indywidualna reakcja pacjenta na leczenie,
- sytuacje gdy pacjent jest narażony na stres niezwiązany bezpośrednio z leczoną chorobą [100].

Dzieci

Ze względu na to, że u niemowląt i dzieci kortykosteroidy powodują opóźnienie wzrostu, które może być nieodwracalne, leczenie należy ograniczyć do minimalnej dawki stosowanej przez możliwie jak najkrótszy czas [100].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Meprelon [100].

Sposób podawania

Podanie doustne [100].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na metyloprednizolon lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- układowe zakażenia grzybicze [100].

Oprócz nadwrażliwości nie ma przeciwwskazań do krótkotrwałego stosowania produktu leczniczego Meprelon w ostrych stanach zagrożenia życia lub w terapii zastępczej [100].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W ChPL Meprelon zdarzenia niepożądane zostały wymienione bez informacji o częstości ich występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych metyloprednizolonem (produkt leczniczy Meprelon) obejmują zaburzenia krwi i układu chłonnego, immunologiczne, endokrynologiczne, metabolizmu i odżywiania, psychiczne, układu nerwowego, oka, serca, naczyń, żołądka i jelit, wątroby i dróg żółciowych, skóry i tkanki podskórnej oraz mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, natomiast szczegółowe zdarzenia niepożądane dostępne są w ChPL Meprelon [100].

STATUS REJESTRACYJNY

Metyloprednizolon (produkt leczniczy Metypred, podmiot odpowiedzialny Orion Corporation) otrzymał w dniu 3 grudnia 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 5 listopada 2008 roku [99].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. produkty lecznicze Metypred, Medrol oraz Meprelon są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz u osób w wieku ≤ 18 i >65 lat we wszystkich wskazaniach objętych refundacją [98].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 30.
Preparaty metyloprednizolonu dostępne w Polsce [107]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
Metypred	Orion Corporation	Orion Corporation, Orion Corporation Orion Pharma
Solu-Medrol	Pfizer Europe MA EEIG	Pfizer Manufacturing Belgium NV
Medrol	Pfizer Europe MA EEIG	Pfizer Italia S.r.l.
Meprelon	Sun-Farm Sp. z o.o.	mibe GmbH Arzneimittel, Sun-Farm Sp. z o.o.
Methylprednisolone Sopharma	Sopharma Warszawa Sp. z o.o.	Sopharma AD

7.3.2. Prednizon

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Encorton 1 mg tabletki [124], który aktualnie jest refundowany w Polsce. Ponadto w Polsce refundowane są także inne preparaty prednizonu (Encorton: 5 mg / 10 mg / 20 mg tabletki), których ChPL dostępne są na stronie URPL [123]. Refundacja dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji oraz wskazań pozarejestacyjnych: choroby autoimmunologiczne – w przypadkach innych niż określone w ChPL [98].

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Glikokortykosteroidy (kod ATC: H02AB07) [124].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizolonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy [124].

Szczegółowy opis mechanizmu działania dostępny jest w ChPL Encorton [124].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki 1 mg. Tabletki białe lub prawie białe, gładkie o jednolitej powierzchni, okrągłe i obustronnie płaskie, z oznakowaniem "Δ" wytłoczonym po jednej stronie. 1 tabletkę zawiera 1 mg prednizonu (*Prednisonum*) [124].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Choroby układu endokrynnego:

- niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami);
- wrodzona hiperplazja nadnerczy;
- hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową;
- zapalenie tarczycy (nieropne) [124].

Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia:

- kontaktowe zapalenie skóry;
- atopowe zapalenie skóry;
- choroba posurowicza;
- reakcje nadwrażliwości na leki;
- całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa [124].

Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące):

- ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego;
- zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru);
- toczeń rumieniowaty układowy [124].

Choroby skóry i błon śluzowych:

- złuszczone zapalenie skóry;
- opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry;
- ciężkie łojotokowe zapalenie skóry;
- ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona);
- ziarniniak grzybiasty;
- pęcherzyca;
- ciężka łuszczyca [124].

Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane):

- wrzodziejące zapalenie okrężnicy;
- choroba Leśniowskiego-Crohna [124].

Choroby układu krwiotwórczego:

- niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna);
- niedokrwistość aplastyczna wrodzona;
- niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek;
- małopłytkowość wtórna u dorosłych;
- idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych [124].

Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym):

- białaczka i chłoniaki u dorosłych;
- ostra białaczka u dzieci.
- zespół nerczycowy;
- glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczeniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom [124].

Choroby neurologiczne:

- stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia [124].

Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne):

- zapalenie tęczówki;
- zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego;
- zapalenie naczyńki i siatkówki;
- rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka;
- zapalenie nerwu wzrokowego;
- współczulne zapalenie naczyńki;
- zapalenie przedniego odcinka oka;
- alergiczne zapalenie spojówek;
- zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym);
- alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki [124].

Choroby układu oddechowego:

- beryloza;
- zespół Löfflera;
- zachyłkowe zapalenie płuc;
- objawowa sarkoidoza;
- piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym);
- astma oskrzelowa [124].

Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia) [124].

Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego:

- ostre i podostre zapalenie kaletki;
- ostre dnawe zapalenie stawów;
- ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna;
- pourazowe zapalenie kości i stawów;
- zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów;
- zapalenie nadkłykcia [124].

Inne:

- gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym);
- włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego [124].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Produkt leczniczy Encorton nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP w związku z czym w ChPL Encorton nie podano informacji dotyczących dawkowania w aTTP [124].

Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Zazwyczaj stosowane dawki:

- Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.
- Dzieci: zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Encorton [124].

Sposób podawania

Lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić [124].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- układowe zakażenia grzybicze [124].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W ChPL Encorton zaprezentowano wyłącznie zdarzenia niepożądane o nieznannej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych metyloprednizolonem (produkt leczniczy Encorton) obejmują zaburzenia endokrynologiczne, metabolizmu i odżywiania, psychiczne, układu nerwowego, oka, żołądka i jelit, skóry i tkanki podskórnej oraz mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, natomiast szczegółowe zdarzenia niepożądane dostępne są w ChPL Encorton [124].

STATUS REJESTRACYJNY

Prednizon (produkt leczniczy Encorton, podmiot odpowiedzialny Adamed Pharma S.A.) otrzymał w dniu 28 sierpnia 1990 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 23 grudnia 2013 roku [124].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. produkt leczniczy Encorton jest refundowany w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, u osób w wieku ≤ 18 i > 65 lat we wszystkich wskazaniach objętych refundacją oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: w chorobach autoimmunizacyjnych – w przypadkach innych niż określone w ChPL [98].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym w Polsce preparatem prednizonu jest produkt leczniczy Encorton, którego podmiotem odpowiedzialnym i wytwórcą jest Adamed Pharma S.A. [107].

7.3.3. Azatiopryna

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Azathioprine VIS 50 mg tabletki [125], który aktualnie jest refundowany w Polsce. Ponadto w Polsce refundowany jest także inny preparat azatiopryny (Imuran 50 mg tabletki powlekane), którego ChPL dostępna jest na stronie URPL [123]. Refundacja dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji oraz wskazań pozarejestrowanych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL [98].

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki immunosupresyjne, inne (kod ATC: L04AX01) [125].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym [125].

Mechanizm działania:

- uwalnianie 6-merkaptopuryny, która jest antymetabolitem puryn;
- ewentualne blokowanie grup –SH przez alkilację;
- hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej;
- uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn [125].

Ze względu na mechanizm działania, efekty terapeutyczne azatiopryny mogą wystąpić z opóźnieniem, po tygodniach lub miesiącach leczenia [125].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki 50 mg. Tabletki barwy jasnożółtej, obustronnie wypukłe, z oznakowaniem „A/50” i rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. 1 tabletkę zawiera 50 mg azatiopryny (*Azathioprinum*) [125].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowany jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami) [125].

W chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby; azatioprynę stosuje się, gdy:

- choroby te są odporne na kortykosteroidy,
- kortykosteroidy są przeciwwskazane,

lub

- konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane [125].

U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia [125].

Po przeszczepieniu narządów takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek [125].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Produkt leczniczy Azathioprine VIS nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP w związku z czym w ChPL Azathioprine VIS nie podano informacji dotyczących dawkowania w aTTP [125].

Dawkowanie we wskazaniach innych niż w przeszczepach narządów u dorosłych i dzieci

W innych wskazaniach lek stosuje się u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od poniżej 1 mg/kg mc. do 3 mg/kg mc. Jeśli po 3 miesiącach leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu Azathioprine VIS [125].

Dawkowanie w przeszczepach u dorosłych i dzieci oraz w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Azathioprine VIS [125].

Sposób podawania

Produkt Azathioprine VIS w postaci tabletek należy stosować, gdy tylko pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek najlepiej jest stosować po posiłku, popijając wodą [125].

PRZECIWWSKAZANIA

- ciąża i okres karmienia piersią,
- nadwrażliwość na azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub którykolwiek składnik produktu; osoby nadwrażliwe na 6-merkaptopurynę mogą być również nadwrażliwe na azatioprynę,
- leukopenia,
- mała aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) [125].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych azatiopryną (produkt leczniczy Azathioprine VIS) przedstawiono poniżej (Tabela 31). Zdarzenia niepożądane o innej częstości występowania dostępne są w ChPL Azathioprine VIS [125].

Tabela 31.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych azatiopryną (produkt leczniczy Azathioprine VIS) [125]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
leukopenia	małopłytkowość, gorączka, bóle mięśni i stawów, spadki ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca, nudności ^a , wymioty ^a , jadłowstręt ^a , zastój żółci ^b , zaburzenia czynności wątroby ^b , uszkodzenie wątroby ^c

a) Zwłaszcza po większych dawkach.

b) Zwykle przemijały po odstawieniu leku. Objawy te mogą być związane z reakcjami nadwrażliwości.

c) W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną. Stanowiące zagrożenie życia pacjenta.

STATUS REJESTRACYJNY

Azatiopryna (produkt leczniczy Azathioprine VIS, podmiot odpowiedzialny Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Sp. z o.o.) otrzymał w dniu 8 listopada 1974 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 18 lutego 2014 roku [125].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. produkty lecznicze Azathioprine VIS oraz Imuran są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, u osób w wieku ≤18 i >65 lat we wszystkich wskazaniach objętych refundacją oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL [98].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 32.

Preparaty azatiopryny dostępne w Polsce [107]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
Imuran	Aspen Pharma Trading Limited	Excella GmbH & Co. KG, Aspen Bad Oldesloe GmbH
Azathioprine VIS	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o.	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o.

7.3.4. Cyklosporyna

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Equoral 25 mg kapsułki elastyczne [126], który aktualnie jest refundowany w Polsce. Ponadto w Polsce refundowane są także inne preparaty cyklosporyny (Equoral: 50 mg / 100 mg kapsułki elastyczne; 100 mg/ml roztwór doustny; Cyclaid: 25 mg / 50 mg / 100 mg kapsułki miękkie, Sandimmun Neoral: 10 mg / 25 mg / 50 mg, 100 mg kapsułki miękkie; 100 mg/ml roztwór doustny), których ChPL dostępne są na stronie URPL [123]. Refundacja

dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji oraz wskazań pozarejestacyjnych: małopłytkowość oporna na leczenie [98].

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny (kod ATC: L04AD01) [126].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznego przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T. Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów [126].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki elastyczne 25 mg. Żelatynowe kapsułki elastyczne, owalne, o rozmiarze 12,5 x 8 mm, koloru żółtego, zawierające żółtawą do żółtawobrazowej oleistej cieczy. Każda kapsułka oznaczona jest "klepsydrą" i napisem "25 mg". Każda kapsułka zawiera 25 mg cyklosporyny [126].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Przeszczepianie

- Przeszczepianie narządów mięsnych
 - zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsnych,
 - leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne,
- Przeszczepianie szpiku
 - zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych,
 - zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*) [126].

Wskazania pozatransplantacyjne

- Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka
 - leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane,
 - leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych,
- Zespół nerczycowy
 - steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych,
 - produkt leczniczy Equoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów,
- Reumatoidalne zapalenie stawów
 - leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów,
- Łuszczyca
 - leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.
- Atopowe zapalenie skóry
 - produkt leczniczy Equoral jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne [126].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Produkt leczniczy Equoral nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP w związku z czym w ChPL Equoral nie podano informacji dotyczących dawkowania w aTTP. Dawkowanie w zarejestrowanych wskazaniach dostępne jest w ChPL Equoral z zastrzeżeniem, że podane zakresy dawek dla podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki [126].

Dobowe dawki produktu leczniczego Equoral należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Equoral był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków. Całkowita dawka dobową nie może nigdy nie może być większa niż 5 mg/kg mc., z wyjątkiem pacjentów z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka zagrażającym utratą wzroku i dzieci z zespołem nerczycowym [126].

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia. W kilku badaniach u dzieci i młodzieży było konieczne podanie większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż te stosowane u osób dorosłych i były one tolerowane [126].

Nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego Equoral u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego [126].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Equoral [126].

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki Equoral należy połykać w całości [126].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- leczenie skojarzone z produktami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca),
- leczenie skojarzone z lekami będącymi substratami dla transportera wielolekowego glikoproteiny P lub białek transportujących aniony organiczne (OATP) oraz z lekami zawierającymi np. bozentan, eteksylan dabigatranu i aliskiren, których zwiększone stężenie w osoczu jest związane z występowaniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń [126].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych cyklosporyną (produkt leczniczy Equoral) w ramach badań klinicznych przedstawiono poniżej (Tabela 33). Zdarzenia niepożądane o innej częstości występowania dostępne są w ChPL Equoral [126].

Tabela 33.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych cyklosporyną (produkt leczniczy Equoral) w ramach badań klinicznych [126]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
hiperlipidemia, drżenie, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze, hirsutyzm, zaburzenia czynności nerek	leukopenia, hiperglikemia, jądłowstręt, hiperurykemia, hiperkalemia, hipomagnezemia, drgawki, parestezje, uderzenia krwi do głowy, nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny, nieprawidłowa czynność wątroby, trądzik, nadmierne owłosienie, mialgia, kurcze mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia

STATUS REJESTRACYJNY

Cyklosporyna A (produkt leczniczy Sandimmun, podmiot odpowiedzialny Novartis Poland Sp. z o.o.) otrzymał w dniu 20 lutego 1987 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 20 czerwca 2013 roku [127].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. produkty lecznicze Equoral, Cyclaid, Sandimmun Neoral są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, u osób w wieku ≤ 18 i > 65 lat we wszystkich wskazaniach objętych refundacją oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych: małopłytkowość oporna na leczenie [98].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 34.
Preparaty cyklosporyny dostępne w Polsce [107]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
Cyclaid	Apotex Europe B.V.	Morningside Pharmaceuticals Ltd, Montereasearch s.r.l., Medis International as, production plant Bolatice
Equoral	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Teva Czech Industries s.r.o., Teva Operations Polska Sp. z o.o.
Sandimmun	Novartis Poland Sp. z o.o.	Novartis Pharma GmbH, Novartis Norge AS, Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Novartis Farma S.p.A., Novartis Farmaceutica S.A., Novartis Sverige AB, Novartis Healthcare A/S, Novartis (Hellas) S.A.C.I., Novartis Finland Oy, Novartis Hungaria Kft., Novartis Pharma B.V., Novartis Pharma GmbH, Novartis Pharma nv, Novartis Farma-Productos Farmaceuticos S.A., Novartis s.r.o., Novartis Pharma S.A.S., Novartis Farma S.P.A., Novartis Poland Sp. z o.o., Novartis Sverige AG
Sandimmun Neoral	Novartis Poland Sp. z o.o.	Novartis Pharma GmbH, Novartis Farma S.P.A., Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Novartis Farma S.p.A., Novartis Farmaceutica S.A., Novartis Sverige AB, Novartis (Hellas) S.A.C.I., Novartis Finland Oy, Novartis Pharma GmbH, Novartis Pharma nv, Novartis s.r.o., Novartis Pharma S.A.S., Novartis Healthcare A/S, V., Novartis Pharma B.V., Novartis Norge AS, Novartis Farma-Productos Farmaceuticos S.A., Novartis Hungaria Kft., Demetriades & Papaellinas Ltd., Novartis Sverige AG, Novartis Poland Sp. z o.o., Novartis International Pharmaceuticals Ltd, International Service Laboratory Branch Ireland

7.3.5. Cyklofosfamid

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Endoxan 50 mg tabletki drażowane [128], który aktualnie jest jednym refundowanym w Polsce preparatem cyklofosfamidu. Refundacja dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji oraz wskazań pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami [98].

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Cytostatyki, analogi iperytu azotowego (ATC: L01AA01) [128, 129].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA–białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego. Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące. Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie [128].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane 50 mg. Jedna tabletkę drażowana zawiera: 50 mg cyklofosfamidu (*Cyclophosphamidum*) w postaci cyklofosfamidu jednowodnego w ilości 53,5 mg [128].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:

Białaczki

Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa [128].

Chłoniaki złośliwe

- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi [128].

Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów

- rak jajnika,
- rak piersi,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),
- mięsak Ewinga,
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- ziarniniak Wegenera [128].

Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów

Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

- ciężka anemia aplastyczna,
- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,
- przewlekła białaczka szpikowa [128].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Produkt leczniczy Endoxan nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP w związku z czym w ChPL Endoxan nie podano informacji dotyczących dawkowania w aTTP [128].

Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki [128].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Endoxan [128].

Sposób podawania

W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano [128].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku,
- obturacja odpływu moczu [128].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych cyklofosfamidem (produkt leczniczy Endoxan) przedstawiono poniżej (Tabela 35). Zdarzenia niepożądane o innej częstości występowania dostępne są w ChPL Endoxan [128].

Tabela 35.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych cyklofosfamidem (produkt leczniczy Endoxan) [128]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączka,	zakażenia, gorączka neutropeniczna, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stanu astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej

STATUS REJESTRACYJNY

Cyklofosfamid (produkt leczniczy Endoxan, podmiot odpowiedzialny Baxter Polska Sp. z o.o.) otrzymał w dniu 1 września 1993 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 18 grudnia 2013 roku [128].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. produkt leczniczy Endoxan jest refundowany w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, u osób w wieku ≤18 i >65 lat we wszystkich wskazaniach objętych refundacją oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: choroby autoimmunizacyjne; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami [98].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym w Polsce preparatem cyklofosfamidu jest produkt leczniczy Endoxan, którego podmiotem odpowiedzialnym jest Baxter Polska Sp. z o.o., a wytwórcą Baxter Oncology GmbH [107].

7.3.6. Mykofenolan mofetylu

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde [130], który aktualnie jest refundowany w Polsce. Ponadto w Polsce refundowane są także inne preparaty mykofenolanu mofetylu (Mycophenolate mofetil Sandoz: 500 mg tabletki powlekane; CellCept: 1 g/5 ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg kapsułki twarde, 500 mg tabletki; Mycofit: 250 mg kapsułki twarde, 500 mg tabletki powlekane; Myfenax: 250 mg kapsułki twarde, 500 mg tabletki powlekane), których ChPL dostępne są na stronie URPL [123]. Refundacja dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji oraz wskazań pozarejestrowanych: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności [98].

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA06) [129, 130].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mykofenolan mofetylu jest estrem 2-morfolinoetylowym MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę de novo nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn de novo, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki [130].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde 250 mg. Twarde, żelatynowe kapsułki wielkości nr 1, zawierające biały do prawie białego proszek, składające się z niebieskiego wieczka i różowego korpusu, na którym nadrukowano czarnym atramentem oznaczenie „APO” i „M250”. Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu [130].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Mykofenolan mofetylu jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczepów nerki, serca lub wątroby [130].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Produkt leczniczy Mycophenolate mofetil Apotex nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP w związku z czym w ChPL Mycophenolate mofetil Apotex nie podano informacji dotyczących dawkowania w aTTP. Informacje dotyczące dawkowania dostępne w ChPL Mycophenolate mofetil Apotex dotyczą wyłącznie profilaktyki ostrego odrzucania przeszczepów. Dawkowanie w zarejestrowanych wskazaniach oraz szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Mycophenolate mofetil Apotex [130].

Sposób podawania

Podanie doustne [130].

PRZECIWSKAZANIA

- produkt leczniczy Mycophenolate mofetil Apotex nie powinien być podawany pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą; obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu mykofenolanu mofetylu,

- nie należy podawać produktu Mycophenolate mofetil Apotex kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności,
- leczenia produktem Mycophenolate mofetil Apotex u kobiety w wieku rozrodczym nie można rozpocząć bez uzyskania wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży,
- produktu Mycophenolate mofetil Apotex nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu,
- nie należy podawać produktu Mycophenolate mofetil Apotex kobietom karmiącym piersią [130].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (produkt leczniczy Mycophenolate mofetil Apotex) w ramach badań klinicznych przedstawiono poniżej (Tabela 36). Zdarzenia niepożądane o innej częstości występowania dostępne są w ChPL Mycophenolate mofetil Apotex [130].

Tabela 36.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (produkt leczniczy Mycophenolate mofetil Apotex) w ramach badań klinicznych [130]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności,	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenia, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa, rak skóry, łagodne nowotwory skóry, pancytopenia, leukocytoza, kwasica, hiperkalemia, hipokalemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jądłowstręt, pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność, drgawki, wzmożone napięcie mięśniowe, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku, przyspieszenie czynności serca, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dysepsja, wzdęcie, odbijanie, zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia, przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie, bóle stawów, zaburzenie czynności nerek, obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała

STATUS REJESTRACYJNY

Mykofenolan mofetylu (produkt leczniczy CellCept, podmiot odpowiedzialny Roche Registration Limited) otrzymał w dniu 14 lutego 1996 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 14 lutego 2006 roku [131].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. produkty lecznicze CellCept, Mycofit, Mycophenolate mofetil Sandoz,

Myfenax są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) u pacjentów po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, u osób w wieku ≤ 18 i >65 lat we wszystkich wskazaniach objętych refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestryjnych: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności [98].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 37.
Preparaty mykofenolanu mofetylu dostępne w Polsce [107]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
Mycofit	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Astron Healthcare Limited, Wessling Hungary Limited, Accord Healthcare Limited Wessling Hungary Kft.
Mycophenolate mofetil Sandoz	Sandoz GmbH	Lek Pharmaceuticals d.d., Sandoz GmbH, Salutas Pharma GmbH, LEK S.A., Lek Pharmaceuticals d.d.
Mykofenolan mofetylu Accord	Accord Healthcare, Polska Sp. z o.o.	Wessling Hungary Koryezetvedelmi, Accord Healthcare Limited, Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
CellCept	Roche Registration GmbH	Roche Pharma AG
Myclausen	Passauer Pharma GmbH	Passauer Pharma GmbH
Mycophenolate mofetil Teva	Teva B.V.	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Teva UK Ltd., Pharmachemie B.V.
Myfenax	Teva B.V.	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Teva Operations Polska Sp. z o.o., Teva UK Ltd., Pharmachemie B.V.

7.3.7. Rytuksymab

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [132], który zgodnie z odpowiedzią Ministra Zdrowia w sprawie liczby wniosków o wydanie zgody na pokrycie kosztów leczenia rytuksymabem we wskazaniu TTP, aktualnie jest refundowany jest w Polsce we wskazaniu TTP w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej [97, 102]. Ponadto rytuksymab (produkt leczniczy MabThera) dostępny jest w innych postaciach (100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań podskórnych), zgodnie z informacjami na stronie internetowej URPL [123].

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC02) [132].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji [132].

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała [132].

Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy [132].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny płyn. Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu. Każda fiolka 50 ml zawiera 500 mg rytuksymabu. Każda fiolka 50 ml zawiera 11,5 mmol (263,2 mg) sodu [132].

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów [132].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma)

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią [132].

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne [132].

Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii [132].

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) [132].

Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. *diffuse large Bcell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. *Burkitt lymphoma*, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. *mature B-cell acute leukaemia*, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. *Burkitt-like lymphoma*, BLL) [132].

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią [132].

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF) [132].

Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA) [132].

Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 2 do < 18 lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA [132].

Pęcherzyca zwykła

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [132].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Produkt leczniczy MabThera nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP w związku z czym w ChPL MabThera nie podano informacji dotyczących dawkowania w aTTP. Dawkowanie w zarejestrowanych wskazaniach dostępne jest w ChPL MabThera [132].

W zleceniu Ministerstwa Zdrowia dotyczącym finansowania rytuksymabu we wskazaniu aTTP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie przedstawiono przyjętego sposobu dawkowania produktu MabThera. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie produktu MabThera w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej w dawce 375 mg/m^2 co 7 dni. Zgodnie ze zleceniem, tygodniowa dawka wnioskowanej technologii wynosi 750 mg , a więc przy założeniu powyższego schematu dawkowania rytuksymabu, średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosiłaby 2 m^2 . Jest to wartość odpowiadająca przeciętnej powierzchni ciała zdrowego dorosłego człowieka (ok. $2,04 \text{ m}^2$) [97].

Sposób podawania

Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa [132].

Pierwsze podanie

Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz. [132].

Kolejne podania

Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz. [132].

PRZECIWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynne, ciężkie zakażenia,
- pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności,
- ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji *New York Heart Association*) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca (dotyczy wyłącznie stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, mikroskopowego zapalenia naczyń i pęcherzycy zwykłej) [132].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Produkt leczniczy MabThera nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP w związku z czym w ChPL MabThera nie podano informacji dotyczących zdarzeń niepożądanych dotyczących pacjentów z aTTP [132].

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rytuksymabem (produkt leczniczy MabThera) w ramach badań klinicznych lub badań porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL przedstawiono poniżej (Tabela 38). Zdarzenia niepożądane o innej częstości występowania oraz dla innych wskazań dostępne są w ChPL MabThera [132].

Tabela 38.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rytuksymabem (produkt leczniczy MabThera) w ramach badań klinicznych lub badań porejestacyjnych u pacjentów z NHL i PBL [132]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli*, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką*, trombocytopenia*, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynio-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie*, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG	posocznica, zapalenie płuc*, infekcje z gorączką*, półpasiec*, zakażenia układu oddechowego*, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli*, zapalenie zatok przynosowych*, wirusowe zapalenie wątroby typu B*, niedokrwistość, niedokrwistość plastyczna*, granulocytopenia*, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestazje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, szumy uszne, ból ucha, zawał serca ^{a,b,c} , arytmia, migotanie przedsionków*, tachykardia, zaburzenia serca*, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli ^b , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia polykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry*, wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie*, dreszcze*, niewydolność wielonarządowa ^{a,b}

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych gwiazdką (*), dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (≥ stopnia 3wg kryteriów toksyczności NCI).

a) W tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL.

b) Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko.

c) Obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem.

STATUS REJESTRACYJNY

Rytuksymab (produkt leczniczy MabThera, podmiot odpowiedzialny Roche Registration GmbH) otrzymał w dniu 2 czerwca 1998 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 2 czerwca 2008 roku [132].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. rytuksymab nie jest refundowany we wskazaniu aTTP. Natomiast jest refundowany pacjentom zakwalifikowanym do terapii w ramach programów lekowych B.33 oraz B.75 oraz w ramach katalogu chemioterapii. Produkt leczniczy MabThera (500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) otrzymał w 2018 roku pozytywną rekomendację AOTMiT odnośnie do stosowania w leczeniu TTP (*off-label*) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, podobnie jak produkt leczniczy Riximyo w 2020 roku [29, 98, 101, 102]. Obecne zasady dotyczące RDTL nie wymagają każdorazowego wydawania zgody Ministra Zdrowia na pokrycie kosztów terapii. Regularnie publikowane są natomiast komunikaty Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W najnowszym komunikacie wydanym w listopadzie 2023 roku nie ujęto RTX we wskazaniu aTTP, co wskazuje, że RTX może być stosowany w aTTP w ramach leczenia immunosupresyjnego [104].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 39.
Preparaty rytuksymabu dostępne w Polsce [107]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca
Blitzima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Biotec Services International Ltd., Millmount Healthcare Ltd.
MabThera	Roche Registration GmbH	Roche Pharma AG
Ritemvia	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Biotec Services International Ltd., Millmount Healthcare Ltd.
Rixathon	Sandoz GmbH	Sandoz GmbH Schafftenau
Riximyo	Sandoz GmbH	Sandoz GmbH Schafftenau
Ruxience	Pfizer Europe MA EEIG	Pfizer Manufacturing Belgium NV
Truxima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Biotec Services International Ltd., Millmount Healthcare Ltd.

7.3.8. Winkrystyna

Niniejszy opis przygotowano na podstawie ChPL Vincristine Teva 1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań [133], który aktualnie jest jednym refundowanym w Polsce preparatem winkrystyny. Winkrystyna nie posiada wskazania rejestracyjnego oraz refundacyjnego w terapii aTTP, jednak prawdopodobnie jest stosowana w ramach wskazania pozarejestracyjnego (refundacja w katalogu chemioterapii, brak wskazania w terapii aTTP (kod ICD-10: M31.1.)) [98].

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwnika różowego (kod ATC: L01CA02) [133].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Siarczan winkrystyny jest solą winkrystyny, alkaloidu wyizolowanego z barwinka różowego (*Vinca rosea Linn*). Alkaloidy barwinka to klasyczne „trucizny wrzeciona”, które wiążąc się z białkiem tworzącym mikrotubule – tubuliną, powodują zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez pobudzanie depolimeryzacji istniejących mikrotubul [133].

Wpływ alkaloidów barwinka na ten proces ma charakter wielokierunkowy:

- poprzez wiązanie tubuliny w specyficznym miejscu, tworząc kompleks tubulinowo-alkaloidowy;
- poprzez wiązanie tubuliny w mikrotubulach w miejscu o wysokim powinowactwie i hamowanie dalszego wbudowywania tubuliny do istniejących mikrotubul;
- poprzez wiązanie z miejscem o niskim powinowactwie na ścianie mikrotubul, co powoduje oddzielanie protofilamentu [133].

Winkrystyna może wpływać również na inne systemy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosynteza lipidów i kalmodulino-zależna Ca²⁺ ATPaza [133].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań 1 mg/ml. Klarowny, bezbarwny lub lekko żółty roztwór, wolny od cząstek innych niż pęcherzyki gazu. pH roztworu wynosi 3,5–5,5 a osmolalność około 600 mOsm/l,

- każda fiolka 1 ml zawiera 1 mg winkrystyny siarczanu (Vincristini sulfas),
- każda fiolka 2 ml zawiera 2 mg winkrystyny siarczanu (Vincristini sulfas),
- każda fiolka 5 ml zawiera 5 mg winkrystyny siarczanu (Vincristini sulfas) [133].

1 ml roztworu zawiera 1 mg winkrystyny siarczanu [133].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Vincristine Teva jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu:

- ostrej białaczki limfocytowej,
- chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków niezziarnicznych,
- szpiczaka mnogiego,
- nowotworów litych, w tym raka piersi (z przerzutami) i drobnokomórkowego raka płuca,
- mięsaka Ewinga, płodowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, pierwotnych guzów neuroektodermalnych (takich jak rdzeniak zarodkowy czy nerwiak zarodkowy), guza Wilmsa i siatkówczaka,
- idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura* – ITP). Pacjenci z ITP odporną na splenektomię i krótkoterminowe leczenie adrenokortykosteroidami mogą wykazywać odpowiedź na winkrystynę, jednakże ten produkt leczniczy nie jest zalecany jako terapia podstawowa w tej chorobie. Zalecane tygodniowe dawki winkrystyny podawane przez okres od 3 do 4 tygodni wywoływały trwałą remisję u niektórych pacjentów. Jednakże, jeśli odpowiedź na produkt leczniczy nie wystąpi u pacjenta po podaniu 3 do 6 dawek, jest mało prawdopodobne, aby kolejne dawki produktu leczniczego przyniosły jakiegokolwiek korzyści terapeutyczne [133].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Produkt leczniczy Vincristine Teva nie posiada wskazania rejestracyjnego w aTTP w związku z czym w ChPL Vincristine Teve nie podano informacji dotyczących dawkowania w aTTP [133].

Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu i podawaniu dawki, ponieważ przedawkowanie może mieć bardzo poważne następstwa, prowadząc nawet do zgonu. Przy stosowaniu w monoterapii,

kolejne dawki powinny być podawane w odstępach tygodniowych. W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu. Zwykle stosowana dawka dla pacjentów dorosłych wynosi 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień. Dzieci mogą tolerować większe dawki: 1,5–2,0 mg/m² raz na tydzień. Dla dzieci o masie ciała do 10 kg, zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg raz na tydzień [133].

Dawki nie należy zwiększać ponad poziom zapewniający korzyści terapeutyczne. Zasadniczo, indywidualne dawki nie powinny przekraczać 2 mg. Przed i po podaniu każdej dawki produktu leczniczego należy zbadać liczbę białych krwinek [133].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Vincristine Teva [133].

Sposób podawania

Winkrystyny siarczan powinien być podawany wyłącznie dożylnie. Podanie inną drogą prowadzi do zgonu. Dooponowe podanie winkrystyny powoduje śmiertelną neurotoksyczność. Siarczan winkrystyny może być podawany dożylnie poprzez wlew lub szybkie wstrzyknięcie (bolus) trwające co najmniej 1 minutę przez podłączoną linię infuzyjną. Uwaga: niezwykle istotne jest, aby igła znajdowała się we właściwej pozycji przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek leku [133].

PRZECIWSKAZANIA

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (np. demielinizacyjną odmianą choroby Charcota, Mariego –i Tootha),
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby,
- u pacjentów z zaparciami lub zagrażającą niedrożnością jelita, szczególnie u dzieci,
- u pacjentów leczonych radioterapią obejmującą wątrobę [133].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych winkrystyną (produkt leczniczy Vincristine Teva) przedstawiono poniżej (Tabela 40). Zdarzenia niepożądane o innej częstości występowania dostępne są w ChPL Vincristine Teva [133].

Tabela 40.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych winkrystyną (produkt leczniczy Vincristine Teva) [133]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
lysienie ^a	przemijająca trombocytoza, nagłe wystąpienie duszności i skurczu oskrzeli ^b , neuropatia obwodowa (postać mieszana ruchowo-czuciowa), zaburzenia czuciowe, parestazja, nerwobóle (m.in. żuchwy i jąder), zaburzenia motoryczne, zniesienie odruchów głębokich, zespół opadającej stopy, słabość mięśni, ataksja, porażenia, niedowład i/lub porażenie poszczególnych mięśni kontrolowanych przez nerwy czaszkowe bez jednoczesnego osłabienia innych mięśni, nudności, wymioty, zaparcia ^c , ból brzucha ^c , azoospermia ^d , podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia

a) Odwracalne po odstawieniu winkrystyna.

b) Które mogą mieć przebieg ciężki i zagrażający życiu.

c) Zaparcia mogą wystąpić w wyniku obstrukcji w górnym odcinku jelit, podczas gdy odbytnica jest pusta. Mogą wystąpić bóle brzucha o charakterze kolkowym.

d) Obserwowana u mężczyzn leczonych złożoną chemioterapią z udziałem winkrystyny i prednizonu z cyklofosfamidem lub mechloretaminą i prokarbazyną.

STATUS REJESTRACYJNY

Winkrystyna (produkt leczniczy Vincristine Teva, podmiot odpowiedzialny Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) otrzymał w dniu 5 listopada 2008 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 20 marca 2013 roku [133].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. produkt leczniczy Vincristine Teva jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia). Mimo, że nie posiada wskazania refundacyjnego w terapii aTTP, prawdopodobnie istnieje możliwość jej zastosowania w leczeniu aTTP, jako wskazaniu pozarejestacyjnym – takie stanowisko zostało przyjęte w opracowaniu dotyczącym finansowania ze środków publicznych rytuksymabu we wskazaniu TTP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [97, 98].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym w Polsce preparatem winkrystyny jest produkt leczniczy Vincristine Teva, którego podmiotem odpowiedzialnym jest Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., a wytwórcą Pharmachemie B.V. [107].

8. Bibliografia

- Górska-Kosicka M. (2016) Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa - stan naglący w hematologii. Dostęp: http://www.chorobykrwi.pl/wp-content/uploads/2016/04/MagdalenaGorskaKosicka_NabytaZakrzepowaPlamicaMaloplytkowaStanNaglacyWHematologii.pdf.
- Orphanet. Orphanet: Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Dostęp: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=93585 (2.8.2019).
- Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zakrzepowa plamica małopłytkowa W: Interna Szczeklika 2019 s.1910-1912 *Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
- 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.
- Górska-Kosicka M, Windyga J. (2017) Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. *Hematologia* 8(1):12–19.
- AOTMiT. (2021) Analiza weryfikacyjna Nr OT.4231.34.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Cablivi (caplacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/106/AWA/106_AWA_OT.4231.34.2021_Cablivi_17.09.21_BIP.pdf (9.10.2023).
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavanski 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.
- EMA. (2020) ChPL Cablivi (kaplacizumab) 10 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_pl.pdf.
- 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.
- Zakrzepowa plamica małopłytkowa [w:] Szczeklika A., Gajewski P. Interna Szczeklika 2022-2023 Kraków 2022.
- Zawilska K. Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, zespół Moschcowitza). Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.19.3.1>. (24.7.2019).
- Zawilska K. (2018) Skazy krwotoczne płytkowe. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.19>. (12.8.2019).
- Zawilska K. (2018) Małopłytkowości obwodowe. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.19.3>. (12.8.2019).
- Miesbach W, Menne J, Bommer M, Schönermarck U, Feldkamp T, Nitschke M, Westhoff TH, Seibert FS, Woitas R, Sousa R, Wolf M, Walzer S, Schwander B. (2019) Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 14 (260)(1):.
- Joly BS, Coppo P, Veyradier A. (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 129(21):2836–2846.
- 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.
- Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. (2013) Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 60(10):1676–1682.
- Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A, i in. (2016) Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 3(5):e237-245.
- Adeyemi A, Razakariasa F, Chiorean A, de Passos Sousa R. (2022) Epidemiology, treatment patterns, clinical outcomes, and disease burden among patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States. *Res Pract Thromb Haemost* 6(6):e12802.

20. Pascual-Izquierdo C, Del Rio-Garma J, de la Rubia J, Viejo A, Mingot E, Cid J, Solanich X, Fernández-Sojo J, Martín-Sánchez J, Hernández L, García-Gala JM, Alonso N, González V, Oliva A, Gómez-Seguí I, i in. (2021) Incidence, diagnosis, and outcome of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A nationwide survey by the Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 36(4):563–573.
21. Mingot-Castellano ME, Izquierdo CP, Del Rio Garma J. (2023) Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura (REPTT): Data evidence and new developments. *Transfus Apher Sci* 62(3):103725.
22. Mancini I, Agosti P, Boscarino M, Ferrari B, Artoni A, Palla R, Spreafico M, Crovetto G, Volpato E, Rossini S, Novelli C, Gattillo S, Barcella L, Salmoiraghi M, Falanga A, i in. (2022) Lombardy diagnostic and therapeutic network of thrombotic microangiopathy. *Orphanet J Rare Dis* 17(1):246.
23. Wahl PM, Bohn RL, Terrell DR, George JN, Ewenstein B. (2012) Health care utilization of patients diagnosed with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in a commercially insured population in the United States. *Transfusion* 52(7 Pt 2):1614–1621.
24. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Uhl L, Kaufman R, Stowell C, Dzik W, Makar RS. (2015) Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TMA Research Collaborative. *Br. J. Haematol.* 171(5):836–844.
25. Mancini I, Pontiggia S, Palla R, Artoni A, Valsecchi C, Ferrari B, Mikovic D, Peyvandi F, Italian Group of TTP Investigators. (2019) Clinical and Laboratory Features of Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Fourteen Years of the Milan TTP Registry. *Thromb. Haemost.* 119(5):695–704.
26. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, Clark A, Lester W, Gooding R, Biss T, Dutt T, Cooper N, Chapman O, Cranfield T, Douglas K, i in. (2017) Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 130(4):466–471.
27. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 1(10):590–600.
28. 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.
29. AOTMiT. (2018) Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2018 z dnia 3 września 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/ORP/U_33_323_180903_opinia_232_Mabthera_plamica_RDTL.pdf.
30. Coppo P, Veyradier A. (2012) Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *41(3P2):163–176*.
31. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, Girma J-P, Azoulay E, Brun-Buisson C, Fakhouri F, Mira J-P, Oksenhendler E, Poullin P, Rondeau E, Schleinitz N, i in. (2007) Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 109(7):2815–2822.
32. NFZ. (2023) Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Jednorodne Grupy Pacjentów. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (27.10.2023).
34. Wiśniewska B. (2018) Terapeutyczna plazmafereza w praktyce klinicznej. *Hematologia* 9(4):306–317.
35. 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.
36. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego dla Polski. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/06/17_polska.pdf.
37. Muthurajah DS, George JN, Vesely SK, Terrell DR. (2012) Incidence, Age, and Gender of Children with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Associated with Severe, Acquired ADAMTS13 Deficiency. *Blood* 120(21):2196–2196.
38. Vesely SK. (2015) Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 13(S1):S216–S222.
39. Lewis QF, Lanneau MS, Mathias SD, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2009) Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 49(1):118–124.

40. Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, Perdue JJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2015) Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 90(8):709–714.
41. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. (2017) Acute myocardial infarction. *Lancet* 389(10065):197–210.
42. Demaerschalk BM, Hwang H-M, Leung G. (2010) US cost burden of ischemic stroke: a systematic literature review. *Am J Manag Care* 16(7):525–533.
43. Allers K, Essue BM, Hackett ML, Muhunthan J, Anderson CS, Pickles K, Scheibe F, Jan S. (2015) The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurology* 15(1):245.
44. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FDR. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 11(7):e0158765.
45. Zdziarska J. (2011) Leczenie opornych lub nawrotowych postaci zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP). Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/maloplytkowosc/news/id/537-leczenie-opornych-lub-nawrotowych-postaci-zakrzepowej-plamicy-maloplytkowej-ttp> (16.1.2020).
46. NHLBI. (2019) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Dostęp: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/thrombotic-thrombocytopenic-purpura> (19.8.2019).
47. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature Reviews Disease Primers* 3:17020.
48. Hrdinová J, D'Angelo S, Graça NAG, Ergic B, Vanhoorelbeke K, Veyradier A, Voorberg J, Coppo P. (2018) Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers. *Haematologica* 103(7):1099–1109.
49. Epocrates. (2019) Thrombotic thrombocytopenic purpura Risk Factors - Epocrates Online. Dostęp: <https://online.epocrates.com/diseases/71532/Thrombotic-thrombocytopenic-purpura/Risk-Factors> (9.1.2020).
50. Żurowska AM. (2016) Współczesny algorytm diagnostyczny mikroangiopatii zakrzepowych (zespołu hemolityczno-mocznicowego oraz zakrzepowej plamicy małopłytkowej). *Forum Nefrologiczne* 9(4):261–267.
51. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. (2018) The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int* 115(19):327–334.
52. Kędzierska-Kapuza K, Kusztal M, Walatek B, Marczewski K, Naumnik B, Małyszko J, Durlik M, Ciecchanowski K, Nowicki M. (2017) Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji. Polskie Towarzystwo Nefrologiczne Dostęp: <https://ptnefro.pl/index.php/content/download/4502/65198/file/Stanowsko%20PTN%20ds%20aferezy%20ptnefro.pdf>.
53. Terlikowska K. (2020) Mikroangiopatie zakrzepowe. Trzy różne manifestacje zespołów zakrzepowych – etiologia, patogenezę, różnicowanie, leczenie. *Lekarz Wojskowy* 98(1):53–65.
54. Schönermarck U, Ries W, Schröppel B, Pape L, Dunaj-Kazmierowska M, Burst V, Mitzner S, Basara N, Starck M, Schmidbauer D, Mellmann A, Dittmer R, Jeglitsch M, Haas CS. (2020) Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J* 13(2):208–216.
55. NIH. (2016) Evans syndrome. Dostęp: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6389/evans-syndrome>.
56. Wynick C, Britto J, Sawler D, Parker A, Karkhaneh M, Goodyear D, Sun HL. (2019) Validation of the Plasmic Score for Predicting ADAMTS13 Activity < 10% in Patients Admitted to Hospitals in Alberta with Suspected Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 134(Supplement_1):2379–2379.
57. Jajosky R, Floyd M, Thompson T, Shikle J. (2017) Validation of the PLASMIC score at a University Medical Center. *Transfus. Apher. Sci.* 56(4):591–594.
58. Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. (2018) External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J. Thromb. Haemost.* 16(1):164–169.
59. Tang N, Wang X, Li D, Sun Z. (2018) Validation of the PLASMIC score, a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis, in Chinese patients. *Thromb. Res.* 172:9–13.
60. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira J-P, Ridel C, Rondeau E, i in. (2010) Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS ONE* 5(4):e10208.
61. Bentley MJ, Lehman CM, Blaylock RC, Wilson AR, Rodgers GM. (2010) The utility of patient characteristics in predicting severe ADAMTS13 deficiency and response to plasma exchange. *Transfusion* 50(8):1654–1664.
62. Practical-Haemostasis.com. (2020) The Thrombotic Microangiopathies - Scoring Algorithms. Dostęp: https://www.practical-haemostasis.com/Clinical%20Prediction%20Scores/Formulae%20code%20and%20formulae/Formulae/TMA/TMA_s_introduction.html (29.4.2020).

63. Nuñez Zuno JA, Khaddour K. (2019) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Evaluation and Management. StatPearls Publishing Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470585/> (19.8.2019).
64. Błocka-Gumowska M. (2017) Schistocyty. Dostęp: <http://odiagnostyce.pl/2017/11/19/schistocyty/> (19.8.2019).
65. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, Higasa S, Moriki T, Yagi H, Miyata T, Murata M, For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants. (2017) Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int. J. Hematol.* 106(1):3–15.
66. 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.
67. Blood Centre of Wisconsin. (2010) ADAMTS13 Evaluation: activity, inhibitor and antibody. Dostęp: <https://www.versiti.org/Custom/Files/Versiti/1a/1a6ce1fa-61c4-47f6-89f9-dc6671c0e2fe.pdf>.
68. (2019) Technoscreen® ADAMTS-13 Activity. Dostęp: <https://diapharma.com/product/hemostasis/coagulation-kits/adamts-13/technoscreen-adamts-13-activity/> (10.1.2020).
69. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. (2024) Cennik badań IHIT. Dostęp: <https://ihit.waw.pl/gallery/bdf9cc2d0d9e1cae21ec08c9c9a42894/20240131123128233.pdf> (13.6.2024).
70. Burrus TM, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. (2009) Brain lesions are most often reversible in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology* 73(1):66–70.
71. Chaturvedi S, Abbas H, McCrae K. (2015) Increased Morbidity During Long Term Follow Up of Survivors of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Hematol* 90(10):E208.
72. Falter T, Schmitt V, Herold S, Weyer V, von Auer C, Wagner S, Hefner G, Beutel M, Lackner K, Lämmle B, Scharrer I. (2017) Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 57(5):1152–1162.
73. Chaturvedi S, Oluwole O, Cataland S, McCrae KR. (2017) Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb. Res.* 151:51–56.
74. Falter T, Alber KJ, Scharrer I. (2013) Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. *Hamostaseologie* 33(2):113–120.
75. Riva S, Mancini I, Maino A, Ferrari B, Artoni A, Agosti P, Peyvandi F. (2020) Long-term neuropsychological sequelae, emotional wellbeing and quality of life in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 1 105(7):1957–1962.
76. Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, Vesely SK, George JN. (2009) Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 49(6):1092–1101.
77. [REDACTED]
78. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, Vucelic D, Pizzuti M, Mannucci PM, Peyvandi F. (2010) Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 151(5):488–494.
79. NHS. (2019) Trust Guideline for the Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in adults. Dostęp: <http://www.nnuh.nhs.uk/publication/download/thrombotic-thrombocytopenic-purpura-ca2010-v9>.
80. 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.
81. 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.
82. (2020) Krótka skala oceny stanu psychicznego. Mini-mental state examination (MMSE) - Arkusz odpowiedzi. Dostęp: <https://mlodzilekarzerodzinni.pl/wp-content/uploads/2020/01/MMSE.pdf>.
83. Medycyna Praktyczna. Badania biochemiczne, hematologiczne i koagulologiczne. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.V.27.1>. (21.8.2020).
84. Ministerstwo Zdrowia. (2013) Good Clinical Practice - Słownik. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zasady-prawidlowego-prowadzenia-badan-klinicznych> (18.8.2021).
85. (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
86. Terrell DR, Tolma EL, Stewart LM, Shirley EA. (2019) Thrombotic thrombocytopenic purpura patients' attitudes toward depression management: A qualitative study. *Health Sci Rep* 2(11):.

87. 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.
 88. 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.
 89. Gill J, Prasad V. (2019) A method to determine if more than surrogate outcomes were improved: The EMR glitch experiment. *Res Pract Thromb Haemost* 4(1):19–22.
 90. Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, Bagot CN, Taylor A, Sankar V, Gale D, Dutt T, McIntyre J, Lester W, the BSH Committee. (2023) A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*bjh.19026.
 91. Garcia Muñoz N, Ortega S, Solanich X, Joan C, Díaz M, Ana Belen M, Águeda A, Mireia S, Inés H, Juan Manuel S, Armando L, Jose G, Lourdes E, Laura M, Gonzalo José F, i in. (2023) Diagnosis and clinical management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): a consensus statement from the TTP Catalan group: Clinical guideline for the diagnosis and treatment of immune TTP. *Blood Transfusion (Ahead-of-Print)*:
 92. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y, For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. (2023) Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol*.
 93. Eller K, Knoebl P, Bakkaloglu SA, Menne JJ, Brinkkoetter PT, Grandt L, Thiem U, Coppo P, Scully M, Haller MC. (2022) European Renal Best Practice endorsement of guidelines for diagnosis and therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura published by the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 37(7):1229–1234.
 94. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. (2020) ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* n/a(n/a):
 95. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. (2020) ISTH Guidelines for the Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32914582/>. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18(10):2486–2495.
 96. NICE. (2020) Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura Technology appraisal guidance [TA667]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197> (10.10.2023).
 97. 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.
 98. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (15.12.2023).
 99. UPRL. ChPL Metypred (metylprednizolon) 16 mg, tabletki. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/4360/characteristic>.
 100. URPL. ChPL Meprelon (metylprednizolon) 8 mg, tabletki. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36525/characteristic>.
 101. AOTMiT. (2018) Opinia nr 37/2018 z dnia 5 września 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/REK/Rdtl_37_2018_MabThera.pdf.
- [REDACTED]
103. Opinia nr 171/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Riximyo (rituximabum), we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp:

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/307/REK/2020_12_23_BP_Opinia_RDTL_nr_171_2020_Riximyo_BIP_REOPTR.pdf.
104. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych15> (30.11.2023).
 105. NFZ. (2023) Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2025/Zarzadzenie-142_2023_DSOZ (27.10.2023).
 106. URPL. ChPL Medrol (metylprednizolon). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/4231/characteristic>.
 107. URPL. (2022) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 28 listopada 2022 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2022/12/1/> (27.10.2023).
 108. HAS. (2019) Commission de la Transparence. Cablivi. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17389_CABLIVI_PIC_INS_Avis3_CT17389.pdf (26.7.2019).
 109. IQWiG. (2019) Caplacizumab (Cablivi). IQWiG recommendation. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/G18-17_Caplacizumab_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
 110. IQWiG. (2019) Beschluss. des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Caplacizumab. Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3726/2019-03-22_AM-RL-XII_Caplacizumab_D-387_BAnz.pdf.
 111. HAS. (2015) Methods and criteria for assessing medical devices. HAS. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035654/en/methods-and-criteria-for-assessing-medical-devices (29.1.2020).
 112. Orphanet. (2020) Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. Dostęp: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf.
 113. SMC. (2020) Medicine: caplacizumab (brand name: Cablivi®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5367/caplacizumab-cablivi-final-august-2020docx-for-website.pdf>.
 114. G-BA. (2021) Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Caplacizumab (New Therapeutic Indication: Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, 12 to < 18 Years). Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7212/2021-01-07_AM-RL-XII_Capalcizumab_D-566_TrG_EN.pdf (10.10.2023).
 115. NICE. (2019) Project information | Caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura ID1185 | Guidance | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10361> (25.7.2019).
 116. NICE. (2020) Appraisal consultation document. Caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [GID-TA10361]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10361/documents/129>.
 117. CADTH. (2020) CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (FINAL). Caplacizumab. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0633%20Cablivi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20September%201%2C%202020%20for%20posting.pdf>.
 118. PBAC. (2020) Caplacizumab, Injection set containing 1 vial powder for injection 10 mg and 1 pre-filled syringe solvent 1 mL, Cablivi®, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/caplacizumab-injection-set-containing-1-vial-powder> (13.6.2024).
 119. AOTMiT. (2021) Rekomendacja nr 113/2021 z dnia 30 września 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/106/REK/2021_09_30_BP_rekomendacja_nr_113_2021_Cablivi_egz%20do%20wysylki_RTM%20czarna_REOPTR.pdf (10.10.2023).
 120. HAS. (2021) Ponowna ocena produktu leczniczego Cablivi pod kątem poszerzenia wskazania o populację młodzieży w wieku 12 lat i więcej o masie ciała co najmniej 40 kg. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/cablivi_061021_summary_ct19234_19237.pdf (10.10.2023).
 121. CADTH. (2023) CADTH Reimbursement Recommendation Caplacizumab (Cablivi) for the treatment of adults with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in combination with plasma exchange and immunosuppressive therapy. Dostęp:

- <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0736%20Cablivi%20Resubmission%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20Final.pdf> (10.10.2023).
122. Sanofi. (2018) Sanofi completes its acquisition of Ablynx following the expiration of the squeeze-out procedure. Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2018/2018-06-19-05-00-00-1526179> (13.6.2024).
 123. URPL. (2023) pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (27.10.2023).
 124. URPL. ChPL Encorton (prednizolon). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2202/characteristic> (13.6.2024).
 125. URPL. ChPL Azathioprine VIS (azatiopryna) 50 mg, tabletki. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf.
 126. URPL. ChPL Equoral (cyklosporyna) 25 mg, kapsułki. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf.
 127. URPL. ChPL Sandimmun (cyklosporyna). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5988/characteristic> (13.6.2024).
 128. URPL. ChPL Endoxan (cyklofosfamid) 50 mg, tabletki drażowane. Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2214/characteristic>.
 129. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2019) ATC/DDD Index 2019. Dostęp: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (18.10.2019).
 130. URPL. ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz (mykofenolan mofetylu) 250 mg, kapsułki twarde. Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/18046/characteristic>.
 131. URPL. ChPL CellCept (mykofenolan mofetylu) 250 mg kapsułki. Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf>.
 132. EMA. (2020) ChPL MabThera (rytuksymab) 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf.
 133. URPL. ChPL Vincristine Teva (winkrystyna). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/20096/characteristic> (13.6.2024).

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Częstość występowania aTTP w populacji dorosłych	13
Tabela 2.	Zapadalność na aTTP na podstawie danych zagranicznych.....	13
Tabela 3.	Śmiertelność pacjentów z TTP	15
Tabela 4.	Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności aTTP	16
Tabela 5.	Liczba hospitalizacji związanych z wykonaniem plazmaferezy	17
[REDAKOWANA]		
Tabela 7.	Liczba wykonanych zabiegów PEX w latach 2016–2017 zgodnie z danymi IHIT [34].....	18
Tabela 8.	Dane dotyczące hospitalizacji z rozpoznaniem mikroangiopatia zakrzepowa (ICD-10: M31.1) – dane NFZ [33].....	19
Tabela 9.	Rodzaje i częstość występowania objawów u pacjentów z TTP, aHUS oraz STEC-HUS w badaniu Schönemarck 2020 [54]	23
Tabela 10.	Wartość parametrów laboratoryjnych (mediana [rozstęp kwartylny]) obserwowanych u pacjentów z TTP, aHUS oraz STEC-HUS w badaniu Schönemarck 2020 [54].....	24
Tabela 11.	Różnicowanie TTP, aHUS oraz HUS [5, 50–53]	24
Tabela 12.	Skale i algorytmy oceny ryzyka aTTP [8, 53, 56–62].....	25
Tabela 13.	Badania pomocnicze w diagnostyce aTTP [3].....	27
Tabela 14.	Wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na aTTP [5, 52].....	27
Tabela 15.	Parametry związane z ADAMTS13 oceniane w testach diagnostycznych [5, 31, 65–67] ..	28
Tabela 16.	Porównanie prawdopodobieństwa zgonu wśród pacjentów z aTTP oraz w populacji referencyjnej (USA) [38].....	32
Tabela 17.	Średnie wyniki kwestionariusza SF-36 (ocena jakości życia) dorosłych pacjentów z aTTP w badaniu Riva 2020 [75]	34
Tabela 18.	Średnie wyniki kwestionariusza SF-36 (ocena jakości życia) dorosłych pacjentów z aTTP w badaniu Lewis 2009 [39]	35
[REDAKOWANA]		
Tabela 20.	Definicje punktów końcowych w badaniach RCT dla kaplacyzumabu [7, 9].....	42
Tabela 21.	Zestawienie odnalezionych dokumentów / źródeł zawierających wytyczne praktyki klinicznej w aTTP	47
Tabela 22.	Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych stosowanych w terapii aTTP w Polsce [98]	54
Tabela 23.	Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu aTTP (ICD-10: M31.1) [98, 107].....	55
Tabela 24.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu aTTP (ICD-10: M31.1) lub stosowane w tym wskazaniu <i>off-label</i> [98].....	56
Tabela 25.	Zabiegi stosowane w terapii aTTP ujęte w katalogach leczenia szpitalnego [105].....	56
Tabela 26.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania analizowanej interwencji w terapii epizodu aTTP.....	57
Tabela 27.	Propozycja programu lekowego „LECZENIE EPIZODU NABYTEJ ZAKRZEPOWEJ PLAMICY MAŁOPŁYTKOWEJ (ICD-10 M 31.1)” – złożona wraz z wnioskiem refundacyjnym.....	59
Tabela 28.	Interwencje obecnie stosowane w Polsce w terapii TTP w opinii ekspertów ujętych w RDTL dla RTX oraz w analizie weryfikacyjnej (AWA) AOTMiT dla produktu leczniczego Cabliivi [6, 28]	61
Tabela 29.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych kaplacyzumabem w trakcie badań klinicznych [8].....	70
Tabela 30.	Preparaty metyloprednizolonu dostępne w Polsce [107].....	75
Tabela 31.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych azatiopryną (produkt leczniczy Azathioprine VIS) [125]	82

Tabela 32.	Preparaty azatiopryny dostępne w Polsce [107].....	82
Tabela 33.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych cyklosporyną (produkt leczniczy Equoral) w ramach badaniach klinicznych [126].....	85
Tabela 34.	Preparaty cyklosporyny dostępne w Polsce [107].....	86
Tabela 35.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych cyklofosfamidem (produkt leczniczy Endoxan) [128].....	89
Tabela 36.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (produkt leczniczy Mycophenolate mofetil Apotex) w ramach badań klinicznych [130].....	91
Tabela 37.	Preparaty mykofenolanu mofetylu dostępne w Polsce [107].....	92
Tabela 38.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rytuksymabem (produkt leczniczy MabThera) w ramach badań klinicznych lub badań porejstracyjnych u pacjentów z NHL i PBL [132].....	97
Tabela 39.	Preparaty rytuksymabu dostępne w Polsce [107].....	98
Tabela 40.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych winkrystyną (produkt leczniczy Vincristine Teva) [133].....	101

Rysunki

Rysunek 1.	Triada objawów w epizodzie aTTP [5].....	10
Rysunek 2.	Podział skaz krwotocznych wraz z przykładowymi schorzeniami [12].....	11
Rysunek 3.	Podział pierwotnych mikroangiopatii zakrzepowych (TMA) [13].....	12
Rysunek 4.	Podział TTP na postać nabytą i wrodzoną [5, 15, 16].....	12
Rysunek 5.	Czynniki potencjalnie wpływające na wystąpienie aTTP [46, 49].....	22
Rysunek 6.	Najważniejsze objawy i wyniki badań wskazujące na podejrzenie aTTP.....	26
Rysunek 7.	Przesiewowy test do oznaczania aktywności ADAMTS13 (źródło grafiki: https://diapharma.com/ [69]).....	29
Rysunek 8.	Schemat ścieżki diagnostycznej u pacjenta z podejrzeniem TMA [15, 31, 47, 67].....	30
Rysunek 9.	Najczęściej występujące objawy epizodu aTTP [1, 2].....	31
Rysunek 10.	Objętość osocza wymieniana w trakcie PEX u pacjentów z aTTP [3–5, 34].....	38
Rysunek 11.	Powikłania plazmaferezy występujące w trakcie lub po zakończeniu zabiegu [34, 35, 81].....	39
Rysunek 12.	Najważniejsze informacje dotyczące działania kaplacyzumabu w terapii aTTP [7–9].....	40
Rysunek 13.	Mechanizm działania terapii stosowanych w aTTP (źródło grafiki: raport EMA 2018 [82] + modyfikacje własne).....	41
Rysunek 14.	Punkty końcowe w badaniach klinicznych dla porównania kaplacyzumab + SoC vs PLC + SoC w terapii epizodu aTTP (opracowanie własne na podstawie Peyvandi 2016 i Scully 2019 [7, 9]).....	43
Rysunek 15.	Podsumowanie zaleceń praktyki klinicznej odnośnie do terapii stosowanych w leczeniu epizodu aTTP na podstawie odnalezionych źródeł [3, 10, 91–93, 95–97].....	50
Rysunek 16.	Schemat postępowania w przypadku podejrzenia aTTP zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej ISTH 2020 [95, 96].....	52
Rysunek 17.	Dawkowanie i czas trwania terapii Cablivi® (opracowanie własne na podstawie ChPL Cablivi [8]).....	65

Wykresy

Wykres 1.	Rozkład wieku i płci wśród dzieci i młodzieży z aTTP [17].....	20
Wykres 2.	Porównanie częstości występowania analizowanych schorzeń wśród pacjentów z aTTP oraz w populacji referencyjnej (USA) [38, 72].....	33
Wykres 3.	Ocena funkcjonowania poznawczego u dorosłych pacjentów z aTTP uznanych za wyleczonych po ostatnim epizodzie aTTP (źródło: Kennedy 2009 [77]).....	35

Wykres 4. Ocena jakości życia (kwestionariusz SF-36) u dorosłych pacjentów z aTTP powracających do zdrowia po zakończonym epizodzie aTTP (źródło: Lewis 2009 [39]) 36

Aneks A. Skale służące do oceny funkcji poznawczych

A.1. SMMSE

1. ORIENTACJA W CZASIE I W MIEJSCU

- a. Orientacja w czasie
 - i. Jaki jest teraz rok? []
 - ii. Jaka jest teraz pora roku? []
 - iii. Jaki jest teraz miesiąc? []
 - iv. Jaka jest dzisiejsza data (którego dzisiaj mamy)? []
 - v. Jaki jest dzisiaj dzień tygodnia? []
- b. Orientacja w miejscu
 - i. W jakim kraju się znajdujemy? []
 - ii. W jakim województwie się znajdujemy? []
 - iii. W jakim mieście się teraz znajdujemy? []
 - iv. Jak nazywa się miejsce, w którym się teraz znajdujemy? []
 - v. Na którym piętrze się obecnie znajdujemy? []

2. ZAPAMIĘTYWANIE

Wymienię teraz trzy słowa. Kiedy skończę, proszę, aby je Pan/Pani powtórzył(a). Poniższe słowa wypowiadamy wolno i wyraźnie (jedno słowo na sekundę).

BYK [] MUR [] LAS []

Proszę je zapamiętać, bo zapytam o nie powtórnie za kilka minut.

3. UWAGA I LICZENIE

Proszę odejmować kolejno od 100 po 7, aż powiem stop []

4. PRZYPOMINANIE

Proszę wymienić trzy słowa, które Pan(i) miał(a) wcześniej zapamiętać.

BYK [] MUR [] LAS []

5. FUNKCJE JĘZYKOWE

NAZYWANIE

Prosimy o nazwanie dwóch przedmiotów, które kolejno pokazujemy badanemu (ołówek, zegarek)

Jak nazywa się ten przedmiot? []

Jak nazywa się ten przedmiot? []

POWTARZANIE

Proszę dosłownie powtórzyć następujące zdanie:

Ani tak, ani nie, ani ale. []

WYKONYWANIE POLECEŃ

Proszę uważnie posłuchać treści całego polecenia, a następnie wykonać to polecenie.

- proszę wziąć kartkę do lewej/prawej ręki []
- złożyć ją oburącz na połowę []
- i położyć ją na kolana []

Pokazujemy badanemu tekst polecenia zamieszczony na okładce: „proszę zamknąć oczy”.

- Proszę przeczytać to polecenie i je wykonać []

PISANIE

Dajemy osobie badanej czystą kartkę papieru i prosimy o napisanie dowolnego zdania.

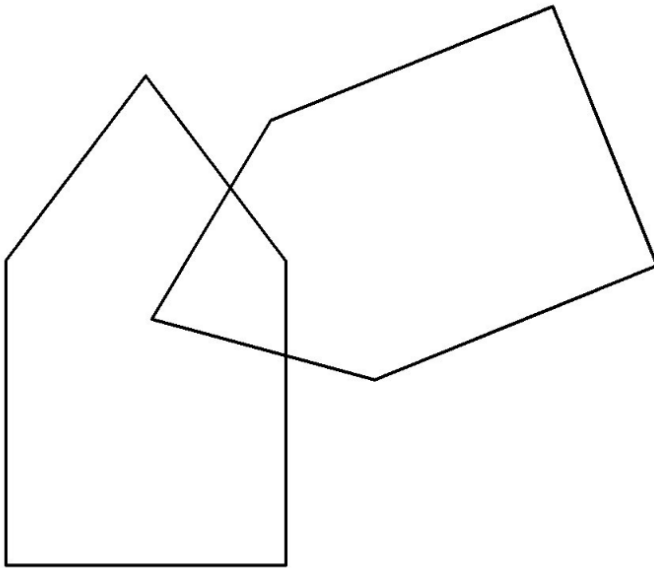
Proszę napisać na tej kartce jakieś dowolne zdanie []

6. PRAKSJA KONSTRUKCYJNA

Proszę przerysować ten rysunek tak dokładnie, jak tylko jest to możliwe []

Rysunek zamieszczony jest na odwrocie ARKUSZA ODPOWIEDZI.

OGÓLNA LICZBA PUNKTÓW: []

**OCENA GŁĘBOKOŚCI OTĘPIENIA:**

- 30–27 - wynik prawidłowy
- 26–24 - zaburzenia poznawcze bez otępienia
- 23–19 - otępienie lekkiego stopnia
- 18–11 - otępienie średniego stopnia
- 10–0 - otępienie głębokie

Źródło [82]