



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową
plamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.34.2024

Data ukończenia: 11 lipca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sanofi Sp. z o.o.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Ablynx NV)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ablynx NV

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ADAMTS13	A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (atypical hemolytic-uremic syndrome)
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
aTTP (iTTP)	nabyta (immunologiczna) zakrzepowa plamica małopłytkowa (acquired/immune-mediated TTP)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSH	British Society for Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
cTTP	wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (congenital TTP)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERBP	European Renal Best Practice
ERR	wskaźnik częstości zdarzenia (ang. event rate ratio)
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FU	follow-up
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIT-6	Headache Impact Test-6
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Istotne statystycznie
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKPŁ	koncentrat krwinek płytkowych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPL	kaplaczumab
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OL	Otwarta faza badania (Open-label)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PEX	plazmafereza
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PV	objętość osocza (ang. plasma volume)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do terapii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	standardowe postępowania (standard of care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTP	zakrzepowa plamica małopłytkowa (thrombotic thrombocytopenic purpura)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146., z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38

4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	58
6.4.	Komentarz Agencji	58
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
10.	Kluczowe informacje i wnioski	64
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
12.	Źródła.....	70
13.	Załączniki.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.05.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2940.2023.19.WMO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cablivi, Caplacizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiolka i ampułkostrzykawka, GTIN: 05909991413385
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową plamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

– [REDACTED] zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

Wnioskodawca

Sanofi Sp. z o.o.
ul. Marcina Kasprzaka 6
01-211 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.05.2024 r., znak PLR.4500.2940.2023.19.WMO (data wpływu do AOTMiT 06.05.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenie ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- Cablivi, Caplacizumabum, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiolka i ampułkostrzykawka, GTIN: 05909991413385

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.05.2024, znak OT.423.1.34.2024.7.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.06.2024 r. pismem, znak PLR.4500.2940.2023.22.PWY z dnia 17.06.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Wersja 4.0, HTA Consulting, Kraków 2023
- [REDACTED] Analiza Kliniczna. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Wersja 4.0, HTA Consulting, Kraków 2023
- [REDACTED] Przegląd systematyczny doniesień rzeczywistej praktyki klinicznej. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Wersja 2.0, Załącznik do analizy klinicznej, HTA Consulting, Kraków 2023
- [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Wersja 4.0, HTA Consulting, Kraków 2023
- [REDACTED] Analiza wpływu na budżet. Kaplacizumab (Cablivi®) w terapii epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Wersja 4.0, HTA Consulting, Kraków 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Cablivi zgodnie z uwagami AOTMiT zawartym w piśmie PLR.4500.2940.2023.22.PWY z dnia 17.06.2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cablivi, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiołka i ampułkostrzykawka, GTIN: 05909991413385
Kod ATC	B01AX07
Substancja czynna	kaplacyzumab
Droga podania	wstrzyknięcia dożylna/podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kaplacyzumab jest humanizowaną bivalentną nanocząsteczką zbudowaną z dwóch takich samych, humanizowanych elementów (PMP12A2hum1), genetycznie związanych łącznikiem 3-alanina wiążącą się z domeną A1 czynnika von Willebranda i hamującą interakcję pomiędzy tym czynnikiem a płytkami krwi. W ten sposób kaplacyzumab uniemożliwia charakterystyczną w aTTP adhezję płytek krwi pobudzaną przez ultraduże 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.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W programie lekowym „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową płamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Kryteria włączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 12 lat lub powyżej; masa ciała co najmniej 40 kg; kliniczne objawy epizodu immunologicznej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (iTTP), wymagającego leczenia z zastosowaniem wymiany osocza; liczba płytek $<100 \times 10^9/L$; rozpad czerwonych krwinek stwierdzony na podstawie obecności schistocytów w rozmazie krwi; aktywność ADAMTS13 $<10\%$ oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 (leczenie może być wprowadzone w oczekiwaniu na wyniki badania ADAMTS13 na podstawie oceny stanu klinicznego i innych wyników badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu): <ol style="list-style-type: none"> ocena aktywności ADAMTS13 musi być przeprowadzona na podstawie próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, 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; wykluczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego; wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości: <ol style="list-style-type: none"> kliniczne dowody infekcji jelitowej wywołanej przez <i>E.coli</i>, mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, szpiku kostnego lub organu, znana lub podejrzewana posocznica, diagnoza rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, przewlekła małopłytkowość immunologiczna; wykluczenie wysokiego ryzyka krwawienia z innych przyczyn niż małopłytkowość; wykluczenie ciąży. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni kaplacyzumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> kaplacyzumab stosuje się w trakcie oraz po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem wymiany osocza (wraz z ewentualną immunosupresją – np. rytuksymab). Etapy leczenia kaplacyzumabem obejmują: <ol style="list-style-type: none"> pierwszy etap leczenia: okres stosowania wymiany osocza, drugi etap leczenia: kolejne 30 dni od momentu zakończenia kaplacyzumabem, opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) następujący po zakończeniu etapu pierwszego i drugiego: <ol style="list-style-type: none"> u pacjentów, u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13 $<20\%$,

	<p>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 $\geq 30\%$ (na podstawie próbki osocza pobranej w trakcie monitorowania trzeciego etapu leczenia), ale nie dłużej, niż przez 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>2) chorzy, u których pojawi się nawrót iTTP (tj. kolejny epizod iTTP określony zgodnie z kryteriami włączenia) mogą być ponownie kwalifikowani do podawania pełnego cyklu leczenia kaplacyzumabem (ponownie zaczynają leczenie od etapu 1.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie aktywnego, istotnego klinicznie krwawienia w trakcie terapii kaplacyzumabem; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) 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; 5) 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; 6) aktywność ADAMTS13 $\geq 30\%$ na podstawie oceny próbki osocza pobranej w trakcie trwania trzeciego, opcjonalnego etapu leczenia; 7) ciąża; 8) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem; <p>brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>
Dawkowanie	<p>Kaplacyzumab wskazany jest do stosowania w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją. Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
Monitorowanie	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie aktywności ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 2) oznaczenie obecności inhibitora anty-ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 3) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie liczby płytek krwi; 6) morfologia krwi z rozmazem (obecność schistocytów); 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA; 9) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA; 10) test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy). <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w czasie pierwszego etapu leczenia, tj. w okresie stosowania wymiany osocza: <ol style="list-style-type: none"> a) raz dziennie: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem, b) raz w tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), – oznaczenie stężenia kreatyniny, – oznaczenie stężenia haptoglobiny (Hp), – oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 2) w czasie drugiego etapu leczenia, tj. w czasie kolejnych 30 dni leczenia kaplacyzumabem od momentu zakończenia wymiany osocza: <ol style="list-style-type: none"> a) raz w tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie aktywności ADAMTS13, – morfologia krwi z rozmazem, – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), – oznaczenie stężenia kreatyniny, – oznaczenie stężenia haptoglobiny (Hp), – oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) w czasie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużonego okresu leczenia kaplacyzumabem), tj. po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego: <ol style="list-style-type: none"> a) raz w tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie aktywności ADAMTS13, – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), – oznaczenie stężenia kreatyniny, – morfologia krwi z rozmazem. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;

	2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 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.
--	---

Do obrotu dopuszczone są także opakowania:

- 7 (7 opakowań pojedynczych x (1 fiolka + 1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem + 1 adapter fiolki + 1 igła + 2 waciki)) (Opakowanie zbiorcze); numer pozwolenia EU – EU/1/18/1305/002,
- 7 (7 x 1) fiolek + 7 (7 x 1) ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem + 7 (7 x 1) adapterów fiolek + 7 (7 x 1) igieł + 14 (7 x 2) wacików (Opakowanie zbiorcze); numer pozwolenia EU – EU/1/18/1305/003.

Źródło: ChPL Cabliwi, zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2018, EMA, nr EU/1/18/1305/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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 (ang. <i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i> , aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją.
Status leku sierocego	TAK, w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (EU/3/09/629)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania – Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Cabliwi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Cabliwi w nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2021 z dnia 27 września 2021 roku¹	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabliwi (caplacizumabum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 1 ml, kod EAN: 05909991413385, w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem [REDACTED]</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kaplacizumab jest skuteczniejszy w leczeniu ostrego epizodu nabytego TTP niż standardowe postępowanie. 2. Program lekowy został przygotowany właściwie, jednak trudno oszacować [REDACTED] związanych z objęciem leku refundacją. 3. [REDACTED] 4. Dodatkowo, ponieważ skuteczność leku w długoterminowym zapobieganiu nawrotów nie została określona, wnioskodawca powinien zobowiązać się do zwrotu kosztów kolejnego leczenia w przypadku nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy.

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/106/SRP/U_44_254_27092021_s_113_Cabliwi_caplacizumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 113/2021 z dnia 30 września 2021 r. Prezesa AOTMiT²</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Mając na względzie fakt, że schorzenie jest chorobą rzadką, a terapia może przynieść korzyść kliniczną dla indywidualnych pacjentów, Prezes Agencji uważa za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem [REDACTED]</p>
Rekomendacje innych technologii dot. problemu zdrowotnego aTTP	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 346/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku³</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek – Wniosek dotyczy pacjentki cierpiącej na nabytą zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP), u której wcześniejsze leczenie epizodów choroby obejmowało plazmaferezy oraz glikokortykosteroidy. Obecnie pacjentka ma trzeci epizod choroby i jest leczona plazmaferezami i metyloprednizolonem. Zakrzepowa plamica małopłytkowa należy do chorób rzadkich.</p> <p>Zdaniem eksperta klinicznego ok. 30-40% chorych w postaci nawrotowej lub ze słabą reakcją na sterydoterapię i leki immunosupresyjne może odnieść obiektywne korzyści kliniczne ze stosowania rytuksymabu. Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka trudno ocenić wobec braku jednoznacznych dowodów na skuteczność, grupy porównywane były nieliczne, nie stosowano randomizacji, najczęściej opierano wnioskowanie na opisach pojedynczych przypadków.</p>
<p>Opinia nr 171/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r. AOTMiT⁴</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), w populacji pacjentów z nawrotowym charakterem choroby, utrzymującym się niskim stężeniem ADAMTS13 i wysokim mianem inhibitora ADAMTS13 mimo leczenia plazmaferezami i glikokortykosteroidami, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), w populacji pacjentów z nawrotowym charakterem choroby, utrzymującym się niskim stężeniem ADAMTS13 i wysokim mianem inhibitora ADAMTS13 mimo leczenia plazmaferezami i glikokortykosteroidami, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2018 z dnia 3 września 2018 roku⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołki 500 mg, 4 fiołki, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), pod warunkiem, że oceniany lek jest najtańszym, dostępnym w Polsce, preparatem rytuksymabu.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, najtańszego produktu leczniczego zawierającego rytuksymab w ocenianym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Korzyści zdrowotne zdecydowanie przeważają nad ryzykiem stosowania RTX.</p> <p>Konkurencyjność cenowa – Produkty biopodobne RTX powinny znacznie obniżyć koszt leczenia.</p>

² https://bip.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

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/307/ORP/U_54_449_21122020_o_346_Riximyo_rytuksymab_RDTL_zacz_REOPTR.pdf

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/307/REK/2020_12_23_BP_Opinia_RDTL_nr_171_2020_Riximyo_BIP_REOPTR.pdf

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/ORP/U_33_323_180903_opinia_232_Mabthera_plamica_RDTL.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia nr 37/2018 z dnia 5 września 2018 r. AOTMiT⁶</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) pozytywnie opiniuje zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa. Wytyczne kliniczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu leków zalecanych do stosowania u pacjentów z zakrzepową plamicą małopłytkową.</p> <p>W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 1 przegląd systematyczny (w tym wyróżniono 3 badania porównawcze z grupą kontrolną), 3 badania prospektywne, 1 badanie retrospektywne oraz rejestr pacjentów dotyczące stosowania terapii rytuksymabem w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Wyniki przeglądu Lim 2015 wskazują na skuteczność terapii rytuksymabem - jego dodanie do plazmaferezy i kortykosteroidów powodowało uzyskanie remisji, zwiększenie liczby płytek krwi oraz skrócenie czasu wymaganego do uzyskania odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi, a także zmniejszyło częstotliwość nawrotów w porównaniu ze standardową terapią.</p> <p>Zdaniem większości ekspertów klinicznych korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku MabThera u chorych z rozpoznaniem zakrzepowej plamicy małopłytkowej są większe niż ryzyko stosowania.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Agencja nie zgłasza uwag w zakresie pozostałych wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

ICD-10: M31 – Inne martwicze choroby naczyń

M31.1 – Zakrzepowa mikroangiopatia. Zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zakrzepową plamicą małopłytkową to nabyta mikroangiopatia zakrzepowa, dzieli się na wrodzoną (cTTP), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13, oraz nabytą (aTTP), wynikającą

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/REK/Rdtl_37_2018_MabThera.pdf

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

Źródło: Szczekliki 2018, Górska-Kosicka 2017

Epidemiologia

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

Źródło: Szczekliki 2018

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

Źródło: Górska-Kosicka 2017

Rokowanie

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

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

Źródło: Szczekliki 2018, mp.pl

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji na podstawie danych NFZ.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 (indywidualne numery PESEL)

Rok	liczba pacjentów z rozpoznaniem M31.1*	liczba pacjentów z rozpoznaniem M31.1 i sprawozdaną procedurą PEX (kod świadczenia: 5.53.01.0000938)	liczba pacjentów z rozpoznaniem M31.1, sprawozdanymi procedurą PEX i lekiem w RDTL
2014	237	12	-
2015	242	12	-
2016	277	17	-
2017	289	23	-
2018	298	19	-
2019	287	12	-
2020	242	13	-
2021	316	18	1
2022	315	14	4
2023	393	23	6

PEX – plazmafereza, kod świadczenia: 5.53.01.0000938, RDTL – ratunkowy dostęp do terapii lekowych; * rozpoznanie M31.1 obejmuje mikroangiopatię zakrzepową, zakrzepową płamicę małopłytkową

Według powyższych danych w latach 2014 – 2023 liczba pacjentów z rozpoznaniem M31.1 wg kodu ICD10 oraz jednocześnie sprawozdanym świadczeniem plazmaferezy wahała się między 12 a 23 pacjentami.

W toku prac Agencja zwróciła się także do czterech ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź

uzyskano od 1 eksperta, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej (szacunki i opinia eksperta dotyczą populacji do 18 r.ż). Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

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

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło informacji
Prof. dr hab. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej			
Do 10/rok (pacjenci w wieku do 18 r.ż.)	Do 10/rok (pacjenci w wieku do 18 r.ż.)	Prawdopodobnie wszyscy	Szacunki własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) - <http://www.pthit.pl/>
- Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (www.hemostaza.edu.pl),
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) - <https://www.ebmt.org/>;
- European Hematology Association (EHA) - <https://ehaweb.org/>;
- British Society for Haematology (BSH) - <https://b-s-h.org.uk/>;
- International Society of Hematology (ISH) - <https://www.ishworld.org/>;
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) - <https://www.isth.org/>;
- American Society of Hematology (ASH) - <https://ashpublications.org/>
- Guidelines International Network - <http://www.g-i-n.net/>
- Turning Research into Practice (TRIP) - <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 09.07.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2018. Włączono wytyczne brytyjskie BSH 2023, międzynarodowe ISTH 2020 oraz europejskie ERB/ISTH 2022. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSH 2023 (brytyjskie) British Society for Haematology	<p>Diagnostyka i leczenie mikroangiopatii zakrzepowych</p> <p>iTTP stanowi stan nagły i konieczne jest natychmiastowe przeniesienie pacjenta do ośrodka mającego doświadczenie w leczeniu chorych z tą chorobą (1A). Terapeutyczną wymianę osocza powinno się rozpocząć w ciągu 4-8h od momentu wstępnej diagnozy (1A).</p> <p>Od momentu potwierdzenia rozpoznania iTTP powinno się rozpocząć terapię kaplacyzumabem i należy ją kontynuować jeszcze 30 dni po zakończeniu PEX. U chorych, u których utrzymuje się ciężki niedobór ADAMTS13 (<20 j.m./dl) leczenie można przedłużyć (1A).</p> <p>Należy rozważyć podanie dożylnego metyloprednizolonu lub wysokich dawek prednizolonu doustnie z redukcją dawki przy trwałym wzroście aktywności ADAMTS13 (1B).</p> <p>W ciągu 3 dni od przyjęcia chorego do szpitala powinno się rozpocząć leczenie przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (1B).</p> <p><u>Poziom i siła dowodów:</u> 1 – silna rekomendacja, 2 – słaba rekomendacja; A – wysokiej jakości dowody, B – umiarkowanej jakości dowody, C – słabej jakości dowody, D – bardzo słabej jakości dowody</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy deklarowali konflikty interesów, <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
ERBP/ISTH 2022 (Europejskie) European Renal Best Practice, International Society on Thrombosis and Haemostasis	<p>U wszystkich pacjentów z podejrzeniem iTTP należy natychmiast rozpocząć PEX i leczenie steroidami.</p> <p>U pacjentów z silnym podejrzeniem iTTP można rozpocząć leczenie kaplacyzumabem przed otrzymaniem wyników aktywności ADAMTS13. Korzyść ze stosowania kaplacyzumabu jest największa, jeśli zostanie podany wcześniej w trakcie choroby. Kaplacyzumab należy stosować do czasu stabilnego powrotu aktywności ADAMTS13 >10–20%, gdyż wcześniejsze przerwanie leczenia wiąże się z wysokim ryzykiem zaostrzenia TTP.</p> <p>Zaleca się, aby nie rozpoczynać leczenia kaplacyzumabem, jeśli ośrodek nie ma dostępu do badania aktywności ADAMTS13 – ważne jest, aby jak najszybciej otrzymać wyniki ADAMTS13 i/lub przenieść pacjenta z silnym podejrzeniem TTP do doświadczonego ośrodka.</p> <p>W przypadku podejrzenia iTTP autorzy wytycznych zdecydowanie popierają dodanie RTX do protokołu leczenia, tak wcześnie, jak to możliwe.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku nawrotu klinicznego zaleca się rozpoczęcie procedury PEX z podaniem kortykosteroidów, rytuksymabu i kaplacyzumabu. W przypadku rozpoznania nawrotu ADAMTS13 bez nawrotu klinicznego, autorzy opowiadają się za zapobiegawczym leczeniem RTX w celu ponownego wywołania remisji ADAMTS13, zmniejszając w ten sposób ryzyko nawrotu klinicznego.</p> <p><u>Poziom i siła dowodów</u>: brak informacji. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy deklarowali konflikty interesów, <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>
<p>ISTH 2020 (międzynarodowe) International Society on Thrombosis and Haemostasis</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów chorych na iTTP (ang. acute immune-mediated TTP)</p> <p>W przypadku pierwszego ostrego epizodu i nawrotów iTTP rekomendowane jest włączenie kortykosteroidów do terapeutycznej wymiany osocza (silna rekomendacja, pomimo bardzo niskiej jakości dowodów) oraz warunkowe dodanie rytuksymabu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów). Ponadto u pacjentów z iTTP doświadczających ostrego epizodu (pierwszego lub nawracającego) rekomendowane jest stosowanie kaplacyzumabu (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p>W przypadku pacjentów z remisją iTTP ale nadal z niską aktywnością ADAMTS13 w osoczu bez żadnych objawów klinicznych, rekomendowane jest profilaktyczne stosowanie rytuksymabu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów).</p> <p>Szczegółowe wytyczne dotyczące stosowania kaplacyzumabu</p> <p>Największą korzyść ze stosowania kaplacyzumabu uzyskuje się, jeśli zostanie on podany we wczesnej fazie ostrego epizodu iTTP (tj. w momencie potwierdzenia diagnozy). Dlatego stosowanie kaplacyzumabu jest uzależnione od zdolności do szybkiej identyfikacji pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem iTTP (np. wysokie podejrzenie kliniczne z dowodami na ciężki niedobór aktywności ADAMTS13 w osoczu i obecność inhibitorów lub przeciwciał anti-ADAMTS13 IgG). W praktyce lekarze biorący pod uwagę leczenie kaplacyzumabem, powinni rozważyć podanie leku jeszcze przed uzyskaniem wyników testu na aktywność ADAMTS13 w osoczu.</p> <p>Kaplacyzumab stanowi nową opcję terapeutyczną i powinien być stosowany pod kontrolą doświadczonego lekarza, posiadającego wiedzę na temat leku oraz decydującego o momencie rozpoczęcia oraz zakończenia terapii.</p> <p><u>Poziom i siła dowodów</u>: <u>Silna rekomendacja</u>: pomimo niskiej jakości dowodów; potencjalne korzyści i doświadczenie kliniczne przeważają nad stosunkowo niskim ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych; zalecana interwencja może umiarkowanie zmniejszyć śmiertelność w stanach zagrażających życiu sytuacji, podczas gdy zdarzenia niepożądane nie są poważne. <u>Warunkowa rekomendacja</u>: niska lub umiarkowana jakość dowodów, dość zawężony zakres wyników, na które ma wpływ interwencja, kwestie związane z kosztem leku. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy deklarowali konflikty interesów, <u>Źródło finansowania</u>: Fundusz edukacyjny ISTH</p>
<p>Skróty: PEX - transfuzja osocza, plazmaferaza (ang. plasma exchange); RTX – rytuksymab; (i)TTP – (immunologiczna) zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura);</p>	

Wszystkie wytyczne zgodnie rekomendują niezwłoczne wdrożenie PEX po wstępnym rozpoznaniu TTP oraz rekomendują włączenie kortykosteroidów, oraz warunkowo włączenie przeciwciała anti-CD20/rytuksymabem.

Kaplacyzumab jest rekomendowany we wszystkich dokumentach w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją, również w nawrocie epizodu. W wytycznych zwrócono uwagę, że największe korzyści z terapii kaplacyzumabem można odnotować w przypadku podania leku w początkowym etapie leczenia. Wytyczne również wskazują, że należy rozważyć podanie leku jeszcze przed uzyskaniem wyników testu na aktywność ADAMTS13 w osoczu (ISTH 2020, ERBP/ISTH 2020). Wytyczne brytyjskie BSH 2023 opisują zastosowanie kaplacyzumabu u chorych o masie ciała <40 kg w dawce 5 mg/dzień.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej (opinia eksperta dotyczy populacji do 18 r.ż). Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

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

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<p>Istotne klinicznie punkty końcowe i minimalna różnica odczuwalna przez chorego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie • Ustąpienie objawów (remisja)
<p>Aktualnie stosowane technologie medyczne Technologia [pacjenci aktualnie stosujący; pacjenci stosujący w przypadku refundacji Cabliwi]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • plazmaferaza (technologia najskuteczniejsza) – [pojedynczy; pojedynczy] • osocze świeżo mrożone – [wszyscy; pojedynczy] • przetłaczania KKPŁ, KKCZ – [wszyscy; pojedynczy] • glikokortykosteroidy (technologia najtańsza) – [wszyscy; pojedynczy] • leczenie immunosupresyjne – [pojedynczy; pojedynczy]

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Czy należy włączyć leczenie w czasie oczekiwania na wynik oznaczenia aktywności ADAMTS13?	TAK
Czy rytuksymab jest stosowany w warunkach polskich w populacji docelowej?	TAK. Pojedynczy pacjenci.
Problemy z aktualnym leczeniem	Ograniczona skuteczność
Rozwiązania systemowe mogące poprawić sytuację	Refundacja kaplacizumabu
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie widzę takich problemów.
Możliwość nadużyć/ niewłaściwego stosowania ocenianej technologii	Nie widzę takich problemów.
Pacjenci, którzy mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Nie widzę takich podgrup.
Pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Nie widzę takich podgrup.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Prawdopodobnie plazmafereza.
Kluczowe przyczyny, dla których technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	Istniejące dane medyczne potwierdzają zwiększenie skuteczności kaplacizumabu w terapii TTP.
Przewidywane przyszłe udziały ocenianej technologii po objęciu refundacją w populacji docelowej	Pojedynczy pacjenci (do 10 rocznie) w populacji do 18 rż.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

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

Rytuksymab aktualnie jest refundowany jest w Polsce we wskazaniu TTP w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej.

Ponadto w odniesieniu do technologii nielekowych w ramach leczenia szpitalnego w Polsce ze środków publicznych finansowany jest także zabieg plazmaferezy leczniczej (kod świadczenia: 5.53.01.0000938).

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w latach 2014 – 2023 liczba pacjentów z rozpoznaniem M31.1 wg kodu ICD10 oraz jednocześnie sprawozdanym świadczeniem plazmaferezy wahała się między 12 a 23 pacjentami. Liczba pacjentów z dodatkową refundacją leku w ramach RDTL wyniosła odpowiednio 1, 4 oraz 6 pacjentów w latach 2021 – 2023 (rozdział 3.3. niniejszej analizy).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowe postępowanie (SoC): plazmafereza (PEX) i leczenie immunosupresyjne	<ul style="list-style-type: none"> aktualna praktyka kliniczna; zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej; wskazywana przez polskich ekspertów; refundowana w Polsce. 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wybrany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w praktyce klinicznej (potwierdza to opinia eksperta oraz wytyczne)</p> <p>Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p>

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

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

Wszystkie opisane przez Agencję wytyczne kliniczne (brytyjskie BSH 2023, ERBP/ISTH 2022 oraz ISTH 2020) potwierdzają prawidłowy wybór komparatora. Ekspert ankietowany przez Agencję wymienia interwencje wskazane przez wnioskodawcę wśród aktualnie stosowanych technologii.

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

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli oraz młodzież w wieku przynajmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg, z epizodem nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (<i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i>, aTTP). <p>Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO, a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</p>	-	Brak uwag
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> KPL+SoC: kaplacyzumab dodany do leczenia standardowego (SoC, ang. <i>standard of care</i>), czyli PEX i leczenia immunosupresyjnego 	-	Brak uwag
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> SoC: standardowe postępowanie, czyli PEX i leczenie immunosupresyjne 	-	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Czas do uzyskania odpowiedzi Czas trwania PEX Czas trwania hospitalizacji Nawrót choroby ogółem, w tym zaostrzenie i późny nawrót choroby, Oporność na terapię Zgony Powikłania aTTP Bezpieczeństwo terapii Jakość życia pacjentów 	-	Punkty istotne klinicznie
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją, badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej): <ul style="list-style-type: none"> porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji (np. seria przypadków, rejestr), opisy pojedynczych przypadków (wyłącznie te obejmujące pacjentów w wieku poniżej 18 lat), przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków pacjentów w wieku >18 lat, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. 	W niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji wyników badań jednoramiennych, gdzie brak jest grupy kontrolnej. Wyjątkiem jest badanie POST-HERCULES, które choć jest badaniem jednoramiennym, to stanowi przedłużenie badania RCT HERCULES.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne: <ul style="list-style-type: none"> wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej (dotyczy badań klinicznych i przeglądów systematycznych), 	-	Brak uwag

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	o Jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych lub jako samodzielna publikacja do badania (dotyczy badań obserwacyjnych oraz opisów przypadków).		

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m. in. w bazach Medline (przez PubMed), Embase i CENTRAL. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano październik 2023 r.

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

W związku z nieprecyzyjną datą wyszukiwania podaną przez wnioskodawcę („październik 2023 r.”), analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w ww. bazach obejmujące okres od 01.09.2023 r. do 23.05.2024 r. z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.05.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:

- Coppo P.A.U.L., Bubenheim M., Benhamou Y., Voelker L.A., Brinkkoetter P.T., Kuhne L., Knoebl P.N., Mingot M.E., Pascual Izquierdo M.C., De La Rubia J., Del Rio Garma J., Chaturvedi S., Masias C., Mazepa M., Zheng X.L., Sinkovits G., Reti M., Patriquin C.J., Pavenski K., Scully M. (2023). Caplacizumab Frontline Added to Therapeutic Plasma Exchange and Immunosuppression Prevents Unfavorable Outcomes in Immune-Mediated TTP: An International Real-World Study of the TTP-IWG (The Capla 500 Project). *Blood*, 142(Supplement 1), 2636. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-179316>
- Delgado Pinos V.E., Lancho Lavilla P., Moreno Carbonell M., Perez Corral A., & Pascual Izquierdo C. (2023). A Real-World Analysis of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Comparing Clinical Outcomes of Conventional Treatment Vs Addition of Caplacizumab, a Single-Center Experience. *Blood*, 142(Supplement 1), 2634. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-190922>
- Gavriilaki E, Nikolousis E, Koravou EE, Dimou-Besikli S, Kartsios C, Papakonstantinou A, Mpanti A, Pontikoglou C, Kalpadaki C, Bitsani A, Tassi I, Touloumenidou T, Chatziconstantinou T, Papathanasiou M, Syrighou A, Ztriva E, Kaiafa G, Mandala E, Mellios Z, Sakellari I. (2023). Caplacizumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura: Real-world multicenter data. *Front Med (Lausanne)*, 10, 1226114. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1226114>
- Gomez Segui I., Sopena Pell-Ilderton C., Cid J., Lozano M., Mingot Castellano M.E., Pascual Izquierdo M.C., Gonzalez del Castillo L.M., Vidan Estevez J.M., Garcia-Candel F., Jimenez Balarezo M., Valcarcel D., Cuellar Perez-Avila C., Aguirre Arrizabalaga M.A., Avila Idrobo L.F., Moreno Jimenez M.G., Oliva Hernandez A.Y., Garcia Gala J.M., Martinez Nieto J., Goterris R. De La Rubia J. (2023). Caplacizumab Treatment in Elderly Patients with iTTP: Updated Experience from the Spanish TTP Registry. *Blood*, 142 (Supplement 1), 5429. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-180970>
- Imada K., Miyakawa Y., Ichikawa S., Uchiyama H., Ueda Y., Hashimoto Y., Nishimi M., Tahara S., & Matsumoto M. (2023). Post Hoc Analysis of a Phase 2/3 Study in Japanese Patients with iTTP Treated with Caplacizumab. *Blood*, 142(Supplement 1), 5428. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-180796>
- Karas M, Joseph AM, Ahmad O, & Cardenas JM. (2023). Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the Presence of a Urinary Tract Infection: A Rare Pediatric Case. *Cureus*, 15(12), e50234. <https://doi.org/10.7759/cureus.50234>
- Kremer Hovinga J., De La Rubia J., Pavenski K., Metjian A., Knobl P., Peyvandi F., Cataland S., Coppo P., Khan U., Menapace L.A., Paula Marques A., Gunawardena S., & Scully M. (2023). The role of ADAMTS13 activity levels on disease exacerbation or relapse in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: post hoc analysis of the phase 3 HERCULES and POST-HERCULES studies. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 45(Supplement 3), S16. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.028>
- Kuhne L., Knoebl P., Eller K., Buxhofer-Ausch V., Brinkkoetter P., & Volker L. (2023). Plasma Exchange-free Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: The Austrian-German Experience. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(Supplement 2), 100532. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100532>
- Kuhne L., Knoebl P., Eller K., Pabinger I., Brinkkoetter P.T., & Voelker L.A. (2023). Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Therapeutic Plasma Exchange: Analysis of Efficacy and Safety Data. *Blood*, 142(Supplement 1), 4001. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-181159>
- Matsumoto A., Ogawa Y., Naito C., Yanagisawa K., Kobayashi N., Miyazawa Y., Uchiumi H., Hirakata A., Kobayashi Y., Matsumoto M., & Handa H. (2023). Outcomes of Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at a Single Center in Japan. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(Supplement 2), 101458. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.101458>
- Mingot M.E., Pascual C.I., Garcia-Candel F., Martinez Nieto J., Garcia-Arroba Peinado J., De La Rubia J., Gomez Segui I., Paciel Coronel M.L., Valcarcel D., Jimenez Balarezo M., Cid J., Lozano M., Garcia Gala J.M., Angos Vazquez S., Vara M., Guerra L., Avila Idrobo F., Oliva Hernandez A.Y., Zalba S., Del Rio Garma J. (2023). Effect of Caplacizumab in the Recovery of ADAMTS13 Level in Patients with Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Analysis from the Spanish Registry (REPTT). *Blood*, 142(Supplement 1), 5394. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-182876>

- Neupane N., Khadka S., Thapa S., Low S., Kc A., Joshi U., & Kouides P. (2023). Hemorrhagic Risk of Caplacizumab in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura a Pharmacovigilance Study from 2020-2022 FAERS Database. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(Supplement 2), 100538. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100538>
- Reti M., Sinkovits G., Varkonyi A., Kiraly A., Farkas Z., Bogsch L., Icleanu A.-A., Masszi T., Valyi-Nagy I., Prohaszka Z., & Remenyi P.P. (2023). Caplacizumab Therapy in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*, 142(Supplement 1), 5436. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186633>
- Saito K., Sakai K., Kubo M., Azumi H., Hamamura A., Ochi S., Kobayashi S., Yagi H., & Matsumoto M. (2023). Persistent ADAMTS13 Inhibitor May Lead to Delayed ADAMTS13 Recovery in Japanese Patients with Caplacizumab-Treated Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*, 142(Supplement 1), 695. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-179143>
- Neupane N, Thapa S, Mahmoud A, Bhattarai A, Kc A, Shikhrakar S, Gurusinghe S, & Kuiodes P. (2024). Does Caplacizumab for the management of thrombotic thrombocytopenic purpura increase the risk of relapse, exacerbation, and bleeding? An updated systematic review and meta-analysis based on revised criteria by the International Working Group for thromboti. *EJHaem*, 5(1), 178–190. First published: 18 December 2023. <https://doi.org/10.1002/jha2.833>

oraz publikacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- Angelucci E, Artoni A, Fianchi L, Dovizio M, Iacolare B, Saragoni S, & Esposti LD. (2024). Real-World Data Analysis of Patients Affected by Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Italy. *J Clin Med*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/jcm13051342>
- Kalinina II, Antonova KS, Avdonin PV, Klebanova EE, Kotskaya NN, Kurnikova EE, Shutova AD, Matveev VE, & Maschan AA. (2024). Successful Treatment of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Caplacizumab Combined With Plasma Exchanges and Immune Suppression in 3 Children. *J Pediatr Hematol Oncol*, 46(3), e220–e222. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002843>
- Kuhne L., Knobl P., Eller K., Volker L.A., & Brinkkotter P.T. (2024). Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Therapeutic Plasma Exchange: The Austrian-German Experience. *Hamostaseologie*, 44(Supplement 1), S83–S84. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779188>
- Laganà A, Trisolini SM, Maglione R, Mahnaz SB, Imperatore S, Vitullo D, & Capria S. (2024). True vs. False immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura exacerbations: A clinical case in the caplacizumab era. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 35(1), 37–42. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001266>
- Mingot-Castellano ME, García-Candel F, Martínez-Nieto J, García-Arroba J, de la Rubia-Comos J, Gómez-Seguí I, Paciello-Coronel ML, Valcárcel-Ferreiras D, Jiménez M, Cid J, Lozano M, García-Gala JM, Angós-Vázquez S, Vara-Pampliega M, Guerra-Domínguez L, Ávila-Idrobo LF, Oliva-Hernandez A, Zalba-Marcos S, Tallón-Ruiz I, ... Pascual-Izquierdo C. (2024). ADAMTS13 recovery in acute thrombotic thrombocytopenic purpura after caplacizumab therapy. *Blood*, 143(18), 1807–1815. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022725>
- Mulas O, Efficace F, Costa A, Baldi T, Zerbini F, Mantovani D, Morelli E, Perra D, La Nasa G, & Caocci G. (2024). Long-term health-related quality of life and mental health in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05771-3>
- Saito K, Sakai K, Kubo M, Azumi H, Hamamura A, Ochi S, Amagase H, Kunieda H, Ogawa Y, Yagi H, & Matsumoto M. (2024). Persistent ADAMTS13 inhibitor delays recovery of ADAMTS13 activity in caplacizumab-treated Japanese patients with iTTP. *Blood Adv*, 8(9), 2151–2159. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023012451>

Agencja zgłosiła ww. publikacje w ramach wezwania do uzupełnienia wymagań minimalnych w analizach. Wnioskodawca uwzględnił część publikacji, natomiast w przypadku nieuwzględnienia podał stosowne uzasadnienie.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania:

- badanie III fazy HERCULES porównujące KPL+SoC z PLC+SoC (34 publikacje);
- prospektywne, jednoramienne badanie post-HERCULES, będące przedłużeniem badania HERCULES, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowanie KPL+SoC w kolejnych epizodach aTTP (4 publikacje);
- badanie II fazy TITAN porównujące KPL+SoC z PLC+SoC (13 publikacji);
- badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (Miyakawa 2023) przeprowadzone w populacji azjatyckiej (Japonia) na niewielkiej grupie (liczącej 21 pacjentów z aTTP) leczonych KPL+SoC w ramach analizy uzupełniającej;
- 24 badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- 10 badań stanowiących opisy 16 przypadków stosowania KPL w populacji dzieci i młodzieży;
- 5 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo KPL+SoC w terapii dorosłych z aTTP.

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, uzupełniono listę włączonych badań o 10 publikacji:

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

W niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji wyników skuteczności klinicznej z badania TITAN (zamieszczono wyłącznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa), ponieważ w badaniu tym dopuszczano stosowanie KPL wyłącznie w ramach 1. oraz 2. etapu leczenia, bez możliwości przedłużenia terapii, przez co nie jest w pełni zgodne z zarejestrowanym przez EMA dawkowaniem). Nie uwzględniono również wyników badania Miyakawa 2023, ze względu na jego jednoramienny charakter (patrz „Uwagi oceniającego” w Tabeli 10).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka głównych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HERCULES (Scully 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Ablynx</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe • dwuramienne • randomizowane • podwójnie zaślepione • III faza • układ grup równoległych (badanie zakończone) • typ hipotezy: superiority • okresu obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ➢ KPL+SoC <ul style="list-style-type: none"> - Etap 1.: Okres leczenia codziennymi PEX (w tym okres OL): średnia (zakres): 5,8 (1-35) dni - Etap 2±3.: Okres leczenia KPL po zakończeniu PEX: 30 dni ±28 dni - FU: 1 mies. ➢ PLC+SoC <ul style="list-style-type: none"> - Etap 1.: Okres leczenia codziennymi PEX (w tym okres OL): średnia (zakres): 9,4 (3–46) dni - Etap 2±3.: Okres leczenia PLC po zakończeniu PEX: 30 dni ±28 dni - FU: 1 mies. • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ➢ KPL+SoC (PEX+ISP), w tym RTX u 39% pacjentów ➢ PLC+SoC (PEX+ISP), w tym RTX u 48% pacjentów 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek ≥18 lat; 2) Kliniczna diagnoza aTTP (pierwszy lub kolejny epizod) w oparciu o obraz kliniczny (małopłytkowość oraz udowodniona badaniem mikroskopowym fragmentacja czerwonych krwinek – np. obecność schistocytów); 3) Wymagane rozpoczęcie codziennych PEX i otrzymanie 1 PEX[#] przed randomizacją; 4) W przypadku kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążyowego oraz zgoda na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji od momentu badań przesiewowych do czasu przynajmniej 2 mies. od przyjęcia ostatniej dawki leczenia; 5) Zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> KPL+SoC - 72 PLC+SoC - 73</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrót aTTP ogółem (w tym: wczesny nawrót/zaostření: ≤ 30 dni od zakończenia codziennej PEX, późny nawrót: > 30 dni od zakończenia codziennej PEX); • oporna aTTP (brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach leczenia PEX oraz poziom LDH $>$ górnej granicy normy); • czas do normalizacji 3 markerów uszkodzenia narządów (LDH, troponiny sercowej I, kreatyniny w surowicy); • złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne (ang. major) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe – każde występujące w trakcie podwójnie zaślepionej fazy leczenia)
<p>POST-HERCULES (Scully 2022) <u>Źródło finansowania:</u> Ablynx NV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe • prospektywne • typ hipotezy: nie dotyczy • okresu obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ➢ KPL+SoC: Mediana: 1099 dni (≈ 36 mies.) ➢ SoC: Mediana :1097 dni (≈ 36 mies.) • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ➢ KPL+SoC (PEX+ISP), w tym RTX u maks. 50% pacj. ➢ SoC (PEX+ISP), w tym RTX u maks. 75% pacj. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu HERCULES</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> KPL+SoC – 75* SoC – 29*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby (odsetek pacjentów z nawrotem, liczba zdarzeń, czas do wystąpienia zdarzenia, czas trwania zdarzenia), • czas trwania PEX, • czas trwania hospitalizacji, • zgon w przebiegu TTP, • profil bezpieczeństwa (w tym zdarzenia zakrzepowe), • zdolności poznawcze • jakość życia
<p>TITAN (Peyvandi 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Ablynx NV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe, • randomizowane, • pojedynczo zaślepione, • II faza, • układ grup równoległych (rekrutacja do badania została zakończona przed planowanym czasem zamknięcia). • typ hipotezy: superiority • okresu obserwacji: 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek ≥ 18 lata; 2) Diagnoza TTPb w oparciu o obraz kliniczny (idiopatyczna TTP lub wtórna TTP); 3) Konieczność przeprowadzania codziennych PEX (dopuszczano 1 sesję PEX przed randomizacją do badania); 4) Zgoda na udział w badaniu; 5) Dostępność w okresie FU; 6) Zgoda na stosowanie</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z potwierdzeniem po 48 godz. Obejmującym liczbę płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ oraz poziom LDH $< 2 \times$ górna granica normy <p><u>Drugorzędowy:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Na okres obserwacji składał się okres leczenia (1 etap + 2 etap wraz z możliwością ponownego rozpoczęcia leczenia KPL/PLC w przypadku wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP) oraz FU</p> <p>➤ KPL+SoC Okres leczenia codziennymi PEX: średnia (zakres): 5,9 (3–15) dni Okres leczenia KPL po zakończeniu PEX: 30 dni (z możliwością ponownego rozpoczęcia leczenia KPL w przypadku wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP, maksymalnie 90 dni od otrzymania pierwszej dawki KPL) FU: 12 mies.</p> <p>➤ PLC+SoC Okres leczenia codziennymi PEX: średnia (zakres): 7,9 (2–35) dni Okres leczenia PLC po zakończeniu PEX: 30 dni (z możliwością ponownego rozpoczęcia leczenia PLC w przypadku wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP, maksymalnie 90 dni od otrzymania pierwszej dawki) FU: 12 mies.</p> <p>• interwencje: ➤ KPL+SoC (PEX+ISP), w tym RTX u 6% pacjentów ➤ PLC+SoC (PEX+ISP), w tym RTX u 23% pacjentów</p>	<p>akceptowalnych środków antykoncepcyjnych.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> KPL+SoC - 36 PLC+SoC - 39</p>	<ul style="list-style-type: none"> wczesny nawrót/zaostżenie aTTP (≤ 30 dni od zakończenia codziennej PEX) i czas do pierwszego wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP, późny nawrót aTTP (> 30 dni od zakończenia codziennej PEX) i czas do pierwszego późnego nawrotu aTTP, całkowita remisja po codziennej PEX (potwierdzona normalizacja liczby płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ oraz brak zaostżeń, dotyczy okresu wstępnej terapii, w trakcie której stosuje się PEX), odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ w 30 dniu terapii oraz po 1 mies. FU, czasu do pierwszej normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z potwierdzeniem po 48 godz. Oraz czas do pierwszego osiągnięcia poziomu LDH $< 2 \times$ górna granica normy z potwierdzeniem po 48 godz., ocena poprawy oznak i objawów związanych z aTTP, liczba dni, sesji i objętość PEX, śmiertelność, zaburzenia funkcji poznawczych, bezpieczeństwo terapii pomiary aktywności ADAMTS13.
<p>* Zgodnie ze schematem przypisanym w badaniu HERCULES. # Na terapię PEX mogły składać się ≥ 2 sesje leczenia w ciągu tego samego dnia, o ile traktowane były jako leczenie bieżącego epizodu aTTP. Dopuszczalny czas od 1 zabiegu PEX przed randomizacją do 1 zabiegu PEX po randomizacji wynosił maksymalnie 24 godz.</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B.1, B.2 i C w AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w Aneksach B, C, D oraz w „Przeglądzie systematycznym doniesień rzeczywistej praktyki klinicznej”.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

W badaniu TITAN ryzyko błędu systematycznego oceniono jako posiadające pewne zastrzeżenia w ocenie domeny 2. (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji) oraz w ogólnej ocenie (obniżenie ogólnej oceny zdeterminowane jest zastrzeżeniami w domenie 2.). Przyczyną obniżenia oceny było zastosowanie pojedynczego zaślepienia w badaniu oraz istotne statystycznie odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji (RTX w ramach SoC stosowany był u 6% pacjentów w ramieniu badanym oraz 23% pacjentów w ramieniu kontrolnym ($p < 0,05$)). Działanie RTX obserwowane jest dopiero po kilku lub kilkunastu dniach, w związku z czym wpływ wspomnianych odchyżeń na wynik był potencjalnie niski. W pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Badanie POST-HERCULES oceniono przy pomocy skali NICE, uzyskało maksymalną ocenę – 8/8 punktów.

Ocena jakości pozostałych badań zamieszczono w aneksach B, C, D oraz w „Przeglądzie systematycznym doniesień rzeczywistej praktyki klinicznej”.

Do oceny wiarygodności badań bez randomizacji wykorzystano skalę NICE, do oceny opisów pojedynczych przypadków wykorzystano skalę JBI (The Joanna Briggs Institute), natomiast przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II.

Analitik Agencji zweryfikował ocenę przeprowadzoną przez wnioskodawcę – nie stwierdzono różnic. W poniższych tabelach zamieszczono szczegóły oceny dla najważniejszych badań.

Tabela 12. Ocena badań HERCULES i TITAN w skali RoB2

Domena	HERCULES	TITAN
1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia	Niskie
2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie	Pewne zastrzeżenia
3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	Niskie
4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie
5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia

Tabela 13. Ocena badania POST-HERCULES w skali NICE

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

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (s. 93 – 94 AKL):

- Okres obserwacji (po zakończeniu terapii KPL/PLC) w badaniu HERCULES trwał 1 miesiąc. Celem badania była ocena efektu KPL w terapii nagłego, ostrego epizodu aTTP, dla którego zastosowany czas obserwacji pacjentów był wystarczający. Trzeba też dodać, że pacjenci, którzy zakończyli przypisaną w ramach badania HERCULES terapię oraz 1 miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia byli włączani do długoterminowej obserwacji w ramach opisanego w niniejszej analizie klinicznej badania post-HERCULES.
- Brak analizy jakości życia pacjentów w badaniu HERCULES. Badanie obejmowało ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanej w fazie ostrej rzadkiego i nagłego, zagrażającego życiu pacjenta wskazania. Potencjalne trudności z gromadzeniem danych odnośnie do jakości życia pacjentów związane są z faktem, że przed wystąpieniem epizodu pacjent nie jest świadomy obecności choroby, natomiast w trakcie samego epizodu pacjent wymaga szybkiej pomocy i terapii, często ponadto będąc nieprzytomnym. Trzeba dodać, że pacjenci z badania HERCULES kwalifikowani byli następnie do opisanego w niniejszej analizie klinicznej badania post-HERCULES którego jednym z celów była charakterystyka długoterminowego wpływu choroby na pacjenta.
- U 3% pacjentów z grupy badanej i u 36% pacjentów z grupy kontrolnej badania HERCULES po wystąpieniu pierwszego nawrotu choroby (tj. ponowne objawy aTTP występujące w trakcie otrzymywania KPL/PLC) rozpoczęto leczenie KPL w ramach niezaślepionej fazy badania. Wyniki fazy otwartej przedstawiono oddzielnie w Aneksie (Aneks E.5). Dla danych dotyczących zużycia zasobów (czas trwania i objętość PEX, czas trwania hospitalizacji i czas trwania na oddziale intensywnej opieki) wnioskowanie w AKL oparto o obie (zaślepioną i otwartą) fazy badania, aczkolwiek wyniki raportowano także oddzielnie dla każdej z faz.
- W badaniu HERCULES nie przeprowadzono oceny obecności inhibitora ADAMTS13, przeprowadzano natomiast badania oceniające poziom aktywności ADAMTS13.
 - Wynik aktywności ADAMTS13 <10% lub epizod aTTP w wywiadzie potwierdzający kliniczną diagnozę aTTP stwierdzono u 94% pacjentów z badania. Tylko u 5% pacjentów nie było natomiast możliwe potwierdzenie klinicznej diagnozy aTTP.

- Badanie w kierunku obecności inhibitora ADAMTS13 ma na celu różnicowanie postaci nabytej (aTTP) od postaci wrodzonej TTP (cTTP, congenital TTP). Istotne znacznie ma jednak fakt, że zgodnie z danymi literaturowymi aż 97% wszystkich przypadków TTP stanowi aTTP, a tylko 3% cTTP. Co więcej, postać wrodzona objawia się najczęściej w młodszym wieku oraz u kobiet w ciąży, które nie stanowią populacji docelowej wniosku o refundację, ani populacji w badaniu HERCULES [10, 13, 137].
- Zatem biorąc pod uwagę powyższe, a także fakt, że z badania klinicznego wykluczano chorych ze zdiagnozowaną już wcześniej cTTP, populacja z badania HERCULES w wysokim stopniu odpowiada populacji, której dotyczy wniosek o refundację, czyli chorym z postacią nabytą TTP (aTTP). Nie można przy tym zapominać, że ze względu na nagły i ciężki przebieg choroby, leczenie KPL+SoC powinno być wdrażane w oparciu o kliniczną diagnozę aTTP, w trakcie oczekiwania na wynik badań ADAMTS13.
- W badaniu HERCULES odsetek pacjentów z grupy badanej, u których epizod aTTP wystąpił po raz pierwszy był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej (67% vs 47%, wartość $p < 0,05$). Różnica ta ma jednak charakter konserwatywny, ponieważ zdiagnozowanie 1. epizodu aTTP wiąże się z trudnościami i koniecznością różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi, zatem istnieje prawdopodobieństwo, że pacjenci zdiagnozowani po raz pierwszy potrzebowali więcej czasu na postawienie rozpoznania oraz możliwość rozpoczęcia leczenia, zatem mogli być w gorszym stanie fizycznym niż pacjenci z grupy kontrolnej.
- W badaniu HERCULES odsetek naruszeń protokołu wyniósł 43% pacjentów w ramieniu KPL+SoC oraz 45% pacjentów w ramieniu PLC+SoC. Naruszenia protokołu dotyczyły niestosowania się do zaleceń odnośnie do stosowania terapii oraz niespełnienia kryteriów włączenia, np.: niespełnienie wymogu przebycia 1 zabiegu PEX przed randomizacją, przebycie 1. zabiegu PEX po ponad 24 godz. od randomizacji lub brak zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem badania.

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach HERCULES i POST-HERCULES I-rzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako normalizację liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$), umożliwiającą zaprzestanie zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni. Tymczasem w konsensusie dotyczącym nowych definicji dla punktów końcowych w aTTP (Cuker 2021) odpowiedź na leczenie definiowana jest jako normalizacja liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) wraz z poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $< 1,5 \times \text{GGN}$ i brakiem dowodów wskazujących na nowe lub postępujące uszkodzenia narządów spowodowanych ich niedokrwieniem. Zmiany zaproponowano również w definicjach m. in. nawrotu i późnego nawrotu, gdzie również dodano kwestie LDH i uszkodzenia narządów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (s. 93 – 94 w AKL):

- Ze względu na znaczne różnice odnośnie do metodyki, charakterystyki populacji oraz stosowania interwencji pomiędzy dwoma odnalezionymi RCT oceniającymi KPL+SoC w terapii aTTP kumulacja ich wyników nie była możliwa. Analizę kliniczną oparto o badanie III fazy HERCULES stanowiące podstawę do rejestracji KPL w Unii Europejskiej, które przeprowadzono na dużej liczbie pacjentów, a jego schemat dawkowania w ramach interwencji był w pełni zgodny z ChPL Cabliwi. Wyniki badania II fazy TITAN przedstawiono natomiast w Aneksie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań RCT dla populacji obejmującej pacjentów w wieku 12 – 18 lat, która również byłaby objęta programem. Dowody na skuteczność kaplacyzumabu pochodzą jedynie z opisów pojedynczych przypadków i badań rzeczywistej praktyki klinicznej.
- W badaniu HERCULES, I-rzędowy punkt końcowy (odpowiedź na leczenie), jest surogatem. Nie jest jasne jaka wartość różnicy w dniach do uzyskania odpowiedzi należy uznać na klinicznie istotną.
- W badaniach RCT nie oceniano wpływu kaplacyzumabu na przeżycie pacjentów

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie HERCULES

- **Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie**

Odpowiedź na leczenie stanowiła I-rzędowy punkt końcowy i zdefiniowano jako normalizację liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$), umożliwiającą zaprzestanie zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni. W grupie KPL+SoC w porównaniu z PLC+SoC odnotowano istotne statystycznie skrócenie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wśród pacjentów leczonych KPL+SoC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie było o 55% wyższe niż w przypadku pacjentów leczonych SoC. Różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,19 dnia (2,69 vs 2,88), tj. 4,56 godziny, nie jest jasne czy taką różnicę można uznać za klinicznie istotną.

Tempo normalizacji liczby płytek krwi było zbliżone pomiędzy ramionami badania do 3. dnia, jednak później w grupie KPL+SoC tempo to było szybsze niż w grupie PLC+SoC.

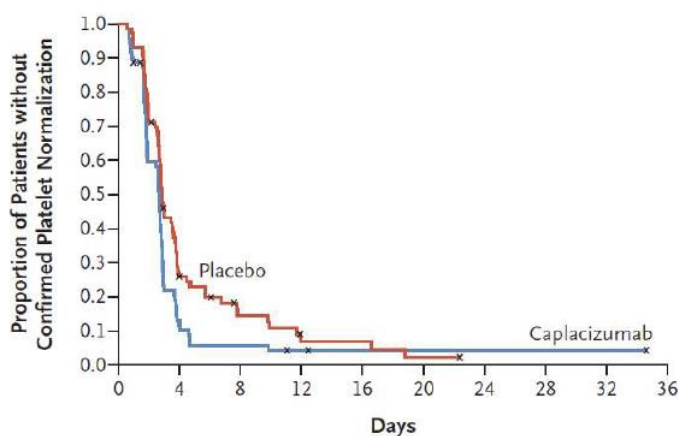
Tabela 14. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP

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

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

Tabela 15. Szczegółowe wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP

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



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Placebo	73	17	8	3	3	1	0			
Caplacizumab	71	9	4	2	1	1	1	1	1	0

Źródło: Scully 2019

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

- **Przebieg epizodu aTTP**

Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót aTTP był ponad 3-krotnie niższy w grupie KPL+SoC niż w grupie kontrolnej (12% vs 38%). Dodanie KPL do SoC przyczyniło się do istotnej statystycznie, 67-procentowej redukcji

ryzyka wystąpienia nawrotu aTTP. Odsetek chorych z wczesnym nawrotem/zaostreniem choroby w grupie badanej był blisko 10-krotnie niższy w porównaniu z grupą kontrolną (4% vs 38%), a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, a także klinicznie (NNT=3 [3; 5]). U wszystkich pacjentów leczonych KPL, u których wystąpił wczesny nawrót/zaostrenie choroby poziom aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX wynosił <10%, co świadczy o utrzymującej się chorobie podstawowej, co może być bezpośrednią przyczyną ponownego wystąpienia objawów aTTP.

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

. Ponadto u każdego z tych 6 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13, po zakończeniu okresu leczenia KPL, był niższy niż 10%, co może wskazywać na utrzymującą się podstawową chorobę immunologiczną.

W grupie KPL+SoC nie odnotowano przypadków aTTP odpornej na terapię, natomiast w grupie PLC+SoC oporność na stosowane leczenie wystąpiła u 3 lub u 5 pacjentów, w zależności od przyjętej definicji oporności na leczenie.

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

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

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

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

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

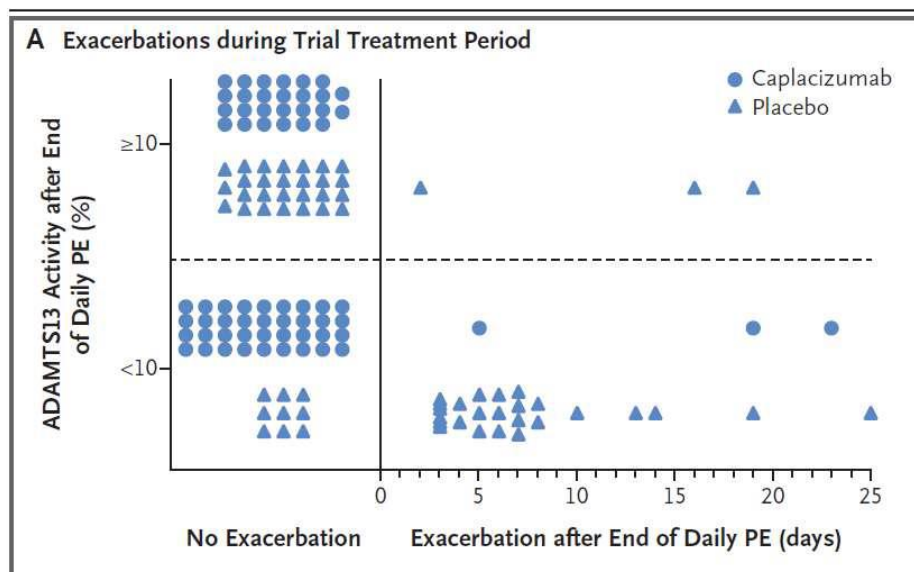
c) U wszystkich pacjentów poziom aktywności ADAMTS13 wynosił <10% po zakończeniu terapii KPL+SoC.

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

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

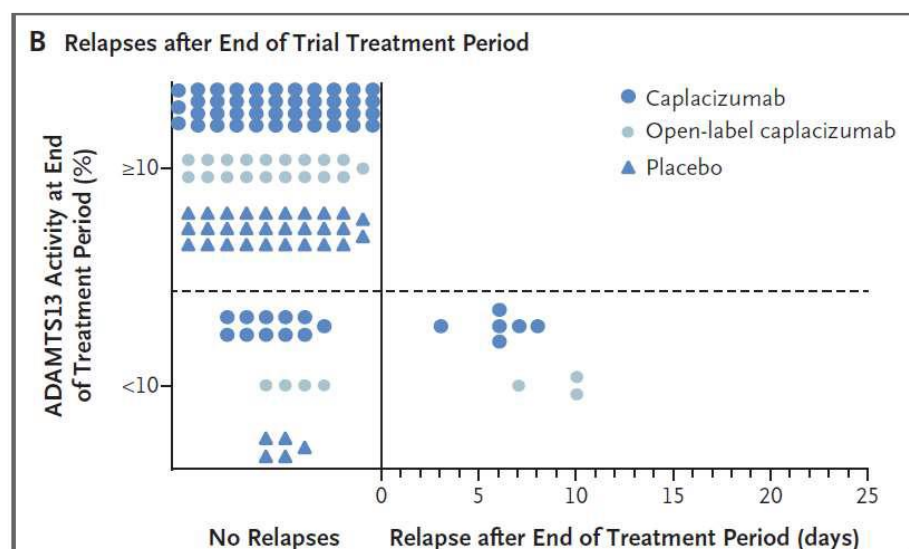
h) Brak utrzymującego się wzrostu liczby płytek krwi lub liczba płytek krwi <50 x10⁹/l i trwale podniesiony poziom LDH (>1,5 x górna granica normy) pomimo 5 zabiegów PEX oraz leczenia GKS.

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



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

Rysunek 1. Wczesny nawrót/zaostrenie aTTP (≤ 30 dni po zakończeniu PEX) dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu codziennych PEX



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

Rysunek 2. Późny nawrót aTTP (>30 dni po zakończeniu PEX) dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP w zależności od poziomu aktywności ADAMTS13 po zakończeniu okresu stosowania KPL/PLC

• Zgony

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

Tabela 17. Zgony związane z aTTP dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP

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

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. follow-up) wynosił 1 mies.
Wszystkie zgony zostały uznane za związane z aTTP.
* Uznany za niezwiązany ze stosowanym leczeniem.

• Złożony punkt końcowy

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

Tabela 18. Złożony punkt końcowy (zgon związany z aTTP lub nawrót aTTP lub poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe) dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP

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

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

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

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

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

• Plazmaferezy

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC+SoC wiązało się ze statystycznie istotnym skróceniem liczby dni stosowania PEX oraz objętości przebytych PEX. Średnia liczba dni stosowania PEX była o 3,6 dnia niższa w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, a średnia objętość PEX była o 14,6 litra niższa w grupie KPL+SoC w porównaniu z grupą PLC+SoC.

Prawdopodobnie spowodowane to było faktem, że u 28 pacjentów (38%) w grupie PLC+SoC wystąpił nawrót aTTP, spośród których 26 pacjentów rozpoczęło nowy cykl leczenia w ramach fazy OL, który wymagał także ponownego wdrożenia PEX.

Tabela 19. Objętość i liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP

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

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

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

a) Dane raportowane dla 72 pacjentów.

• Hospitalizacje

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

Tabela 20. Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP

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

- Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów**

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

Tabela 21. Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP

Marker uszkodzenia narządów	KPL+SoC		PLC+SoC		KPL+SoC vs PLC+SoC	
	N	Mediana (dni) [95%CI]	N	Mediana (dni) [95% CI]	ERR [95%CI]	p
LDH, troponina sercowa I, kreatynina w surowicy	72	2,86 [1,93; 3,86]	73	3,36 [1,88; 7,71]	bd	0,0748*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. follow-up) wynosił 1 mies.						
[REDACTED]						
ERR - wskaźnik częstości zdarzenia (ang. event rate ratio); LDH - dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)						

Badanie POST-HERCULES (przedłużenie badania HERCULES)

- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie**

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

Tabela 22. Czas do normalizacji liczby płytek krwi dla KPL+SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

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

Mediana okresu obserwacji: 36 mies. Do czasu rozpoczęcia terapii KPL pacjenci mogli przebyć maksymalnie 1 zabieg PEX.
 *Raportowana w publikacji.
 a) W trakcie badania POST-HERCULES.
 b) Dla 1 pacjenta dane były niedostępne.

- **Przebieg epizodu aTTP**

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali terapię KPL+SoC odpowiedzieli na tę terapię. Objawy 1. kolejnego epizodu aTTP ustąpiły (12/13) bądź ustępowały (1/13) u wszystkich leczonych, w tym u 9 chorych leczonych ponownie KPL. Również wszystkie 2. ponowne epizody aTTP zostały opanowane z zastosowaniem KPL (6/6 epizodów).

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

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

Mediana okresu obserwacji: 36 mies. * Raportowana w publikacji.
 a) W trakcie badania POST-HERCULES.
 b) W trakcie badania HERCULES i/lub POST-HERCULES.

ZAOSTRZENIA I NAWROTY aTTP

Zaostrzenie lub nawrót aTTP wystąpił u 15% w grupie KPL+SoC i u 28% w grupie SoC. Wszystkie zdarzenia z wyjątkiem jednego stanowiły nawroty – kolejne epizody aTTP.

Tabela 23. Przebieg epizodu aTTP dla porównania KPL+SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

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

Mediana okresu obserwacji: 36 mies. * Raportowana w publikacji.
 a) Spośród tych 19 pacjentów u 18 wystąpił nawrót, a u 1 chorego zaostrzenie (brak informacji w którym ramieniu badania).

- **Zgony**

Wystąpił 1 zgon związany z aTTP i miał on miejsce w grupie leczonej SoC.

Tabela 24. Zgony związane z aTTP dla porównania KPL+SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

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

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

- **Złożony punkt końcowy**

Częstotliwość wystąpienia złożonego punktu końcowego (wystąpienie zgonu, ponownego epizodu aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego) była niższa w grupie KPL+SoC w porównaniu z grupą SoC, jednak brak jest danych odnośnie do istotności statystycznej różnicy.

Tabela 25. Złożony punkt końcowy dla porównania KPL+SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

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

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

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

• Plazmaferezy

Mediana liczby dni stosowania PEX wynosiła 5 dni u pacjentów leczonych KPL+SoC, zarówno dla 1., 2. jak i 3. ponownego nawrotu. W ramieniu SoC mediana była dłuższa i wynosiła 5,5 dnia (brak danych odnośnie do istotności statystycznej różnicy).

Tabela 26. Liczba dni stosowania PEX dla porównania KPL+SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Punkt końcowy	Populacja	KPL+SoC		SoC		KPL+SoC vs SoC
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	p*
Liczba dni stosowania PEX	1. ponowny epizod aTTP ^a	13	5 dni (2–19)	4	5,5 dnia (4–7)	bd
	2. ponowny epizod aTTP ^a	6	5 dni (3–6)	0	nd	nd
	3. ponowny epizod aTTP ^a	1	5 dni (5–5)	0	nd	nd

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

a) W trakcie badania POST-HERCULES.

• Hospitalizacje

CZAS TRWANIA HOSPITALIZACJI

Mediana liczby dni przebywania w szpitalu pacjentów z grupy KPL+SoC wyniosła 7 dni, natomiast w grupie pacjentów otrzymującej wyłącznie SoC była o 3 dni dłuższa.

LICZBA DNI NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII

Mediana liczby dni na oddziale intensywnej terapii wyniosła 3 dni w grupie KPL+SoC i 2 dni w grupie SoC (wyniki dla odpowiednio 3 i 1 pacjenta).

Tabela 27. Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii dla porównania KPL+SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

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

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

a) W trakcie badania POST-HERCULES.

• Jakość życia pacjentów

Ocena jakości życia pacjentów odbywała się co 6 mies. Z każdą wizytą liczba chorych zmniejszała się, stąd wnioski z tych obserwacji należy traktować z ostrożnością.

Do oceny wykorzystano kwestionariusz RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological – Testy służące przeprowadzeniu oceny neuropsychologicznej), SF-36 (Short Form-36 Health Survey – Kwestionariusz do oceny jakości życia, tzw. profil zdrowotny) i HIT-6 (Headache Impact Test-6 – Kwestionariusz do oceny jakości życia, w oparciu o ocenę nasilenia bólu głowy)

W odniesieniu do ogólnego wyniku kwestionariusza RBANS, wśród chorych otrzymujących KPL+SoC obserwowano numeryczną poprawę w porównaniu z grupą kontrolną dla średniej zmiany względem wartości wyjściowej (4,2 pkt. vs 2,1 pkt.). W poszczególnych domenach tego kwestionariusza również wystąpiła poprawa wyników wskazująca na numeryczną przewagę KPL+SoC nad SoC, z wyjątkiem zdolności wzrokowo-przestrzennych. Wyniki jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 wykazały niewielkie zmiany, były stabilne w czasie i nieznacznie różniły się pomiędzy ramionami badania dla różnych domen. W badaniu oceniono także ból głowy w oparciu o kwestionariusz HIT-6, dla którego również wyniki były zbliżone wśród pacjentów leczonych KPL+SoC i SoC.

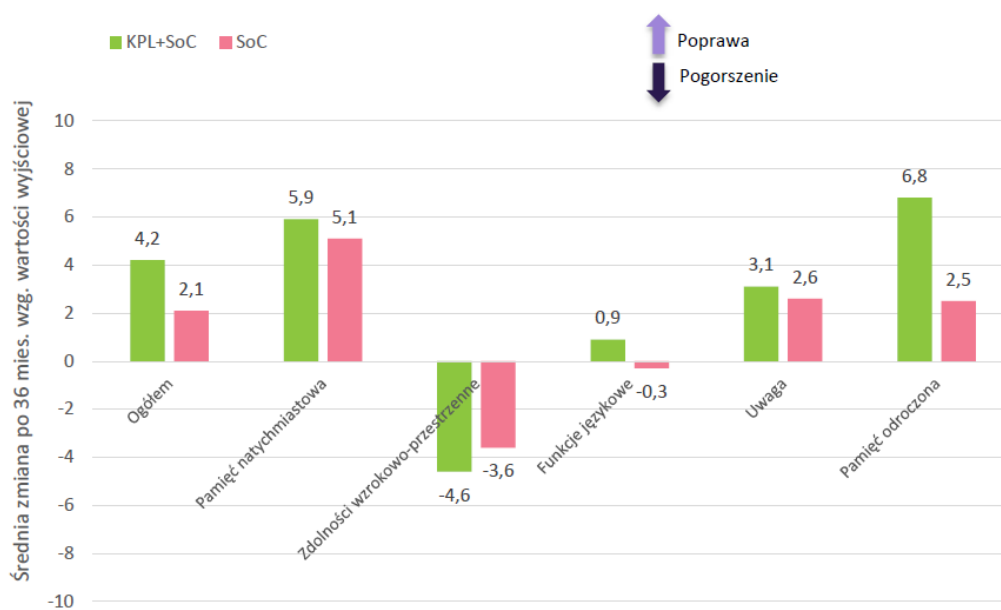
Tabela 28. Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL+SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES

Domena	KPL+SoC		SoC	
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)

Kwestionariusz RBANS ^a				
Ogółem	32	4,2 (8,9)	12	2,1 (8,7)
Pamięć natychmiastowa	34	5,9 (14,3)	12	5,1 (16,4)
Zdolności wzrokowo-przestrzenne	33	-4,6 (19,7)	12	-3,6 (10,2)
Funkcje językowe	33	0,9 (12,7)	12	-0,3 (10,8)
Uwaga	34	3,1 (13,5)	12	2,6 (21,2)
Pamięć odroczone	34	6,8 (17,9)	12	2,5 (10,9)
Kwestionariusz SF-36 ^a				
Funkcjonowanie fizyczne	43	6,2 (18,9)	15	5,7 (17,4)
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	43	3,6 (28,6)	15	5,8 (20,0)
Dolegliwości bólowe	43	3,7 (25,6)	15	-5,2 (21,5)
Ogólne poczucie zdrowia	43	3,6 (17,3)	15	-4,7 (11,1)
Witalność	43	3,9 (18,7)	15	7,5 (21,3)
Funkcjonowanie społeczne	43	-2,6 (31,9)	15	0,8 (18,0)
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	43	-3,7 (29,6)	15	-4,4 (20,6)
Poczucie zdrowia psychicznego	43	-1,5 (19,3)	15	-0,7 (14,6)
Podsumowanie w skali fizycznej	43	3,1 (8,8)	15	1,2 (5,7)
Podsumowanie w skali psychicznej	43	-1,9 (12,2)	15	-0,7 (7,0)
Kwestionariusz HIT-6b				
Ocena bólu głowy	43	1,5 (bd) ^c	14	0,6 (bd) ^c

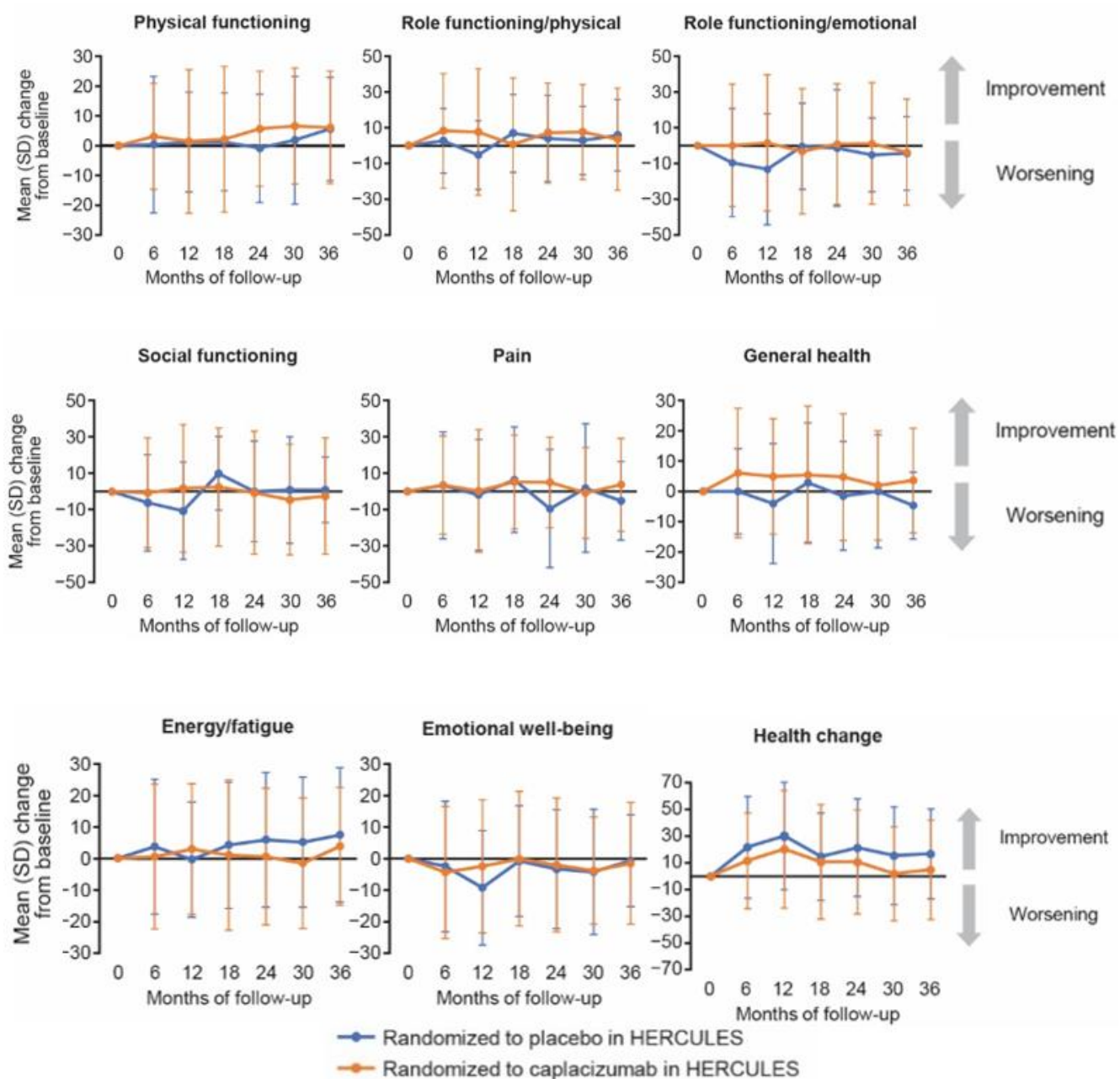
Mediana okresu obserwacji: 36 mies. a) Wyższy wynik oznacza poprawę stanu pacjenta. b) Wyższy wynik oznacza pogorszenie stanu pacjenta.

c) Dane odczytano z wykresu.



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

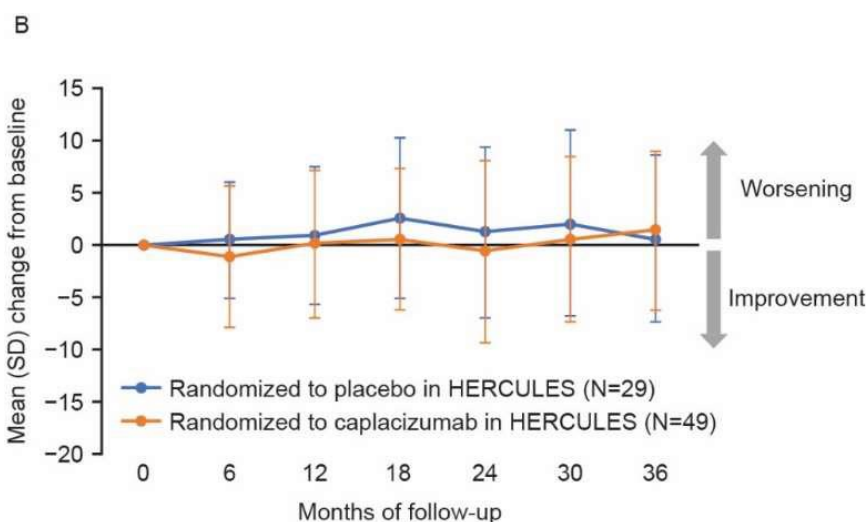
Wykres 2. Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL+SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES (kwestionariusz RBANS)



Źródło: Scully 2022a.

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

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



Źródło: Scully 2022a.

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

Wykres 4. Średnia zmiana wyników kwestionariuszy oceny jakości życia po 36 mies. względem wartości wyjściowych dla porównania KPL+SoC vs SoC w terapii epizodu aTTP w badaniu POST-HERCULES (kwestionariusz HIT-6)

Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach przeanalizowanych badań efektywności rzeczywistej terapię kaplacyzumabem otrzymało ponad 2200 pacjentów z epizodem aTTP. Uzyskane wyniki potwierdzały efekty terapeutyczne obserwowane w ramach randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy HERCULES.

Poniżej podsumowano w tabelach wyniki pochodzące z 30 prac przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 29. Podsumowanie wyników skuteczności KPL+SoC w terapii epizodu aTTP – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy		KPL+SoC	SoC
Czas do normalizacji liczby płytek krwi od diagnozy aTTP / rozpoczęcia plazmaferezy (mediana dni)		3-13	4-16
Czas do normalizacji liczby płytek krwi od rozpoczęcia KPL/PLC (mediana dni)		3-5	nd
Odpowiedź na leczenie (% pacjentów)		93-100	92-100
Powikłania aTTP	Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy (% pacjentów)	56	bd
	Normalizacja objawów neurologicznych (% pacjentów)	61	bd
	Czas do normalizacji stężenia LDH (mediana dni)	3 dni	bd

Tabela 30. Podsumowanie wyników skuteczności KPL+SoC w terapii epizodu aTTP – przebieg epizodu aTTP

Punkt końcowy	KPL+SoC	SoC
Zaostrzenie ≤30 dni od zakończenia plazmaferez (% pacjentów)	5 (0-44)	29 (8-44)
Nawrót >30 dni od zakończenia plazmaferez (% pacjentów)	4 (0-50)	24 (2-62)
Zaostrzenie lub nawrót (% pacjentów)	8 (4-40)	23 (8-60)
Oporna aTTP (% pacjentów)	0-7*	9-25
Zgon z powodu aTTP (% pacjentów)	2 (0-9)	7 (0-15)

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

Tabela 31. Podsumowanie wyników skuteczności KPL+SoC w terapii epizodu aTTP – złożone punkty końcowe

Punkt końcowy	KPL+SoC	SoC
Zgon związany z aTTP, zaostrzenie ≤30 dni po zakończeniu plazmaferez lub poważne zdarzenie zakrzepowozatorowe	bd	bd
Zgon związany z aTTP, ponowny epizod aTTP lub poważne Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	bd	bd
Zgon związany z aTTP i/lub oporna aTTP (% pacjentów)	2	12
Zgon w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP i/lub oporna aTTP (% pacjentów)	2	14

Tabela 32. Podsumowanie wyników skuteczności KPL+SoC w terapii epizodu aTTP – punkty końcowe związane z powikłaniami, plazmaferezami i hospitalizacjami

Punkt końcowy		KPL+SoC	SoC
Powikłania aTTP (% pacjentów)	Terapia nerkozastępcza	0	18
Plazmaferezy (mediana)	Liczba zabiegów	5-13	6-19,5
	Liczba dni stosowania	5-12	9-22
Hospitalizacja (mediana)	Liczba dni hospitalizacji	8-20	9,5-23,5
	Liczba dni na oddziale intensywnej terapii	2-13	2-4

Wnioskodawca uwzględnił również w analizie wyniki 11 publikacji zawierających 17 opisów przypadków, spośród których 7 dotyczyło pacjentów z oporną aTTP, w których leczenie KPL rozpoczęto późno.

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

Ze względu na powyższy charakter dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii KPL wśród dzieci i młodzieży odstąpiono od prezentacji szczegółowych wyników w niniejszej AWA (wyniki zamieszczono w „Przeglądzie systematycznym doniesień rzeczywistej praktyki klinicznej”).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie HERCULES

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

Odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń neurologicznych oraz ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KPL+SoC i PLC+SoC.

Tabela 34. Poważne (ang. major) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP

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

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia (FU, ang. follow-up) wyniósł 1 mies.
Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Scully 2017.

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

• Zdarzenia niepożądane

W grupie KPL+SoC w porównaniu do SoC odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: AE związanych z krwawieniem, SAE ogółem (bez aTTP) i SAE związanych z krwawieniem. W grupie KPL+SoC istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC+SoC było ryzyko wystąpienia szczegółowych zdarzeń niepożądanych obejmujących: krwawienie z dziąseł, ból głowy oraz krwawienie z nosa. Występowanie tych zdarzeń ma związek z mechanizmem działania kaplacyzumabu (wiązanie się cząsteczki KPL z czynnikiem von Willebranda). Wszystkie z wymienionych powyżej szczegółowych zdarzeń niepożądanych ustąpiły, większość z nich bez konieczności interwencji (samoistnie). Stopień ciężkości tych zdarzeń oceniono jako łagodny lub umiarkowany u większości pacjentów.

Najczęściej występujące SAE w grupie KPL+SoC stanowiło krwawienie z nosa, raportowane u 4 pacjentów (6%), natomiast w grupie PLC+SoC najczęściej raportowane SAE stanowiła reakcja anafilaktyczna na transfuzję (3 pacjentów, 4%). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie występowania poszczególnych SAE (szczegółowe wyniki w Tabeli 26 w AK wnioskodawcy). W badaniu nie odnotowano zależności pomiędzy czasem wystąpienia krwawienia, a czasem ekspozycji na KPL.

W poniższych tabelach uwzględniono zdarzenia, gdzie wykazano różnicę IS. Pozostałe wyniki zamieszczono w Tab. 24 i 25 w AK wnioskodawcy.

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC w terapii epizodu aTTP (uwzględniono zdarzenia, gdzie wykazano różnicę IS)

Punkt końcowy	KPL+SoC	PLC+SoC	KPL+SoC vs PLC+SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
AE związane z krwawieniem	46/71 (65) ^b	35/73 (48) ^b	1,35 [1,01; 1,81]	NNH = 5 [3; 113]
SAE ogółem - bez aTTP ^a	23/71 (32)	12/73 (16)	1,97 [1,06; 3,65]	NNH = 6 [3; 46]
SAE związane z krwawieniem	8/71 (11)	1/73 (1)	8,23 [1,06; 64,09]	NNH = 10 [5; 48]

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

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

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

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

Tabela 36. Poszczególne zdarzenia niepożądane (AE)* raportowane dla ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania dla porównania KPL+SoC vs PLC+SoC (uwzględniono zdarzenia, gdzie wykazano różnicę IS)

Punkt końcowy	KPL+SoC	PLC+SoC	KPL+SoC vs PLC+SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Krwawienie z dziąseł	13/71 (18)	1/73 (1)	13,37 [1,80; 99,51]	NNH = 5 [3; 13]
Ból głowy	16/71 (23)	6/73 (8)	2,74 [1,14; 6,61]	NNH = 6 [3; 36]
Krwawienie z nosa	23/71 (32)	2/73 (3)	11,82 [2,89; 48,31]	NNH = 3 [2; 5]

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

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

Badanie POST-HERCULES

• Powikłania aTTP

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

• Bezpieczeństwo terapii

Profil bezpieczeństwa KPL był spójny także w badaniu POST-HERCULES. Nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa KPL po jego ponownym zastosowaniu, a większość zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniami nie była poważna (szczegółowe wyniki w Tab. 34 i 35 w AK wnioskodawcy).

Badanie TITAN

- **Zgony**

Stwierdzono 2 zgony w grupie kontrolnej (5%). Nie stwierdzono zgonów w grupie KPL+SoC.

- **Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe**

W grupie KPL+SoC stwierdzono jedno poważne (ang. major) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe pod postacią zatoru tętnicy płucnej. Natomiast w grupie PLC+SoC odnotowano 2 przypadki ostrego zawału mięśnia sercowego i po jednym przypadku zatoru tętnicy płucnej, zakrzepicy żył głębokich, zakrzepicy żyłnej, udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego.

- **Zdarzenia niepożądane**

AE związane z leczeniem lub które mogą mieć związek z leczeniem (*related or possibly related to the study drug*) występowały częściej w grupie KPL+SoC niż w grupie PLC+SoC (57% vs 14%, RR 4,23 [1,78; 10,03], NNH=2 [1; 4]). Podobne obserwacje odnotowano w przypadku AE które mogą mieć związek z leczeniem (54% vs 8%, RR 6,70 [2,17; 20,65]; NNH = 2 [1; 3]). Również SAE związane z lekiem (*drug-related*) występowały częściej w grupie kaplacyzumabu (20% vs 0%, RR 15,83 [0,94; 267,28], NNH=5 [2; 16])

Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Bezpieczeństwo terapii kaplacyzumabem było spójne z obserwowanym w badaniu klinicznym HERCULES. Najczęściej raportowano łagodne krwawienia, co jest też spójne z mechanizmem działania leku. W badaniach obserwacyjnych nie pojawiły się inne zdarzenia niepożądane nieodnotowane w badaniu rejestracyjnym.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badania odnalezione przez analityków Agencji zostały uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy na etapie uzupełnień wymagań minimalnych (szczegóły w Rozdziale 4.1.2.)

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

Najczęściej występującymi (kategoria - bardzo często [$\geq 1/10$]) działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych TITAN i HERCULES były: krwawienie z nosa, ból głowy i krwawienie z dziąseł, pokrzywka, gorączka i zmęczenie. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym było krwawienie z nosa.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie

Produkt leczniczy Cabliwi zwiększa ryzyko krwawienia. U pacjentów otrzymujących kaplacyzumab, głównie u tych, którzy stosowali jednocześnie leki przeciw płytkowe lub przeciwzakrzepowe, zgłaszano przypadki ciężkich krwawień, w tym krwawień zagrażających życiu i prowadzących do zgonu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kaplacyzumabu u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zwiększonego ryzyka krwawienia.

W przypadku wystąpienia istotnego klinicznie krwawienia należy przerwać leczenie produktem leczniczym Cabliwi. W razie potrzeby można rozważyć zastosowanie koncentratu czynnika von Willebranda (vWF) w celu przywrócenia hemostazy. Stosowanie produktu leczniczego Cabliwi można wznowić wyłącznie po konsultacji z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych. W przypadku wznowienia stosowania produktu leczniczego Cabliwi, pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem występowania objawów krwawienia.

Grupami pacjentów szczególnie narażonymi na ryzyko krwawień są: pacjenci stosujący jednocześnie doustne leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne, trombolityczne lub heparyny, pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia krwi (koagulopatiami) i pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

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

Na stronie FDA⁷ odnaleziono informację sprawozdaną w ramach bazy FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) opublikowaną w czerwcu 2021 o ryzyku wystąpienia krwawień w przypadku podawania kaplacyzumabu. Stosowne ostrzeżenia zamieszczono w ulotce FDA (podobne znajdują się również w ChPL Cablivi).

Nie zidentyfikowano innych alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kaplacyzumabu na stronach URPL i EMA.

4.3. Komentarz Agencji

W badaniu rejestracyjnym HERCULES wykazano istotnie statystyczną przewagę kaplacyzumabu (grupa KPL+SoC) nad placebo (PLC+SoC), w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, jakim była odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$), umożliwiającą zaprzestanie zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni).

Wśród pacjentów leczonych KPL+SoC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie było o 55% wyższe niż w przypadku pacjentów leczonych SoC. Jednocześnie różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,19 dnia (2,69 vs 2,88), tj. 4,56 godziny, nie jest jasne czy taką różnicę można uznać za klinicznie istotną. Tempo normalizacji liczby płytek krwi było zbliżone pomiędzy ramionami badania do 3. dnia, jednak później w grupie KPL+SoC tempo to było szybsze niż w grupie PLC+SoC.

Wyniki badania HERCULES obejmują stosunkowo krótki okres, okres obserwacji (follow-up) po zakończeniu leczenia wynosił 1 mies. Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 36 mies.) dostarcza badanie otwarte POST-HERCULES stanowiące przedłużenie badania HERCULES. W badaniu POST-HERCULES mediana czasu do odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych KPL+SoC wynosiła odpowiednio 7 dni, 5,5 dnia oraz 5 dni odpowiednio dla chorych z 1., 2. i 3. ponownym epizodem aTTP. Dla porównania mediana czasu u pacjentów z 1. ponownym epizodem aTTP, którzy otrzymywali wyłącznie terapię SoC była o 3 dni dłuższa.

W badaniu POST-HERCULES, zaostrzenie lub nawrót aTTP wystąpił u 15% (11 pacj.) w grupie KPL+SoC i u 28% (8 pacj.) w grupie SoC (u 1 z pacjentów w grupie KPL wystąpiło 8 nawrotów aTTP).

Mając na uwadze różnice w metodyce badań i ich ograniczenia, wyniki pomiędzy badaniem RCT HERCULES, badaniem przedłużonym POST-HERCULES oraz badaniami rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) można uznać za zbieżne.

Wnioskodawca odnalazł 6 opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii KPL+SoC w populacji pacjentów z aTTP. Wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych były zgodne z wynikami analizy klinicznej, w zakresie korzyści z dodania KPL do SoC wyrażonej poprzez skrócenie czasu do uzyskania odpowiedzi w postaci normalizacji płytek krwi, czasu terapii PEX oraz czasu pobytu w szpitalu.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa KPL w terapii dzieci i młodzieży dostępne są jedynie w formie opisów pojedynczych przypadków. Wnioskowane wskazanie (aTTP) w populacji osób poniżej 18 r.ż. występuje bardzo rzadko. We wszystkich odnalezionych przypadkach dodanie KPL do terapii standardowej, którą stanowiły zabiegi PEX i immunosupresja, wiązało się z uzyskaniem szybkiej normalizacji liczby płytek krwi i poprawy stanu zdrowia pacjentów. Dodatkowo w jednym badaniu obserwacyjnym Dutt 2020 wśród 85 pacjentów z aTTP leczonych KPL+SoC 4 chorych stanowiły osoby w wieku <18 lat (zakres 3-17 lat). Wyniki skuteczności KPL+ SoC wśród osób <18 lat były porównywalne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, a u żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. Należy tu wspomnieć, że EMA dokonała rejestracji w tym wskazaniu w populacji dzieci i młodzieży w oparciu o model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny.

⁷ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 04.07.2024]

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Cablivi, preparatu zawierającego substancję czynną kaplacyzumab, w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, dodanego do terapii standardowej (SoC, ang. *standard of care*) u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP, ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*), którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii lekiem Cablivi (KPL) + SoC uznano terapię standardową (SoC) obejmującą leczenie przetoczeniami osocza (PEX, plazmaferaza) i leczenie immunosupresyjne.

Komentarz Agencji

W ocenie analityków Agencji w ramach ramienia SoC powinien zostać uwzględniony, zgodnie z praktyką kliniczną, rytuksymab stosowany off-label (RDTL).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ + świadczeniobiorca (wspólna) – jako analiza dodatkowa, w modelu farmakoekonomicznym.

Horyzont czasowy

Uwzględniono 55-letni (efektywnie dożywotni) horyzont czasowy analizy.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie 10-letnim.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla ocenianej technologii.

Do symulacji efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano model dwuetapowy– drzewo decyzyjne (cykl 0) oraz model Markowa (kolejne cykle).

Model rozpoczyna się w chwili przyjęcia pacjenta do szpitala z potwierdzoną diagnozą aTTP, który obejmuje okres pierwszego epizodu aTTP (90 dni). U części pacjentów występuje odpowiedź na leczenie lub oporność, u chorych z opornością może wystąpić odpowiedź na leczenie lub zgon. U chorych może wystąpić nawrót choroby (exacerbation) – założono ryzyko wystąpienia zdarzenia niezależnie od pierwotnej odpowiedzi na leczenie oraz maksymalnie jeden nawrót choroby w trakcie epizodu aTTP.

Następnie pacjenci przechodzą do fazy poterapeutycznej modelowanej łańcuchami Markowa, w której funkcjonują trzy stany:

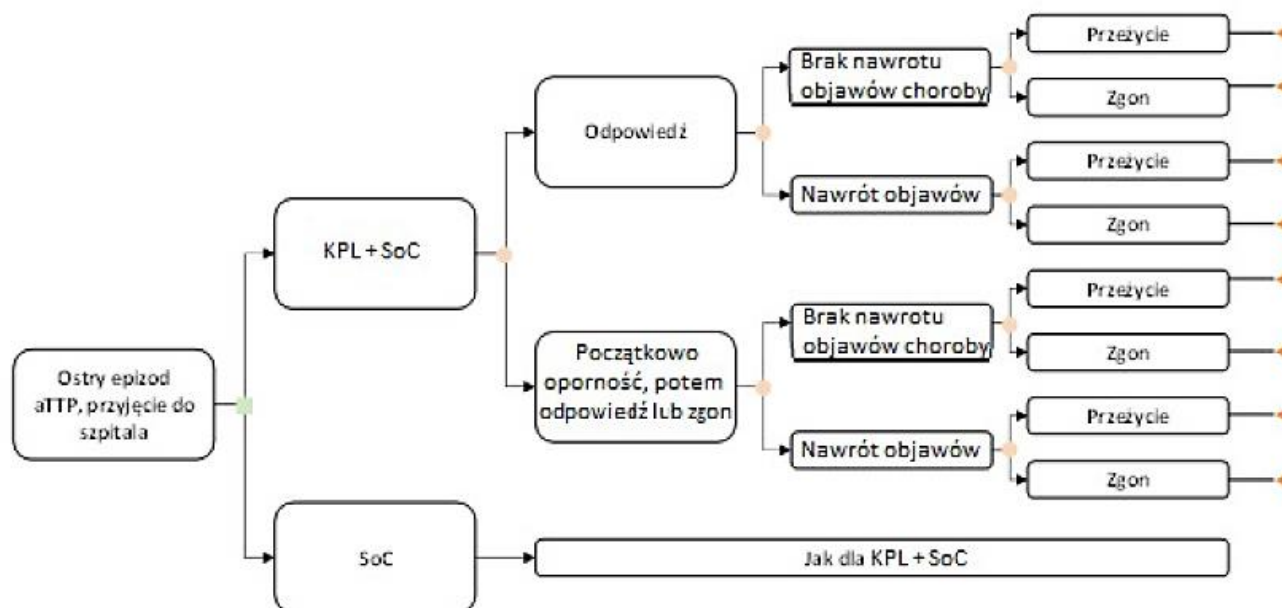
- Remisja, który dodatkowo podzielono ze względu na powikłania długoterminowe:
 - zaburzenia funkcji poznawczych;
 - zaburzenia neuropsychologiczne;
 - współistnienie ww. zaburzeń;

- brak powikłań długoterminowych
- kolejny epizod choroby - założono wystąpienie wyłącznie pojedynczego nawrotu choroby.;
- zgon.

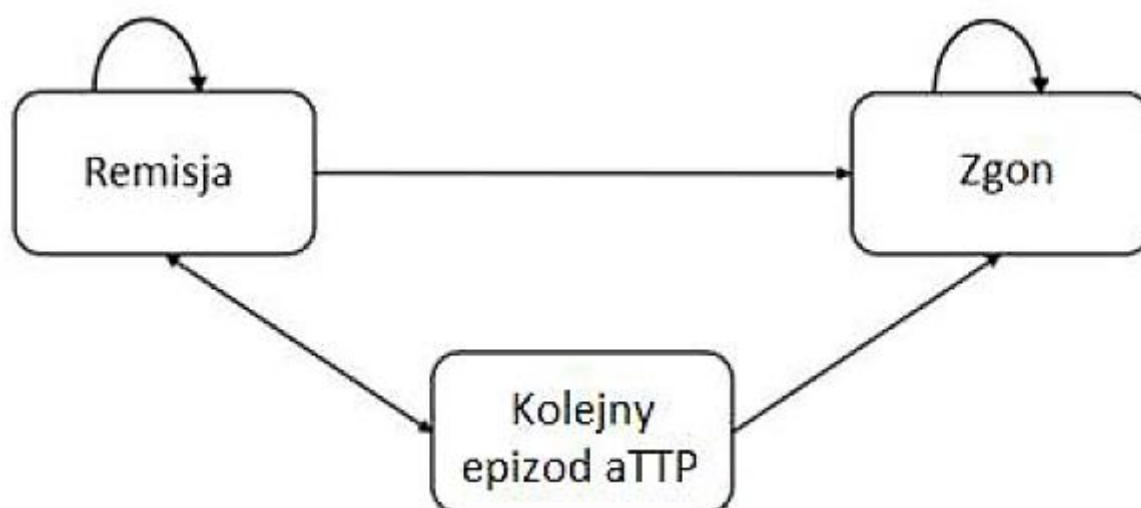
z czego dwa ostatnie stany to stany pochłaniające a stan remisja modelowany jest w sposób uproszczony – ze stałym rozkładem pacjentów w kohorcie.

W przypadku wystąpienia stanu „kolejny epizod choroby” w modelu Markowa następuje określenie efektów zdrowotnych i kosztów w horyzoncie pozostałego czasu przeżycia, które naliczane są jednorazowo w momencie wejścia do tego stanu. Przejście do stanu powoduje ponowne zastosowanie terapii z cyklu 0 (tj. KPL+SoC lub SoC) i wyjście pacjenta z modelu.

Na poniższych rysunkach przedstawiono schematy modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



Rysunek 3. Schemat drzewa decyzyjnego - epizod aTTP (AE wnioskodawcy)



Rysunek 4. Schemat modelu Markowa - okres poterapeutyczny (AE wnioskodawcy)

W modelu cykl trwa 90 dni.

Uwzględniono korektę połowy cyklu.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie badania HERCULES

- średni wiek pacjentów () lat;
- odsetek kobiet – %;

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania HERCULES (badanie RCT, dwuramiennie fazy III, w którym oceniano kaplaczumab), w zakresie:

- czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie
- odsetek pacjentów ze wczesnym nawrotem/zaostreniem aTTP (<30 dni od zakończenia PEX);
- odsetek pacjentów z późnym nawrotem (>30 dni od zakończenia PEX);
- oporność na terapię;
- liczbę zabiegów oraz objętość PEX;
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;
- złożony PK - zgon związany z aTTP lub poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;
- śmiertelność;
- bezpieczeństwo terapii.

Ze względu na konstrukcję modelu zależną od szansy odpowiedzi a nie czasu do uzyskania remisji jako główne determinanty przyjęto:

- śmiertelność z powodu epizodu aTTP, w tym średni czas do zgonu;
- odpowiedź na leczenie w okresie krótko i długoterminowym;
- śmiertelność w czasie remisji po terapii;
- częstość występowania oporności i nawrotów;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych i powikłań długoterminowych.

Poniżej przedstawiono skrótowo parametry uwzględnione w modelu – pełny opis przedstawiono w rozdziale 3.2. AE wnioskodawcy.

Śmiertelność z powodu epizodu aTTP

Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie cyklu terapii epizodu określono z uwzględnieniem danych RWD, w których raportowano dane o medianie czasu obserwacji nie dłuższej niż pół roku lub zgonu w ciągu 30 dni od diagnozy aTTP – w analizie podstawowej uwzględniono publikację Coppo 2023, w której raportowano wyniki dla ok. 1500 chorych – w ramieniu KPL ryzyko zgonu określono na 2,5%, natomiast w ramieniu komparatora – 12,7%.

Czas do zgonu określono na podstawie zgonów stwierdzonych w trakcie fazy randomizowanej badania HERCULES – średni czas wyniósł dni.

Śmiertelność w remisji po epizodzie aTTP

W analizie podstawowej przyjęto standaryzowany współczynnik śmiertelności wynoszący

Śmiertelność w populacji ogólnej

Określono na podstawie tablic trwania życia za rok 2022 (GUS 2023).

Oporność na leczenie i nawrót choroby

W analizie podstawowej przyjęto ryzyko względne wystąpienia oporności na leczenie o wartości RR=0, tj. brak oporności w porównaniu z ramieniem SoC, w analizie wrażliwości przyjęto wartość RR=0,2.

Nawrót objawów, zdefiniowany jako ponowny spadek liczby płytek krwi po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi, wymagający wznowienia PEX:

- zaostrenie aTTP (do 30 dni od zakończenia PEX) – kontynuacja terapii KPL – 4,2%;
- nawrót odległy aTTP (po 30 dniach od zakończenia PEX) – przerwanie leczenia KPL – 8,5%.

Ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu aTTP (faza poterapeutyczna, model Markowa) – określono na podstawie danych z badania post-HERCULES – 0,71%/cykl w ramieniu KPL i 2,65% w ramieniu SoC przez pierwsze 3 lata, następnie 0,5% w obu ramionach.

Zdarzenia niepożądane

Ryzyko powikłań długoterminowych związanych z zaburzeniami poznawczymi i neuropsychologicznymi przedstawiono w rozdziale 3.2.5. – przyjęto wartości z ramienia SoC ważone ryzykiem względnym oszacowanym przez NICE w 2020 r. wynoszący 0,6875. Czas trwania zaburzeń poznawczych przyjęto jako dożywotni, natomiast zaburzeń neuropsychologicznych – jeden rok.

Zdarzenia niepożądane – uwzględniono wyłącznie stany, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych, w szczególności: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu oddechowego, czynności serca, układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. skuteczności technologii przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA/CEA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt leku Cablivi;
- koszt terapii standardowej – hospitalizacji, plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego;
- koszt diagnostyki, w tym kwalifikacji do PL
- monitorowania pacjenta;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt leczenia powikłań długoterminowych.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.7. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu Cablivi pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego, wraz z instrumentami podziału ryzyka (RSS):

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach uwzględnionych w oszacowaniach.

Tabela 37. Zestawienie cen produktu Cablivi (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	CZN	CH	CHB
Cena bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dawkowanie kaplacyzumabu określono na podstawie ChPL Cablivi – 10 mg/dzień.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------

Koszt podania leku określono jako zerowy – przyjęto, iż lek stosowany będzie w szpitalu w ramach hospitalizacji a po okresie hospitalizacji – samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna.

Koszt terapii standardowej

W leczeniu standardowym uwzględniono liczbę dni z hospitalizacją, liczbę dni hospitalizacji na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT), liczbę dni stosowania PEX (rozdział 3.5.3. AE wnioskodawcy) oraz ilość leków immunosupresyjnych (rozdział 3.5.5. AE wnioskodawcy).

Koszty hospitalizacji, plazmaferez oraz immunosupresji przedstawiono w rozdziałach 3.7.6-3.7.8 AE wnioskodawcy.

Koszt diagnostyki

Koszt kwalifikacji określono na podstawie kosztu kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.95: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59,3) stosując cenę punktu ustaloną na podstawie informatora o zawartych umowach NFZ ze świadczeniodawcami⁸. Koszt oznaczenia miana inhibitora ADAMTS13 przyjęto na podstawie cenników komercyjnych – łączny koszt określono na 1 586,82 zł.

Koszt monitorowania terapii

Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym określono uwzględniając:

- wycenę świadczeń realizacji procedur w programie lekowym B.95 (175/2023/DGL);
- wycenę świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (57/2023/DSOZ);
- współczynniki korygujące wycenę świadczeń (na podstawie informatora o umowach NFZ).
- częstotliwość badań wykonywanych w trakcie badania klinicznego (na podstawie badania HERCULES)

Ustalono ryczałt na kwotę 12 651 zł. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.7.9. AE wnioskodawcy.

W przypadku monitorowania pacjentów poza programem (po zakończeniu fazy terapeutycznej) bez upośledzenia funkcji poznawczych i neuropsychologicznych przyjęto, że realizowane będą wizyty ambulatoryjne u hematologa. Realizację wizyt zaplanowano w okresie 3,5 roku od epizodu (cykle 2-15 w modelu) w początkowym okresie 2,2 wizyty/cykl, następnie 1,2 wizyty/cykl. Szczegółowe oszacowanie przedstawiono w rozdziale 3.7.10 AE wnioskodawcy.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt powikłań długoterminowych określono na podstawie publikacji Hałdaś 2015, w której przedstawiono kosztocłonność powikłań cukrzycowych – uwzględniono zawał serca i udar mózgu. Dane te zostały skorygowane o skumulowany wskaźnik inflacji za lata 2014-2024. W analizie podstawowej przyjęto koszt zawału serca – 1 037,53 zł/cykl – w analizie wrażliwości testowano koszt dla udaru mózgu.

W analizie podstawowej przyjęto, iż koszty zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu aTTP i nie generuje dodatkowych kosztów. Koszty zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione w analizie wrażliwości – szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.7.11 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Dla celów analizy podstawowej wartości bazowe oraz zmianę użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health states utility*) przeprowadzono przegląd systematyczny, którego przebieg przedstawiono w rozdziale A.2.2. AE wnioskodawcy. Dodatkowo uwzględniono publikacje, w których raportowano HSU dla zdarzeń niepożądanych w różnych stanach zdrowia, które korygowano o czas trwania.

W modelu zastosowano cztery rodzaje HSU:

- związane z wiekiem;
- związane ze stanami zdrowia (w trakcie fazy ostrej);
- związane ze stanami zdrowia (w trakcie fazy remisji);
- związane ze zdarzeniami niepożądanyymi (*AE-related disutility*).

Wartości związane z wiekiem określono na podstawie brytyjskiej taryfy EQ-5D-3L (Ara 2010), które korygują w modelu wartości stanu zdrowia dla każdego cyklu w zależności od wieku i płci chorego.

Wartość podstawowa użyteczności – przed epizodem aTTP – określona została na podstawie danych IPD z badania HERCULES – [redacted]

Wartości związane z hospitalizacją ważne są czasem trwania stanu zdrowia w zależności od oporności na leczenie i wystąpienie zaostrzeń i przyjmują właściwość „mnożnika” dla wartości podstawowej (np. uśredniony wynik w cyklu dla chorego z opornością z zaostrzeniem =0,67 vs 0,70 chory bez zaostrzeń i bez oporności).

Wartość związana ze stanem pacjenta w trakcie remisji choroby określona została na podstawie badania post-HERCULES, w którym gromadzono dane SF-36, które następnie zmapowano z zastosowaniem algorytmu przedstawionego w publikacji Rowen 2009 – 0,887, przyjęto upraszczające założenie, że parametr nie jest zależny od wystąpienia powikłań długoterminowych.

⁸ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> [dostęp: 09.07.2024 r.]

Wartości związane ze zdarzeniami niepożądanymi określono na podstawie przeglądu literatury i informacji przedstawianych w raportach NICE. Parametryzację związaną z dekrementami HSU przedstawiono w tab 44 AE wnioskodawcy (str. 60)

Szczegółowe informacje dotyczące HSU uwzględnionych w modelu oraz wartości zastosowane w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.6. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 38. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania (AE wnioskodawcy)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY	■	■	■
QALY	■	■	■

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz kosztów-efektywności (ICER) dla ocenianego problemu decyzyjnego z perspektywy NFZ w wariancie z RSS i bez RSS w horyzoncie analizy. Zestawienie pozostałych wyników przedstawiono w materiałach wnioskodawcy (rozdział 4. I A.1. AE wnioskodawcy).

Tabela 39. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – bez RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt substancji czynnych, w tym:	■	■	■
Pierwszy epizod aTTP	■	■	■
Drugi epizod aTTP	■	■	■
Pozostałe koszty, w tym:	■	■	■
Zużycie zasobów – kwalifikacja, hospitalizacja, PEX	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Koszty po pierwotnym epizodzie aTTP	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■

Tabela 40. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – z RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt substancji czynnych, w tym:	■	■	■
Pierwszy epizod aTTP	■	■	■
Drugi epizod aTTP	■	■	■
Pozostałe koszty, w tym:	■	■	■
Zużycie zasobów – kwalifikacja, hospitalizacja, PEX	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Koszty po pierwotnym epizodzie aTTP	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnej technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Tabela 41. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności i kosztu-efektywności Cablivi w poszczególnych wariantach analizy (AE wnioskodawcy)

Typ analizy	RSS	Inkrementalny koszt [zł]	Inkrementalny efekt zdrowotny	Współczynnik ICUR [zł/QALY] /ICER [zł/LY]
Analiza kosztów-użyteczności (CUA)	Bez RSS	[redacted]	[redacted]	292 468
	Z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza kosztów-efektywności (CEA)	Bez RSS	[redacted]	[redacted]	247 562
	Z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przedstawione wartości (zarówno ICUR jak i ICER) znajdują się powyżej progu opłacalności (190 380 zł) dla wariantu bez RSS i poniżej progu dla wariantu z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem (komparatorami) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania cen progowych, zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) z perspektywy NFZ przedstawione przez wnioskodawcę.

Tabela 42. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii na podstawie ICUR. (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto*	Progowa cena hurtowa brutto
Bez RSS	[redacted]	[redacted]
Z RSS	[redacted]	[redacted]

* w oszacowaniach wnioskodawcy przyjęto marżę hurtową 5% - przedstawiono CZN z uwzględnieniem obowiązującej marży 6%

Oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu są niższe niż cena wnioskowana w przypadku braku RSS i wyższa niż cena wnioskowana dla wariantu z RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 16 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 5.1. AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza jednokierunkowa (OWSA) nie została przeprowadzona.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1000 symulacji zgodnie z parametrami rozkładu:

- normalny – początkowy wiek, czas do zgonu w fazie ostrej, czas trwania zaburzeń poznawczych i neuropsychologicznych, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych, liczba zgonów, czas trwania zdarzeń niepożądanych;
- beta – odsetek kobiet, częstość oporności i zaostrzeń choroby, występowanie nawrotów odległych, odsetek pacjentów z zaburzeniami, użyteczności stanów zdrowia
- log-normalny – ryzyko względne częstości występowania oporności i zaostrzeń, wystąpienia zaburzeń poznawczych i neuropsychologicznych, zgonu
- gamma – dane kosztowe, liczba dawek kaplacyzumabu

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku analizy podstawowej ma przyjęcie alternatywnych scenariuszy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Powyższe czynniki miały istotny wpływ na ocenę opłacalności technologii względem scenariusza podstawowego analizy. Oszacowania wskazują na wrażliwość wyników względem zmiany pojedynczego czynnika – stwierdzono zmianę wnioskowania dla wariantu [redacted]

. Istotną obserwacją jest również zmiana ICUR z powodu przyjęcia alternatywnych stóp dyskontowania, co wskazuje na nierównomierne rozłożenie kosztów i efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim. Na rysunku poniżej przedstawiono rozrzut wyników scenariuszowej analizy wrażliwości na wykresie tornado.



Rysunek 5. Wykres tornado analizy scenariuszy - wpływ różnych scenariuszy na wynik analizy podstawowej z perspektywy NFZ z RSS (opracowanie Agencji na podstawie arkusza oszacowań wnioskodawcy)
Czerwoną linią zaznaczono aktualną wartość progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W poniższym podrozdziale przedstawiono wartości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ. Na rysunku zaprezentowano w ujęciu graficznym rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności (rys. 6) oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, rys. 7).



Rysunek 6. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności (AE wnioskodawcy)



Rysunek 7. Wykres krzywych akceptowalności kosztów (model wnioskodawcy)

Pionową linią oznaczono aktualny próg opłacalności.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami – prawdopodobieństwo efektywności kosztowej KPL vs SoC dla progu opłacalności wynoszącego 190 380 zł wynosi około [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Charakterystyka populacji na podstawie badania HERCULES
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono perspektywę płatnika (ok. 99% kosztu leczenia ponoszonego przez NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Odpowiednio 5% i 3,5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Część danych pochodzi z odwołań bibliograficznych, z których dane zacytowano w sposób niepoprawny
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: scenariuszy oraz probabilistyczną. Nie przeprowadzono jednokierunkowej analizy deterministycznej.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia tylko jednego kolejnego epizodu aTTP. Uwzględnienie możliwości wystąpienia większej liczby epizodów wiązałoby się z koniecznością znacznej komplikacji struktury modelu przy jednoczesnym znikomym wpływie na wyniki modelowania (ze względu na relatywnie niskie roczne prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu aTTP).
- W analizie nie uwzględniono wpływu zaburzeń poznawczych i zaburzeń neuropsychologicznych na użyteczność stanu zdrowia pacjentów. Uproszczenie to prowadzi do zaniżenia wpływu zastosowania terapii KPL na jakość życia chorych.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- W ramach założeń modelu przyjęto, iż pacjent trafia na leczenie z potwierdzoną diagnozą aTTP – program lekowy przewiduje rozpoczęcie leczenia również w trakcie weryfikacji obecności przeciwciał ADAMS13 – **nie założono możliwości niewłaściwego rozpoznania i przerwania leczenia z powodu**

niestwierdzenia rzeczywistego aTTP (np. stwierdzony zostanie atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy -aHUS, negatywny wynik na obecność inhibitora ADAMTS13, aktywność ADAMTS13 > 10% w próbce przed rozpoczęciem plazmaferez);

Należy podkreślić, że w literaturze znajdują się przykłady niewłaściwego rozpoznania choroby u ok. 8% chorych (Maanaoui 2020) co może wpływać na kosztowność terapii.

W wariancie bez RSS

- Struktura modelu, na pierwszy rzut oka prosta i funkcjonalna, jest bardzo złożona, a równocześnie niepełna, co ogranicza możliwość oceny poprawnego funkcjonowania modelu:
 - Stwierdzono liczne formuły, w których formuły złożone są z kilku linii tekstu (szczególnie w arkuszach 'Payoff_Capla' i 'Payoff_SoC');
 - W arkuszu 'Parameters' stwierdzono powtarzające się formuły „JEŻELI.BŁĄD”; a w całym skoroszytcie – formuły warunkowe „JEŻELI”
 - W modelu nie uwzględniono ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z mikroangiopatiami (zawał serca, udar mózgu, uszkodzenie nerek, etc.), które mogą mieć istotny wpływ na koszty i efekty zdrowotne generowane w horyzoncie dożywnym.
 - Czas pobytu pacjentów w szpitalu oraz ilość zastosowanego osocza stanowią wysoce heterogeniczne parametry, zależne od zaawansowania choroby i charakterystyki pacjenta (objętość osocza) w momencie włączenia do leczenia. Powyższe wskazuje na zasadność zastosowania bardziej skomplikowanych metod ekonometrycznych, uwzględniających mikrosymulacje na poziomie pacjenta, a nie modelu kohortowego.
- Koszty oraz efekty zdrowotne w przypadku wystąpienia stanu nawrotu po pierwszym epizodzie aTTP naliczane są jako ryczałt – szacowane są oczekiwane dożywnie efekty i koszty dla określonej części kohorty, która w danym momencie trafia do stanu „Kolejny epizod aTTP”. Dane stosowane do oszacowania wyników są identyczne względem stosowanych dla pierwszego epizodu co generuje wątpliwości w zakresie uwzględnionych parametrów – brak jest dowodów klinicznych na tożsamy skuteczność leku stosowanego ponownie po pierwotnie udanej terapii.

Powyższe ma istotne znaczenie, ponieważ stan nawrotu generuje [] efektu QALY oraz [] kosztu w horyzoncie dożywnym po zakończeniu etapu drzewa decyzyjnego, natomiast okres drzewa decyzyjnego (tj. pierwszego epizodu) generuje [] efektu QALY i [] kosztu w horyzoncie dożywnym ogółem. Należy również zwrócić uwagę, iż model zakłada wyłącznie jeden nawrót choroby.
- Koszty stanów zdrowia w przypadku wystąpienia zaburzeń naliczane są dożywnie, mimo iż możliwe jest, aby stan zdrowia pacjenta poprawiał się (np. na skutek profilaktyki wtórnej, rehabilitacji poudarowej/pozawałowej).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- Zgodnie z opinią ekspertów biorących udział w przygotowywaniu oryginalnego modelu złożonego do NICE, śmiertelność zaobserwowana w badaniu HERCULES jest zaniżona w porównaniu ze śmiertelnością u pacjentów z ostrym epizodem aTTP obserwowaną w praktyce klinicznej. Dlatego w analizie śmiertelność związaną z ostrym epizodem aTTP określono na podstawie danych z badań obserwacyjnych.
- Brak jest danych determinujących, w jaki sposób stosowanie KPL wpłynie na zmniejszenie się częstości występowania powikłań długoterminowych oraz śmiertelność u pacjentów z aTTP w remisji. Wartości współczynników RR w odniesieniu do częstości wystąpienia zaburzeń poznawczych i neuropsychologicznych oraz RR w odniesieniu do ryzyka zgonu w remisji dla porównania KPL+SoC vs SoC zgodnie z opinią ekspertów biorących udział w pracach nad oryginalnym modelem przyjęto na podstawie stosunku liczb dni hospitalizacji ogółem w całym okresie leczenia aTTP w ramieniu KPL + SoC vs SoC.

- W badaniu HERCULES pacjenci w ramieniu SoC, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, byli włączani do fazy Open Label, w której otrzymali leczenie KPL (cross-over). Jednocześnie u pacjentów takich w ramieniu SoC niniejszej analizy - zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną w Polsce - założono zastosowanie ponownego kursu leczenia SoC. W związku z tym liczba dni hospitalizacji i liczba dni stosowania PEX raportowane dla faz Open Label i Follow up (która obejmowała okres po zakończeniu terapii KPL u tych pacjentów) dla ramienia SoC w badaniu są niereprezentatywne dla ramienia SoC w niniejszej analizie. W celu zasymulowania wartości tych parametrów w przypadku braku możliwości zastosowania KPL w leczeniu zaostrzeń choroby w ramieniu SoC w badaniu przyjęto, że są one zgodne z liczbą dni hospitalizacji i liczbą dni stosowania PEX u pacjentów z ramienia SoC bez zaostrzenia choroby.
- W celu uproszczenia obliczeń przyjęto stały koszt dla zaburzeń poznawczych oraz neuropsychologicznych w remisji po epizodzie aTTP zgodny z dostępnymi danymi dla zawału serca z badania Hałdaś 2015. Przyjęta wartość kosztu jest najpewniej zawyżona, jednak parametr ten ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję:

- Charakterystyka początkowa chorych pochodzi z badania HERCULES, która może nie być zbieżna z charakterystyką populacji polskiej (w szczególności wiek chorych, zaawansowanie choroby, wcześniejsza historia leczenia).
- Wyniki analizy ekstrapolowano na populację chorych między 12 a 18 rokiem życia, dla którego nie były dostępne dane kliniczne. Wyniki modelu nie odnoszą się do wskazanej wyżej populacji, w związku z czym wnioskowanie o efektywności kosztowej w populacji pediatrycznej jest istotnie ograniczone.
- W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich obciążenia chorobą oraz kosztów związanych z opieką nad pacjentem z perspektywy systemu opieki społecznej.
- Użyteczności stanów zdrowia:
 - Dane zbierane w trakcie fazy przedłużonej, gromadzone były z zastosowaniem kwestionariusza SF-36, które następnie mapowano na EQ-5D z zastosowaniem algorytmu z publikacji Rowen 2009 co ogranicza możliwość wnioskowania o efekcie klinicznym – zastosowanie alternatywnych metod mapowania lub źródeł danych o użyteczności stanie zdrowia (jak wskazano w analizie wrażliwości) w istotny sposób wpływa na wyniki oszacowań.
 - Dane nie zostały dostosowane do warunków polskich (np. z zastosowaniem korekty o wiek i płeć)
 - Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodzą z populacji, w których nie stwierdzono aTTP (NICE - TAE327 dot. oceny dabigatranu, TAE420 dot. oceny tikagreloru, Sullivan 2011 – dane brytyjskie, Wu 2018 – analiza kosztów użyteczności dla leków wirusowych stosowanych w leczeniu grypy – niewłaściwe cytowanie danych – spadek użyteczności wynoszący 0,59 odnosi się do 9,5 dnia na oddziale, w publikacji wskazano również spadek o 0,10 przez okres 13,4 dni na oddziale intensywnej opieki medycznej).
 - Przyjęte wartości w stanie remisji nie spełniają oczekiwań dot. tzw. *face validity*, czyli logicznej spójności stanu zdrowia z przedstawioną wartością HSU – przyjęto „konserwatywnie” iż stan zdrowia w remisji uwzględnia jakość życia chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych lub funkcji neuropsychologicznych. Równocześnie koszt związany z ww. stanami zdrowia jest naliczany **zależnie od stanu zdrowia**.
Efekt braku uwzględnienia różnic prawdopodobnie oddziałuje na niekorzyść wnioskowanej technologii (większy odsetek chorych w ramieniu KPL jest w stanie bez jakichkolwiek zaburzeń).
 - W analizie nie uwzględniono HSU związanych z depresją (w modelu jest to parametr *util_depression*, który odnosi się do równoczesnego występowania zaburzeń poznawczych i neuropsychologicznych). W literaturze (Han 2015) wskazuje się na powszechność i długi czas trwania depresji u chorych z przebyłym epizodem aTTP. Efekt pominięcia parametru nie jest znany.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 92):

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano

powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

W ocenie analityków Agencji model globalny funkcjonuje poprawnie w pierwotnym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych dla wariantu podstawowego.

Model, pomimo prostej struktury (por. schematy w rozdziale 5.1.1. niniejszej AWA) zawiera liczne, wieloelementowe formuły, co ogranicza możliwość analizy wpływu zmiany połączeń na wyniki analizy. Model jest również wrażliwy na wprowadzanie wartości w komórkach pierwotnie pustych – s

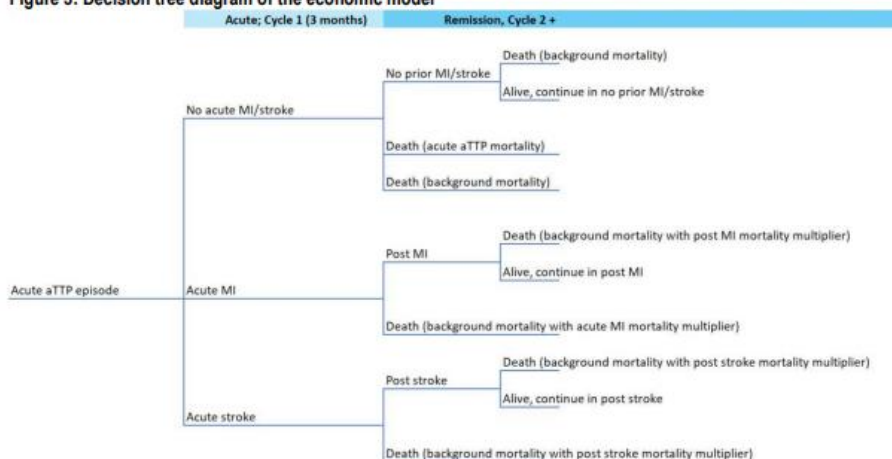
Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których oceniano terapię z zastosowaniem kaplacyzumabu i komparatora – przegląd systematyczny przedstawiono w rozdziale A.2.1. AE wnioskodawcy.

W analizie uwzględniono 9 analiz, w tym 5 raportów HTA.

Wyniki przeprowadzonych analiz (przedstawionych w rozdziale 7.2. AE wnioskodawcy) wskazują, iż szacowane w modelu inkreментy wyników zdrowotnych wyrażonych w QALY lub LY są zbliżone do otrzymanych w literaturze, jednakże należy podkreślić istotne różnice w przypadku wartości nominalnych np. 38 LY vs [redacted] LY – PBAC vs analiza wnioskodawcy. Model złożony do PBAC zbudowany został analogicznie do niniejszego, jednakże z innym drzewem decyzyjnym, z 7 stanami zdrowia, prawdopodobieństwa przejść do stanu zgon określono na podstawie danych z badania HERCULES (wraz z post-hoc) i TITAN, natomiast dla ramienia SoC – rejestru UK TTP. Model złożony do PBAC zakładał, że zdarzenia prowadzące do zgonu występowały po pierwszym cyklu, tj. od 3 miesiąca modelu, gdzie w niniejszej analizie różnica w zgonach wyłącznie dla pierwszego cyklu (drzewo decyzyjne) wynosiła [redacted], co ma istotny wpływ na oszacowanie długoterminowe.

Figure 3: Decision tree diagram of the economic model

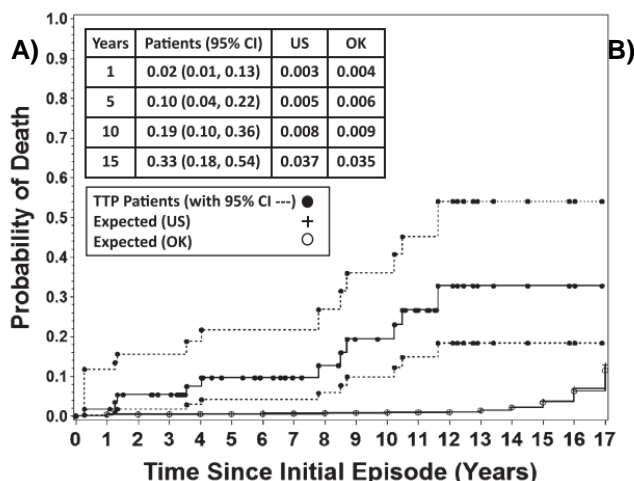


Rysunek 8. Schemat drzewa decyzyjnego w modelu będącym podstawą wniosku refundacyjnego do PBAC (PBAC 2020)

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca uwzględnił publikację Deford 2013 (badanie prospektywnie zaplanowanego rejestru Oklahoma TTP-HUS Registry). W publikacjach przeprowadzono ocenę funkcjonowania 57 pacjentów z pierwotnie rozpoznaną TTP (niską aktywnością ADAMTS13<10%) z medianą follow-up 7,8 lat (0,3-17,1 lat).

W publikacji przedstawiono skumulowane prawdopodobieństwo zgonu, które porównano ze śmiertelnością w modelu, nie przedstawiono jednocześnie statystycznej oceny ryzyka względnego śmiertelności chorych (np. w postaci współczynnika hazardu (HR). Ocena wizualna krzywych wskazuje na poprawne modelowanie śmiertelności do ok. 15 roku w modelu, równocześnie należy wskazać, iż oszacowane prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej w publikacji jest istotnie mniejsze niż w modelu (0,037 vs 0,10). Parametry te mogą mieć istotny wpływ na wynik oszacowań, ponieważ śmiertelność w ramieniu SoC składa się z śmiertelności generalnej i standaryzowanego współczynnika zgonów (SMR) – w ramieniu KPL jest to wartość względna (RR=0,62 vs SoC).



Rysunek 9. Skumulowane prawdopodobieństwo zgonu A) z publikacji Deford 2013, B) z modelu wnioskodawcy (opracowanie Agencji)

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Odstąpiono od prezentowania obliczeń własnych Agencji – w ocenie analityków Agencji przeprowadzona analiza wrażliwości dostatecznie prezentuje rozrzut wyników oraz parametry o najistotniejszym wpływie na oszacowania.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Cablivi, preparatu zawierającego substancję czynną kaplacyzumab, w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, dodanego do terapii standardowej (SoC, ang. *standard of care*) u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP, ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*), którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono terapię standardową (SoC) obejmującą leczenie przetoczeniami osocza (PEX, plazmafereza) i leczenie immunosupresyjne (kortykosteroidy). W ocenie analityków Agencji zasadne byłoby dodatkowe uwzględnienie rytuksymabu.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zaproponowano instrumenty podziału ryzyka:

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS wyniósł [redacted] zł/QALY, wartość ta znajduje się poniżej aktualnego progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN):

- bez RSS – [redacted] zł/opak.
- z RSS – [redacted] zł/opak.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na silne zróżnicowanie wyników względem zakresu wartości określających skuteczność technologii wnioskowanej i komparatora.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu, który nie uwzględnia istotnych stanów zdrowia (udar mózgu, niewydolność/zawał serca), brak możliwości wystąpienia kilkukrotnego nawrotu aTTP;
- Ograniczona możliwość wnioskowania o skuteczności i efektywności kosztowej w populacji pediatrycznej (12-18 lat)
- Uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia o ograniczonej wartości wnioskowania dla lokalnych warunków epidemiologicznych oraz nieadekwatnie do stanów zdrowia (np. depresja, zdarzenia niepożądane);
- Niska jakość danych literaturowych, m. in. brak szczegółowej charakterystyki publikacji dotyczących analiz ekonomicznych oraz źródeł HSU.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

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

Horyzont czasowy analizy: 2 lata

Scenariusze:

- istniejący: brak finansowania produktu Cabliwi ze środków publicznych oraz stosowanie terapii standardowej opartej na plazmaferezie (PEX) i immunosupresji u wszystkich pacjentów z populacji docelowej. Założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje SoC.
- nowy: finansowanie produktu Cabliwi ze środków publicznych. Produkt Cabliwi miałby być dodany do terapii standardowej, umieszczony w nowej grupie limitowej i udostępniony pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Dla parametrów w największym stopniu wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości (5 wariantów).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej wyznaczono, poprzez kompilację danych NFZ określających liczbę pacjentów hospitalizowanych z kodem rozpoznania M31.1 (należy tu odnotować, że kod ten przypisany jest do szerszego wskazania tj. mikroangiopatii zakrzepowych, w którego obrębie których klasyfikowane jest m.in. aTTP) oraz dostępne dane literaturowe na temat odsetka pacjentów z epizodem TTP wśród pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem M31.1 i odsetka pacjentów z epizodem aTTP i potwierdzoną obecnością inhibitora anty-ADAMTS13 wśród pacjentów z epizodem TTP. Założono również, że wdrożenie wnioskowanego programu lekowego zwiększy świadomość aTTP w Polsce, co skutkować będzie wzrostem wykrywalności tej choroby w kolejnych latach w porównaniu do wykrywalności prognozowanej na podstawie danych NFZ i stanowi założenie konserwatywne. Zwiększone tempo wykrywalności aTTP może przyczynić się w kolejnych latach do zwiększenia liczebności populacji docelowej.

Wariant minimalny oszacowaniu wielkości populacji docelowej oparto na wynikach badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych, natomiast wariant maksymalny oparto o publikację Zheng 2010 (wykorzystano odsetek pacjentów z obecnością inhibitora wśród pacjentów z TTP).

Kategorie kosztowe:

Koszt kaplacyzumabu, koszt podania kaplacyzumabu oraz pozostałe koszty związane z leczeniem pacjentów z populacji docelowej obejmujące: koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania pacjentów, hospitalizacji,

plazmaferez, leczenia immunosupresyjnego, leczenia powikłań długoterminowych w remisji oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■ ■	■ ■

* Wzrost liczebności w stosunku do populacji ze wskazaniem określonym we wniosku wynikający ze wzrostu wykrywalności aTTP

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy z RSS

	1. rok Z RSS / bez RSS	2. rok Z RSS / bez RSS
istniejący		
Koszt KPL	0	0
Koszt podania KPL*	0	0
Pozostałe koszty	4 114 807	5 292 527
Koszt całkowity	4 114 807	5 292 527
nowy		
Koszt KPL	■ / 23 466 022	■ / 40 653 136
Koszt podania KPL*	■ / 0	■ / 0
Pozostałe koszty	■ / 3 835 354	■ / 4 587 531
Koszt całkowity	■ / 27 301 376	■ / 45 240 667
Inkrement		
Koszt KPL	■	■
Koszt podania KPL*	■	■
Pozostałe koszty	■	■
Koszt całkowity	■	■

* koszty podania KPL uwzględnione zostały w hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu aTTP

** koszty związane z leczeniem pacjentów z populacji docelowej obejmujące: koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania pacjentów, hospitalizacji, plazmaferez, leczenia immunosupresyjnego, leczenia powikłań długoterminowych w remisji oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Wyniki z RSS

■

Wyniki bez RSS

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych związany z finansowaniem terapii KPL+SoC w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia RSS wyniesie 23,19 mln zł w 1. roku oraz 39,95 mln zł w 2. roku horyzontu czasowego analizy.

■

■

Podobne zmiany mają miejsce w scenariuszach nieuwzględniających RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W pierwotnej wersji analizy BIA powołano się na Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r., tymczasem na dzień złożenia wniosku dostępne było 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. Wnioskodawca zaktualizował analizy w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskowany lek stanowi terapię dodaną do istniejącej terapii standardowej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wnioskowany lek nie był refundowany w analizowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Dane dotyczące rocznej wielkości dostaw we wniosku wydają się zaniżone. Uwzględniając ryzyko nawrotu, wielkość dostaw powinna wynieść dla 1. roku ok. [redacted], natomiast we [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie wielokierunkowych analiz wrażliwości

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza wpływu na budżet opiera się na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w niniejszej analizie.

Brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności i chorobowości aTTP w Polsce. W związku z tym oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na danych udostępnionych przez NFZ dotyczących hospitalizacji z rozpoznaniem mikroangiopatia zakrzepowa (ICD-10: M31.1). Wnioskowane wskazanie (aTTP) nie posiada kodu w klasyfikacji ICD-10, nie ma więc możliwości bezpośredniego wyodrębnienia z danych NFZ wyłącznie danych odnoszących się do osób z aTTP. Określenia udziału pacjentów z aTTP wśród hospitalizowanych z rozpoznaniem TMA dokonano więc na podstawie danych z publikacji Miesbach 2019. Publikacja ta dotyczy populacji niemieckiej, a jej autorzy raportując dane posługiwali się innym niż aktualnie obowiązującym algorytmem diagnostycznym.

Do oszacowania populacji wnioskodawca wykorzystał również opinie ekspertów (wartości uwzględnione w wariancie minimalnym). Agencja dysponuje jedynie jedną opinią eksperta w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, który szacował populację docelową jedynie dla przedziału wiekowego 12 – 18 lat (do 10 pacjentów/rok), stąd niemożliwe jest porównanie danych wnioskodawcy i danych Agencji.

Problematyczne jest jednoznaczne określenie liczby pacjentów z niepewną diagnozą aTTP, u których preparat Cabliwi może być zastosowany w oczekiwaniu na wynik badania oznaczającego aktywność ADAMTS13 oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 i u których wyniki tych badań nie potwierdzą diagnozy aTTP. W analizie założono zatem brak pacjentów z niepewną diagnozą aTTP, której nie uda się potwierdzić obecnością inhibitora anty-ADAMTS13 lub aktywnością ADAMTS13 <10%, natomiast wpływ przyjętego założenia testowano w ramach analizy wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki oszacowań wnioskodawcy w przypadku refundacji kaplacyzumabu wskazują na wzrost wydatków płatnika, lek ten stanowi terapię dodaną do terapii standardowej.

Bazując na wynikach analizy wrażliwości można prognozować, że największy wzrost szacowanych wydatków inkrementalnych

Istotne jest, że od roku 2014 liczba rozpoznań wg kodu ICD-10 M31.1 rośnie, co może mieć przełożenie na potencjalny wzrost populacji docelowej. Kod ten, co prawda, identyfikuje zakrzepowe mikroangiopatie, a więc rozpoznanie szersze niż wnioskowane, jednak pewien trend wzrostowy jest zauważalny. Należy też zwrócić uwagę, że wprowadzenie programu lekowego może doprowadzić do wzrostu wykrywalności aTTP w Polsce, a co za tym idzie do wzrostu liczby pacjentów kwalifikowanych do programu.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Odpowiedź na pytanie MZ zawarte w zleceniu

MZ zwrócił się do Agencji o udzielenie odpowiedzi na pytanie, czy należałoby włączyć leczenie w czasie oczekiwania na wynik oznaczenia aktywności ADAMTS13?

Wytyczne ISTH 2020 i ERBP/ISTH 2022 wskazują, że lekarze prowadzący, którzy rozważają zastosowanie kaplacyzumabu, powinni rozważyć podanie leku jeszcze przed uzyskaniem wyników aktywności ADAMTS13. Ponadto ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny – prof. Jan Styczyński (Konsultant krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) również jest zdania, że leczenie kaplacyzumabem należy włączyć w czasie oczekiwania na wynik oznaczenia aktywności ADAMTS13.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cablivi (kaplacyzumab) we wskazaniu zgodnym z programem lekowym „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową plamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.07.2024 przy zastosowaniu słów kluczowych caplacizumab, cablivi. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (francuskie: HAS 2019/2021, brytyjskie NICE 2020, niemieckie G-Ba 2019/2021 oraz szkockie SMC 2020) i 3 rekomendacje negatywne (kanadyjskie CADTH 2020a, HAS 2021 oraz australijskie PBAC 2020).

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

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla Cablivi (kaplacyzumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych oraz w populacji młodzieży w wieku 12 lat i więcej o masie ciała co najmniej 40 kg	<u>Rekomendacja pozytywna</u> NICE wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania terapii kaplacyzumabem ze środków publicznych dodanej do PEX oraz immunosupresji Według NICE dodanie do terapii standardowej kaplacyzumabu prowadzi do redukcji czasu do normalizacji liczby płytek krwi, liczby zabiegów PEX oraz czasu hospitalizacji i czasu przebywania na oddziale intensywnej terapii. Kaplacyzumab jest zalecany pod warunkiem, że firma dostarcza kaplacyzumab zgodnie z umową handlową.
SMC 2020	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<u>Rekomendacja pozytywna</u> SMC wydał pozytywną opinie w sprawie finansowania kaplacyzumabu w połączeniu z terapią standardową. Według SMC kaplacyzumab w skrócił czas do normalizacji liczby płytek krwi oraz zmniejszył ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu z samą terapią standardową. Ponadto podano informację o uwzględnieniu poufnego rabatu oferowany przez firmę farmaceutyczną, który poprawia efektywność kosztową kaplacyzumabu.
HAS 2019,	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<u>Rekomendacja pozytywna</u> HAS wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych kaplacyzumabu w terapii epizodu aTTP u dorosłych pacjentów, w skojarzeniu z PEX oraz immunosupresją Ponadto, zwrócono uwagę na wysoką korzyść kliniczną. Lek został przypisany do IV kategorii w skali ASMR.
HAS 2021	w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat i masie ciała powyżej 40 kg z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP) w połączeniu z leczeniem wymianą osocza i lekami immunosupresyjnymi.	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Pozytywna opinia w sprawie refundacji leczenia dorosłych pacjentów z epizodem nabytej plamicy małopłytkowej zakrzepowej (aTTP) w połączeniu z plazmaferezą i immunosupresją. U osób dorosłych w skojarzeniu ze standardową terapią obejmującą wymianę osocza i immunosupresję zaobserwowano poprawę terapeutyczną w porównaniu ze standardowym leczeniem epizodu aTTP. <u>Rekomendacja negatywna</u>


Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Negatywna opinia w sprawie refundacji u młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 40 kg w tym wskazaniu.</p> <p>Biorąc pod uwagę bardzo skąpe dane kliniczne, oparte jedynie na niewielkiej liczbie opublikowanych w literaturze badań przypadków, a także brak rozstrzygających danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej populacji, CABLIWI (kaplacyzumab) nie odgrywa roli w leczeniu nastolatków powyżej 12. roku życia i ważących co najmniej 40 kg.</p>
G-Ba 2019	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Terapia kaplacyzumabem przynosi korzyść kliniczną. Wartość dodana terapii kaplacyzumabem w porównaniu ze standardowym leczeniem (PEX + immunosupresja) nie była oceniana. W przypadku produktów leczniczych, które posiadają status leku sierociego wykazanie przewagi klinicznej wnioskowanej interwencji nad odpowiednim komparatorem nie jest konieczne.</p>
G-Ba 2021	U młodzieży w wieku od 12 do 19 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, u których wystąpił epizod nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (aTTP)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>W przypadku nastolatków chorych na aTTP nie przedstawiono żadnych danych z badań klinicznych pozwalających na ocenę dodatkowych korzyści. Nie zaakceptowano przeniesienia dowodów z badania HERCULES na dorosłych do badanej populacji młodzieży, która ma zostać oceniona zgodnie z oczekiwaniami firmy farmaceutycznej, ponieważ brakuje wyników dotyczących punktów końcowych istotnych dla pacjenta dla badanej populacji młodzieży.</p> <p>Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dotyczących kaplacyzumabu: Wskazuje na niewymierną dodatkową korzyść, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na określenie ilościowe.</p>
CADTH 2020a, CADTH 2023	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Badanie HERCULES nie zostało zaprojektowane w sposób umożliwiający ocenę skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP.</p>
PBAC 2020	Leczenie epizodu aTTP w populacji dorosłych.	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Korzyści kliniczne terapii kaplacyzumabem w trakcie ostrej fazy epizodu aTTP zostały uznane za niewielkie, a długoterminowe korzyści tej terapii są nieznanne ze względu na fakt, że wyniki badania klinicznego nie wykazały istotnej poprawy w odniesieniu do ryzyka uszkodzenia narządów oraz zgonu. Ponadto efektywność kosztowa terapii kaplacyzumabem jest wysoka i niepewna, co spowodowane jest problemami strukturalnymi w modelu ekonomicznym.</p>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Cena zbytu [PLN]	Refundowane wskazanie	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria		W ramach indywidualnej zgody lekarz podejmuje decyzję		
Belgia		Wskazanie objęte refundacją zgodnie z ChPL		
Bułgaria		-		
Chorwacja		Nierefundowany		
Cypr		Nierefundowany		
Czechy		Nierefundowany		
Dania		Nierefundowany		
Estonia		-		
Finlandia		Wskazanie objęte refundacją zgodnie z ChPL		
Francja		Wskazanie objęte refundacją zgodnie z ChPL		
Grecja		Wskazanie objęte refundacją zgodnie z ChPL		
Hiszpania		Wskazanie objęte refundacją zgodnie z ChPL		
Holandia		Wskazanie objęte refundacją zgodnie z ChPL jako terapia uzupełniająca plazmaferezę		
Irlandia		-		
Islandia		-		
Liechtenstein		-		
Litwa		-		
Luksemburg		Wskazanie objęte refundacją zgodnie z ChPL		
Łotwa		-		
Malta		-		
Niemcy		Wskazanie objęte refundacją zgodnie z ChPL		
Norwegia		Nierefundowany		
Portugalia		-		
Rumunia		Wskazanie objęte refundacją u dorosłych pacjentów z aTTP zgodnie z ChPL		
Słowacja		Wskazanie objęte refundacją u dorosłych pacjentów z aTTP zgodnie z ChPL		
Słowenia		-		
Szwajcaria		-		
Szwecja		-		
Węgry		-		
Włochy		Wskazanie objęte refundacją zgodnie z ChPL		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cablivi jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W Rumunii i Słowacji finansowanie Cablivi jest ograniczone do populacji dorosłych pacjentów, a w Austrii decyzję podejmuje lekarz w ramach indywidualnej zgody

 Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leki Cabliwi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową płamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)” w ramach nowej grupy limitowej.

Zgodnie z ChPL Cabliwi lek ten jest zarejestrowany do stosowania leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją.

Problem zdrowotny

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

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

Alternatywne technologie medyczne

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

Agencja nie zgłasza uwag do wyboru komparatora.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie HERCULES

- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie stanowiła I-rzędowy punkt końcowy i zdefiniowano jako normalizację liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$), umożliwiającą zaprzestanie zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni. W grupie KPL+SoC w porównaniu z PLC+SoC odnotowano istotne statystycznie skrócenie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wśród pacjentów leczonych KPL+SoC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie było o 55% wyższe niż w przypadku pacjentów leczonych SoC. Różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,19 dnia (2,69 vs 2,88), tj. 4,56 godziny, nie jest jasne czy taką różnicę można uznać za klinicznie istotną.

Tempo normalizacji liczby płytek krwi było zbliżone pomiędzy ramionami badania do 3. dnia, jednak później w grupie KPL+SoC tempo to było szybsze niż w grupie PLC+SoC.

- Przebieg epizodu aTTP

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

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

12 [6; 64]. U wszystkich pacjentów z ramienia KPL+SoC, u których wystąpił późny nawrót, miało to miejsce po zakończeniu terapii KPL, w trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia. Ponadto u każdego z tych 6 pacjentów poziom aktywności ADAMTS13, po zakończeniu okresu leczenia KPL, był niższy niż 10%, co może wskazywać na utrzymującą się podstawową chorobę immunologiczną.

W grupie KPL+SoC nie odnotowano przypadków aTTP odpornej na terapię, natomiast w grupie PLC+SoC oporność na stosowane leczenie wystąpiła u 3 lub u 5 pacjentów, w zależności od przyjętej definicji oporności na leczenie.

- Zgony

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

- Złożony punkt końcowy

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

- Plazmaferezy

Dodanie KPL do SoC w porównaniu z PLC+SoC wiązało się ze statystycznie istotnym skróceniem liczby dni stosowania PEX oraz objętości przebytych PEX. Średnia liczba dni stosowania PEX była o 3,6 dnia niższa w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, a średnia objętość PEX była o 14,6 litra niższa w grupie KPL+SoC w porównaniu z grupą PLC+SoC.

Prawdopodobnie spowodowane to było faktem, że u 28 pacjentów (38%) w grupie PLC+SoC wystąpił nawrót aTTP, spośród których 26 pacjentów rozpoczęło nowy cykl leczenia w ramach fazy OL, który wymagał także ponownego wdrożenia PEX.

- Hospitalizacje

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

- Czas do normalizacji markerów uszkodzenia narządów

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

Badanie POST-HERCULES (przedłużenie badania HERCULES)

- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi u pacjentów leczonych KPL+SoC wynosiła odpowiednio 7 dni, 5,5 dnia oraz 5 dni odpowiednio dla chorych z 1., 2. i 3. ponownym epizodem aTTP, który miał miejsce w trakcie badania POST-HERCULES. Do czasu rozpoczęcia terapii KPL pacjenci mogli przeżyć maksymalnie 1 zabieg PEX. Dla porównania mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi u pacjentów z 1. ponownym epizodem aTTP, którzy otrzymywali wyłącznie terapię SoC była o 3 dni dłuższa.

- Przebieg epizodu aTTP

Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali terapię KPL+SoC odpowiedzieli na tę terapię. Objawy 1. kolejnego epizodu aTTP ustąpiły (12/13) bądź ustępowały (1/13) u wszystkich leczonych, w tym u 9 chorych leczonych ponownie KPL. Również wszystkie 2. ponowne epizody aTTP zostały opanowane z zastosowaniem KPL (6/6 epizodów).

Zaostrzenie lub nawrót aTTP wystąpił u 15% w grupie KPL+SoC i u 28% w grupie SoC. Wszystkie zdarzenia z wyjątkiem jednego stanowiły nawroty – kolejne epizody aTTP.

- Zgony

Wystąpił 1 zgon związany z aTTP i miał on miejsce w grupie leczonej SoC.

- Złożony punkt końcowy

Częstotliwość wystąpienia złożonego punktu końcowego (wystąpienie zgonu, ponownego epizodu aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego) była niższa w grupie KPL+SoC w porównaniu z grupą SoC, jednak brak jest danych odnośnie do istotności statystycznej różnicy.

- Plazmaferezy

Mediana liczby dni stosowania PEX wynosiła 5 dni u pacjentów leczonych KPL+SoC, zarówno dla 1., 2. jak i 3. ponownego nawrotu. W ramieniu SoC mediana była dłuższa i wynosiła 5,5 dnia (brak danych odnośnie do istotności statystycznej różnicy).

- Hospitalizacje

Mediana liczby dni przebywania w szpitalu pacjentów z grupy KPL+SoC wyniosła 7 dni, natomiast w grupie pacjentów otrzymującej wyłącznie SoC była o 3 dni dłuższa. Mediana liczby dni na oddziale intensywnej terapii wyniosła 3 dni w grupie KPL+SoC i 2 dni w grupie SoC (wyniki dla odpowiednio 3 i 1 pacjenta).

- Jakość życia pacjentów

Ocena jakości życia pacjentów odbywała się co 6 mies. Z każdą wizytą liczba chorych zmniejszała się, stąd wnioski z tych obserwacji należy traktować z ostrożnością.

Do oceny wykorzystano kwestionariusz RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status - Testy służące przeprowadzeniu oceny neuropsychologicznej), SF-36 (Short Form-36 Health Survey - Kwestionariusz do oceny jakości życia, tzw. profil zdrowotny) i HIT-6 (Headache Impact Test-6 - Kwestionariusz do oceny jakości życia, w oparciu o ocenę nasilenia bólu głowy)

W odniesieniu do ogólnego wyniku kwestionariusza RBANS, wśród chorych otrzymujących KPL+SoC obserwowano numeryczną poprawę w porównaniu z grupą kontrolną dla średniej zmiany względem wartości wyjściowej (4,2 pkt. vs 2,1 pkt.). W poszczególnych domenach tego kwestionariusza również wystąpiła poprawa wyników wskazująca na numeryczną przewagę KPL+SoC nad SoC, z wyjątkiem zdolności wzrokowo-przestrzennych. Wyniki jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 wykazały niewielkie zmiany, były stabilne w czasie i nieznacznie różniły się pomiędzy ramionami badania dla różnych domen. W badaniu oceniono także ból głowy w oparciu o kwestionariusz HIT-6, dla którego również wyniki były zbliżone wśród pacjentów leczonych KPL+SoC i SoC.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach przeanalizowanych badań efektywności rzeczywistej terapię kaplacyzumabem otrzymało ponad 2200 pacjentów z epizodem aTTP. Uzyskane wyniki potwierdzały efekty terapeutyczne obserwowane w ramach randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy HERCULES.

Wnioskodawca uwzględnił również w analizie wyniki 11 publikacji zawierających 17 opisów przypadków, spośród których 7 dotyczyło pacjentów z oporną aTTP, w których leczenie KPL rozpoczęto późno.

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

Analiza bezpieczeństwa

Badanie HERCULES

Odnosnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń neurologicznych oraz ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KPL+SoC i PLC+SoC.

W grupie KPL+SoC w porównaniu do SoC odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyka wystąpienia: AE związanych z krwawieniem, SAE ogółem (bez aTTP) i SAE związanych z krwawieniem. W grupie KPL+SoC istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC+SoC było ryzyko wystąpienia szczegółowych zdarzeń niepożądanych obejmujących: krwawienie z dziąseł, ból głowy oraz krwawienie z nosa. Występowanie tych zdarzeń ma związek z mechanizmem działania kaplacyzumabu (wiązanie się cząsteczki KPL z czynnikiem von Willebranda). Wszystkie z wymienionych powyżej szczegółowych zdarzeń niepożądanych ustąpiły, większość z nich bez konieczności interwencji (samoistnie). Stopień ciężkości tych zdarzeń oceniono jako łagodny lub umiarkowany u większości pacjentów.

Najczęściej występujące SAE w grupie KPL+SoC stanowiło krwawienie z nosa, raportowane u 4 pacjentów (6%), natomiast w grupie PLC+SoC najczęściej raportowane SAE stanowiła reakcja anafilaktyczna na transfuzję (3 pacjentów, 4%). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie występowania poszczególnych SAE (szczegółowe wyniki w Tabeli 26 w AK wnioskodawcy). W badaniu nie odnotowano zależności pomiędzy czasem wystąpienia krwawienia, a czasem ekspozycji na KPL.

Badanie POST-HERCULES

Poziom stężenia markerów uszkodzenia narządów raportowano dla wszystkich pacjentów, bez względu na otrzymane leczenie (nie podzielono pacjentów na leczonych KPL+SoC vs wyłącznie SoC). Stąd nie było możliwe przeprowadzenie ekstrakcji, analizy i wnioskowania dla tego punktu końcowego dla KPL; odstąpiono zatem od ekstrakcji tych punktów końcowych.

Profil bezpieczeństwa KPL był spójny także w badaniu POST-HERCULES. Nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa KPL po jego ponownym zastosowaniu, a większość zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniami nie była poważna.

Badanie TITAN

Nie stwierdzono zgonów w grupie KPL+SoC. Stwierdzono 2 zgony w grupie kontrolnej (5%).

W grupie KPL+SoC stwierdzono jedno poważne (ang. major) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe pod postacią zatoru tętnicy płucnej. Natomiast w grupie PLC+SoC odnotowano 2 przypadki ostrego zawału mięśnia sercowego i po jednym przypadku zatoru tętnicy płucnej, zakrzepicy żył głębokich, zakrzepicy żylniej, udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego.

AE związane z leczeniem lub które mogą mieć związek z leczeniem (*related or possibly related to the study drug*) występowały częściej w grupie KPL+SoC niż w grupie PLC+SoC (57% vs 14%, RR 4,23 [1,78; 10,03], NNH=2 [1; 4]). Podobne obserwacje odnotowano w przypadku AE które mogą mieć związek z leczeniem (54% vs 8%, RR 6,70 [2,17; 20,65]; NNH = 2 [1; 3]). Również SAE związane z lekiem (*drug-related*) występowały częściej w grupie kaplacyzumabu (20% vs 0%, RR 15,83 [0,94; 267,28], NNH=5 [2; 16])

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Bezpieczeństwo terapii kaplacyzumabem było spójne z obserwowanym w badaniu klinicznym HERCULES. Najczęściej raportowano łagodne krwawienia, co jest też spójne z mechanizmem działania leku. W badaniach obserwacyjnych nie pojawiły się inne zdarzenia niepożądane nieodnotowane w badaniu rejestracyjnym.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono terapię standardową (SoC) obejmującą leczenie przetoczeniami osocza (PEX, plazmafereza) i leczenie immunosupresyjne (kortykosteroidy). W ocenie analityków Agencji zasadne byłoby dodatkowe uwzględnienie rytuksymabu.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zaproponowano instrumenty podziału ryzyka:

[REDAKCE]
[REDAKCE]
Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS wyniósł [REDAKCE] zł/QALY, wartość ta znajduje się poniżej aktualnego progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN):

- bez RSS – [REDAKCE] zł/opak.
- z RSS – [REDAKCE] zł/opak.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na silne zróżnicowanie wyników względem zakresu wartości określających skuteczność technologii wnioskowanej i komparatora.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu, który nie uwzględnia istotnych stanów zdrowia (udar mózgu, niewydolność/zawał serca), brak możliwości wystąpienia kilkukrotnego nawrotu aTTP;
- Uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia o ograniczonej wartości wnioskowania dla lokalnych warunków epidemiologicznych oraz nieadekwatnie do stanów zdrowia (np. depresja, zdarzenia niepożądane);
- Niska jakość danych literaturowych, m. in. brak szczegółowej charakterystyki publikacji dotyczących analiz ekonomicznych oraz źródeł HSU.

[REDAKCE]
Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki z RSS

[REDAKCE]
Wyniki bez RSS

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych związany z finansowaniem terapii KPL+SoC w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia RSS wyniesie 23,19 mln zł w 1. roku oraz 39,95 mln zł w 2. roku horyzontu czasowego analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną, jaką przynosi terapia kaplacyzumabem w leczeniu epizodu aTTP. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak oceny skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP oraz na niepewność odnośnie do efektywności kosztowej.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przedłożona analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p>W treści analizy ekonomicznej zidentyfikowano fragmenty nieobecne w treści uzgodnionego programu lekowego. Przykładowo, zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia:</p> <p>c) opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) następujący po zakończeniu etapu pierwszego i drugiego:</p> <p>i. u pacjentów, u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13 < 20%,</p> <p>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 $\geq 30\%$ (na podstawie próbki osocza pobranej w trakcie monitorowania trzeciego etapu leczenia), ale nie dłużej, niż przez 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>Natomiast w analizie ekonomicznej wnioskodawcy odpowiednie wartości graniczne aktywności ADAMTS13 wynoszą w obu przypadkach 10% (np. rozdział 3.5.2., str. 44). Proszę o weryfikację wszystkich założeń analizy i danych wejściowych oraz uwzględnienie w CUA poprawnych parametrów wynikających z treści uzgodnionego programu lekowego.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił stanowisko, iż [redacted] i wskazana niezgodność nie prowadzi do wadliwości analiz. [redacted]</p> <p>Ograniczenie nie wpływa na wnioskowanie z AWA (nie zmienia wnioskowania).</p>
<p>Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie opiera się na treści uzgodnionego programu lekowego, stąd niespełnione są wymogi określające m. in. populację docelową (§ 6 Rozporządzenia)</p> <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p>W treści analizy BIA wnioskodawcy zidentyfikowano fragmenty nieobecne w treści uzgodnionego programu lekowego (m. in. kryterium wyłączenia dotyczące kreatyniny – s. 13 BIA). Proszę o weryfikację wszystkich założeń analizy i danych wejściowych oraz uwzględnienie w BIA poprawnych parametrów wynikających z treści uzgodnionego programu lekowego.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wskazał, że [redacted]</p> <p>Tymczasem w przypadku analiz [redacted]</p> <p>Ograniczenie nie wpływa na wnioskowanie z AWA (nie zmienia wnioskowania).</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Peyvandi 2016 (TITAN)** 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.
- Scully 2019 (HERCULES)** Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK, HERCULES Investigators. (2019) Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (HERCULES). *N. Engl. J. Med.* 380(4):335–346.
- Scully 2022 (POST-HERCULES)** 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BSH 2023** Scully M, Raymont R, Clark A, et al. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2023;203(4):546–563. <https://doi.org/10.1111/bjh.19026>
- CADTH 2020a** Canadian Drug Expert Committee Recommendation (FINAL). Caplacizumab, <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0633%20Cablivi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20September%201%2C%202020%20for%20posting.pdf>, dostęp: 09.07.2024 r
- CADTH 2023** <https://www.cadth.ca/caplacizumab-0> dostęp: 09.07.2024 r
- ERBP/ISTH 2022** Eller K, Knoebl P, Bakkaloglu SA, et al. European Renal Best Practice endorsement of guidelines for diagnosis and therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura published by the International Society on Thrombosis and Haemostasis. A European Renal Best Practice (ERBP) endorsement of ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) with some refinements for Europe. *Nephrol Dial Transplant* (2022) 37: 1229–1234 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac034>
- G-BA 2019** Caplacizumab (Cablivi). IQWiG recommendation, https://www.iqwig.de/download/g18-17_caplacizumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf, G-Ba https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-400/2019-05-07_Geltende-Fassung_Caplacizumab_D-387.pdf dostęp: 09.07.2024 r
- G-Ba 2021** https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4653/2021-01-07_AM-RL-XII_Capalcizumab_D-566_EN.pdf
- HAS 2019** Commission de la Transparence. Cablivi, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17389_CABLIVI_PIC_INS_Avis3_CT17389.pdf, dostęp: 09.07.2024 r
- HAS 2019_ang** Commission de la Transparence. Cablivi, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/cablivi_summary_ct17389.pdf, dostęp: 09.07.2024 r
- HAS 2021** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295753/en/cablivi-10-mg-caplacizumab dostęp: 09.07.2024 r
- ISTH 2020** Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2496–2502. <https://doi.org/10.1111/jth.15010>
Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2486–2495. <https://doi.org/10.1111/jth.15006>
- NICE 2020** Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197>, dostęp: 09.07.2024 r.
- 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., <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/caplacizumab-psd-july-2020.pdf>, dostęp: 09.07.2024 r
- SMC 2020** Medicine: caplacizumab (brand name: Cablivi®), <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5387/caplacizumab-cablivi.pdf>, dostęp: 09.07.2024 r

Pozostałe publikacje

- ChPL Lek Cablivi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cablivi (20.03.2024)
- Szczeklik 2018** Rozdz. 1.1.4.1 Zakrzepowa plamica małopłytkowa. W: P Gajewski, red. *Interna Szczeklika* 2018. Kraków: Medycyna Praktyczna 2018; 1879-81
- Rowen 2009** Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is this relationship? *Health and Quality of Life Outcomes.* 2009;7:27
- Mannaoui 2020** Maanaoui M, Maury E, Augusto JF, Halimi JM, Barbet C, et al. P0202 FIRST REAL-LIFE DATA OF PATIENTS TREATED FOR THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA FROM THE FRENCH THROMBOTIC MICROANGIOPATHIES NETWORK. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(S3):P0202
- Han 2015** Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, et al. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology.* 2015;90(8):709-14
- Górska-Kosicka 2017** Górska-Kosicka i in. *Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej.* *Varia Medica* 2017; 1(1):24-30
- Mp.pl** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.19.3.1>. Dostęp: 09.07.2024

13. Załączniki

Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 28.05.2024

#	Kwerenda	Wynik
#10	Search: #5 or #6 Filters: English, Polish, from 2023/9/1 - 2024/5/23 Sort by: Most Recent	37
#7	Search: #5 or #6 Sort by: Most Recent	291
#6	Search: "caplacizumab"[Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	130
#5	Search: caplacizumab[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	279

Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 28.05.2024

#	Kwerenda	Wynik
1	caplacizumab.ab,kf,kw,ti.	475
2	exp caplacizumab/	735
3	1 or 2	767
4	limit 3 to dd=20230901-20240523	49
5	limit 4 to (english or polish)	49

Tabela 52. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane, data wyszukiwania: 28.05.2024

#	Kwerenda	Wynik
#1	(caplacizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2 with Cochrane Library publication date Between Sep 2023 and May 2024	4

Zał. 2. Uzgodniony projekt programu lekowego

Załącznik B.X

LECZENIE PACJENTÓW Z IMMUNOLOGICZNĄ ZAKRZEPOWĄ PLAMICĄ MAŁOPŁYTKOWĄ (ICD-10: M31.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się leczenie epizodów nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej przy użyciu kaplacyzumabu w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją. Do programu kwalifikuje lekarz prowadzący.</p> <p>1. Kryteria włączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 12 lat lub powyżej; 2) masa ciała co najmniej 40 kg; 3) kliniczne objawy epizodu immunologicznej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (iTTP), wymagającego leczenia z zastosowaniem wymiany osocza; 4) liczba płytek $<100 \times 10^9/L$; 5) rozpad czerwonych krwinek stwierdzony na podstawie obecności schistocytów w rozmazie krwi; 6) aktywność ADAMTS13 $<10\%$ oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 (leczenie może być wprowadzone w oczekiwaniu na wyniki badania ADAMTS13 na podstawie oceny stanu klinicznego i innych wyników badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu): <ol style="list-style-type: none"> a) ocena aktywności ADAMTS13 musi być przeprowadzona na podstawie próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, b) 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; 7) wykluczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego; 8) wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości: <ol style="list-style-type: none"> a) kliniczne dowody infekcji jelitowej wywołanej przez <i>E.coli</i>, b) mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, szpiku kostnego lub organu, c) znana lub podejrzana posocznica, d) diagnoza rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, e) przewlekła małopłytkowość immunologiczna; 9) wykluczenie wysokiego ryzyka krwawienia z innych przyczyn niż małopłytkowość; 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Kaplacyzumab wskazany jest do stosowania w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie aktywności ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 2) oznaczenie obecności inhibitora anty-ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 3) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie liczby płytek krwi; 6) morfologia krwi z rozmazem (obecność schistocytów); 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA; 9) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA; 10) test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy). <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w czasie pierwszego etapu leczenia, tj. w okresie stosowania wymiany osocza: <ol style="list-style-type: none"> a) raz dziennie: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem, b) raz w tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), – oznaczenie stężenia kreatyniny, – oznaczenie stężenia haptoglobiny (Hp), – oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 2) w czasie drugiego etapu leczenia, tj. w czasie kolejnych 30 dni leczenia kaplacyzumabem od momentu zakończenia wymiany osocza: <ol style="list-style-type: none"> a) raz w tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie aktywności ADAMTS13, – morfologia krwi z rozmazem,

<p>10) wykluczenie ciąży.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni kaplacyzumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. 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 – np. rytuksymab). 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>c) opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) następujący po zakończeniu etapu pierwszego i drugiego:</p> <p>i. u pacjentów, u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13 < 20%,</p> <p>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 $\geq 30\%$ (na podstawie próbki osocza pobranej w trakcie monitorowania trzeciego etapu leczenia), ale nie dłużej, niż przez 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>2) chorzy, u których pojawi się nawrót iTTP (tj. kolejny epizod iTTP określony zgodnie z kryteriami włączenia) mogą być ponownie kwalifikowani do podawania pełnego cyklu leczenia kaplacyzumabem (ponownie zaczynają leczenie od etapu 1).</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie aktywnego, istotnego klinicznie krwawienia w trakcie terapii kaplacyzumabem;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>4) 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;</p> <p>5) negatywny wynik na obecność inhibitora ADAMTS13 – na podstawie oceny próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z</p>		<ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie aktywności dehydrogenzy mleczanowej (LDH), – oznaczenie stężenia kreatyniny, – oznaczenie stężenia haptoglobiny (Hp), – oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT); <p>3) w czasie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużonego okresu leczenia kaplacyzumabem), tj. po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego:</p> <p>b) raz w tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – oznaczenie aktywności ADAMTS13, – oznaczenie aktywności dehydrogenzy mleczanowej (LDH), – oznaczenie stężenia kreatyniny, – morfologia krwi z rozmazem. <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> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych 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>
--	--	---

<p>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;</p> <p>6) aktywność ADAMTS13 $\geq 30\%$ na podstawie oceny próbki osocza pobranej w trakcie trwania trzeciego, opcjonalnego etapu leczenia;</p> <p>7) ciąża;</p> <p>8) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem;</p> <p>9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>		
---	--	--