



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CAPLACIZUMABUM

INDICAȚIA: Tratamentul adulților care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor

Data depunerii dosarului

09.05.2019

Număr dosar

22973

PUNCTAJ: 65





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Caplacizumabum
- 1.2. DC: Cablivi 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
- 1.3 Cod ATC: B01AX07
- 1.4. Data eliberării APP: 31.08.2018
- 1.5. Deținătorul APP: Ablynx NV-Belgia
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Concentrație	10 mg
Calea de administrare	Prima doza :administrare intravenoasa;dozele ulterioare:administrare subcutanata
Mărimea ambalajului	-1 flac+1 seringă preumpluta cu solv.+1 adaptor +2 tampoane -ambalaj multiplu cu 7x1 flac.+7x1 seringi preumplute cu solv.+7x1 adaptoare+14 (7x2)tampoane - ambalaj multiplu cu 7 kituri (1 flac.+1seringa preumpluta cu solv.+1 adaptor +2 tampoane)

1.8. Preț (lei)

CABLIVI 10 mg 1 flac+1 seringă preumpluta cu solv.+1 adaptor +2 tampoane

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	23462.91 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	23462.91 Lei

CABLIVI 10 mg ambalaj multiplu cu 7x1 flac.+7x1 seringi preumplute cu solv.+7x1 adaptoare+14 (7x2)tampoane;

CABLIVI 10 mg ambalaj multiplu cu 7 kituri (1 flac.+1seringa preumpluta cu solv.+1 adaptor +2 tampoane)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	162643,07 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	23234,72 Lei



1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Cablivi

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Cablivi este indicat pentru tratamentul adulților care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor.	<p>Prima doză</p> <p>Injecție intravenoasă cu caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.</p> <p>Doze ulterioare</p> <p>Administrare subcutanată zilnică de caplacizumab 10 mg după încheierea fiecărei ședințe de plasmafereză, pe toată durata plasmaferezei administrate zilnic, urmată de o injecție subcutanată cu caplacizumab 10 mg administrată zilnic timp de 30 zile după oprirea plasmaferezei efectuate zilnic.</p> <p>Dacă la încheierea acestei perioade există dovezi că boala imunologică nu s-a remis, se recomandă optimizarea tratamentului imunosupresor și continuarea administrării subcutanate zilnice de caplacizumab 10 mg până la remiterea semnelor bolii imunologice preexistente (de exemplu, normalizarea constantă a nivelului activității ADAMTS13 (Proteina de clivaj al Factorului von Willebrand)).</p> <p>În cadrul programului de dezvoltare clinică, caplacizumabul a fost administrat zilnic timp de până la 65 zile. Nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu caplacizumab.</p>	65 zile

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Pentru informații speciale la pacienții cu insuficiență hepatică severă,

Vârstnici: Deși experiența privind utilizarea caplacizumabului la vârstnici este limitată, nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustarea dozei sau precauții speciale la pacienții vârstnici



Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea caplacizumabului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. DECIZIA DE MENȚINERE A STATUTULUI DE MEDICAMENT ORFAN PENTRU CAPLACIZUMABUM ACORDATĂ DE COMITETUL PENTRU PRODUSE MEDICAMENTOASE ORFANE, DIN CADRUL AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI

Statutul de medicament orfan pentru medicamentului cu DCI Caplacizumab a fost acordat companiei ABLYNX NV- BELGIA (EU/3/09/629) de către Comisia Europeană la data de 30 Aprilie 2009, pentru tratamentul purperei trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd).

La momentul acordării statutului de orfan, purpura trombocitopenică trombotică dobândită afecta între 2.2 și 2.9 la 10,000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Aceasta este echivalentul unui număr de 111,000 până la 150,000 de persoane și este sub statutul de orfan, care este de 5 pacienți din 10.000 de locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan. Acest lucru se bazează pe informațiile furnizate de sponsor și pe cunoștințele Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COMP).

La momentul depunerii dosarului, pentru PTTd nu au existat metode satisfăcătoare de tratament. Terapia standard constă în plasmafereză, o procedură care ajută la restabilirea enzimei inactivate din sânge prin înlocuirea plasmei pacientului (partea lichidă a sângelui) cu plasma de la un donator.

S-au furnizat suficiente informații pentru a arăta că acest medicament ar putea avea un beneficiu semnificativ pentru pacienți datorită modului în care se așteaptă ca medicamentul să funcționeze. Aceasta ar putea reduce necesitatea plasmaferezei. Această ipoteză va trebui confirmată în momentul autorizării de punere pe piață, pentru a menține statutul de orfan.

La momentul depunerii cererii de acordarea a statutului de orfan, s-a încheiat un studiu clinic la voluntari sănătoși și mai multe studii clinice au fost planificate.

La momentul depunerii cererii de acordarea a statutului de orfan, acest medicament nu a fost autorizat peste tot în UE pentru PTTd sau desemnat ca medicament orfan în altă parte pentru această indicație.

În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 din 16 decembrie 1999, COMP a adoptat, la 4 martie 2009, un aviz pozitiv prin care recomandă acordarea acestei desemnări.

Avizele privind desemnările medicamentelor orfane se bazează pe următoarele trei criterii:

- i. gravitatea afecțiunii;
- ii. existența unor metode alternative de diagnosticare, prevenire sau tratament;
- iii. fie raritatea stării (care afectează cel mult 5 din 10000 de persoane din UE), fie rentabilitatea insuficientă a investițiilor.



Medicamentele orfane desemnate sunt produse care sunt încă în curs de investigare și sunt considerate a fi desemnate ca fiind orfane pe baza activității potențiale. Un aviz cu desemnare orfană nu este o autorizație de punere pe piață. În consecință, demonstrarea calității, siguranței și eficacității este necesară înainte de acordarea unei autorizații de introducere pe piață pentru un produs.

În 19 iulie 2018, COMP a reevaluat statutul de medicament orfan concluzionând menținerea Cablivi în Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane. (EU/3/09/629).

3. Dovezi clinice (eficacitate și siguranță)

Eficacitatea și siguranța caplacizumab la adulții care manifestă un episod de PTTd au fost stabilite în cadrul a 2 studii clinice randomizate, controlate: studiul de fază 3 ALX0681-C301 „HERCULES”, precum și în studiul de fază II ALX-0681-2.1/10 „TITAN”.

Studiul ALX0681-C301

În cadrul acestui studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, pacienții care au manifestat un episod de PTTd au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra caplacizumab sau placebo, în plus față de plasmafereza efectuată zilnic și tratamentul imunosupresor. În cadrul studiului, pacienților li s-a administrat o singură injecție intravenoasă în bolus cu caplacizumab 10 mg sau placebo înainte de prima ședință de plasmafereză din studiu. Aceasta a fost urmată de injecții subcutanate zilnice cu caplacizumab 10 mg sau placebo după încheierea fiecărei ședințe de plasmafereză, pe durata perioadei în care plasmafereza a fost efectuată zilnic și timp de 30 de zile ulterior. Dacă la încheierea acestei perioade de tratament au existat dovezi de activitate persistentă a bolii preexistente (indicând un risc iminent de recidivă), tratamentul a putut fi prelungit săptămânal, timp de maximum 4 săptămâni, simultan cu optimizarea tratamentului imunosupresor. În cazul apariției recidivei pe parcursul tratamentului cu medicamentul de studiu, pacienții au fost transferați la tratamentul cu caplacizumab în regim deschis. Aceștia au fost tratați din nou, pe durata plasmaferezei zilnice și timp de 30 de zile ulterior. Dacă la încheierea acestei perioade de tratament au existat dovezi de activitate continuă a bolii preexistente, tratamentul în regim deschis cu caplacizumab a putut fi prelungit săptămânal, timp de maximum 4 săptămâni, simultan cu optimizarea tratamentului imunosupresor. Pacienții au fost urmăriți timp de 1 lună după întreruperea tratamentului. În cazul recidivei apărute pe durata perioadei de urmărire (adică după oprirea tratamentului cu toate medicamentele administrate în cadrul studiului), nu s-a reinițiat administrarea medicamentului de studiu, recidiva urmând să fie tratată conform standardului de îngrijire.

În cadrul acestui studiu clinic, au fost randomizați 145 de pacienți care au manifestat un episod de PTTd (72 în grupul cu administrare de caplacizumab și 73 în grupul cu administrare de placebo).



Vârsta pacienților a variat de la 18 la 79 de ani, cu o medie de 46 de ani. Jumătate dintre pacienți manifestaseră primul lor episod de PTTd. Caracteristicile inițiale ale bolii au fost cele tipice PTTd.

Durata mediană a tratamentului cu caplacizumab în perioada administrării dublu-orb a fost de 35 de zile.

Tratamentul cu caplacizumab a determinat o reducere semnificativă statistic a intervalului de timp până la obținerea răspunsului la tratament exprimat ca număr de trombocite ($p < 0,01$).

Pacienții tratați cu caplacizumab au prezentat o probabilitate de 1,55 mai mare de a obține răspunsul exprimat ca număr de trombocite în orice moment, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo.

Tratamentul cu caplacizumab a determinat o reducere cu 74% a elementelor criteriului compus de evaluare, procentajul de pacienți al căror deces a fost corelat cu PTTd (0/72; placebo 3/73), exacerbarea PTTd (3/72; placebo 28/73) sau minimum un eveniment tromboembolic major pe parcursul tratamentului cu medicamentul de studiu (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$).

În grupul cu administrare de caplacizumab nu au existat decese, iar în grupul cu administrare de placebo au existat 3 decese pe parcursul perioadei de tratament cu medicamentul de studiu. Proporția de pacienți cu o recidivă a PTTd (exacerbare sau recădere) pe parcursul întregii perioade a studiului (inclusiv perioada de urmărire, cu durata de 28 de zile, după oprirea tratamentului cu medicament de studiu) a fost cu 67% mai scăzută în grupul de tratament cu caplacizumab (9/72; recădere 6/72), în comparație cu grupul în care s-a administrat placebo (28/73; recădere 0/73) ($p < 0,001$). Niciun pacient tratat cu caplacizumab (0/72) nu a fost refractar la tratament (definit drept absența dublării numărului de trombocite după 4 zile de tratament standard și LDH crescută) în comparație cu trei pacienți la care s-a administrat placebo (3/73). Tratamentul cu caplacizumab a determinat scăderea numărului mediu de zile cu plasmafereză, a volumului de plasmă utilizată, a duratei medii de spitalizare în secția de terapie intensivă, precum și scăderea duratei medii de spitalizare pe parcursul perioadei de tratament cu medicamentul de studiu.

		Placebo	Caplacizumab
Durata de administrare a plasmaferezei (zile)	N Valoarea medie (ES)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Volumul total de plasmă utilizată (litri)	N Valoarea medie (ES)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Durata spitalizării (zile)	N Valoarea medie (ES)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Durata spitalizării în secția de terapie intensivă, exprimată în zile	N Valoarea medie (ES)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: numărul de pacienți evaluați; ES: Eroare standard



În studiile clinice, Cablivi a demonstrat un profil de siguranță gestionabil, în concordanță cu mecanismul său de acțiune. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost epistaxis (sângerare nazală), cefalee și sângerări gingivale.

STUDIUL CLINIC	DESIGN	STATUS	POPULAȚIE
TITAN^{1'-2'}	FAZA II, ORB, DESIGN PARALEL, RANDOMIZAT, CONTROLAT CU PLACEBO	Incheiat	75 Adulți cu un episod acut de PTTd
HERCULE^{3'}	FAZA III, DUBLU ORB, CONTROLAT CU PLACEBO, RANDOMIZAT în PTTd	Incheiat	145 Adulți diagnosticați cu PTTd
HERCULE^{3'} (long-term follow-up)	FAZA III, Pacienții au câte 2 vizite anuale pentru 3 ani consecutivi	In desfășurare Q3 2020	Pacienții care au participat la studiul HERCULES (înrolare opțională)

Foarte important, tratamentul cu Cablivi a dus la:

- O rezoluție mai rapidă a episodului PTTd acut, care a fost demonstrată prin reducerea semnificativă a consumului de plasmă (5,8 vs 9,4 zile) ($p = 0,0001$) și a duratei de ședere în ATI (3,4 vs 9,7 zile) ($p = 0,0098$) și spitalizare (9,9 vs 14,4 zile) ($p = 0,0025$) față de monoterapia cu plasmă și terapia imunosupresoare.
- O proporție semnificativ redusă a pacienților care suferă de exacerbări ale PTTd (4,2% față de 38,4%, $p < 0,0001$)
- Prevenirea bolii refractare (0% față de 4,2%, $p = 0,0572$)
- O tendință de reducere a mortalității: un pacient (1,4%) a decedat în grupul Cablivi® (în timpul perioadei de urmărire fără tratament, considerată a nu avea legătură cu medicamentul de studiu) și trei (4,1%) în tratamentul de plasmaferază și cu imunosupresoare în monoterapie. În studiul TITAN nu au fost raportate decese în grupul Cablivi, în timp ce au fost raportate 2 decese în grupul de tratament cu plasmaferază și terapie imunosupresoare. O analiză integrată a datelor arată că Cablivi reduce semnificativ rata mortalității asociate PTT-ului față de plasmaferază și terapia imunosupresoare în monoterapie ($p = 0,0477$).
- Un impact pozitiv asupra normalizării markerilor de afectare a organelor (lactat dehidrogenază, troponină I cardiacă și creatinină serică).



4. GENERALITATI PRIVIND BOALA PTTd

Purpura trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd) este o boală ultra-rară, amenințătoare de viață, o tulburare autoimună de coagulare a sângelui, care se dezvoltă de obicei la adulții cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani, dar poate debuta (rar) și în copilărie sau adolescență. PTTd este de 2 ori mai frecventă la femei decât la bărbați, iar parcursul său clinic este caracterizat de o tendință recidivantă. Boala se caracterizează prin formarea complexă a cheagurilor în vasele mici de sânge din organism, ceea ce duce la trombocitopenie severă (număr foarte mic de trombocite), anemie hemolitică microangiopatică (distrugerea și scăderea numărului de celule roșii din sânge), ischemie tisulară și disfuncția organelor (implicând frecvent creierul, inima și rinichii), provocând moarte precoce sau complicații pe termen lung, precum: deficit cognitiv, depresie, hipertensiune arterială și o speranță a vieții redusă.

PTTd este cauzată de o deficiență severă a metaloproteazei ADAMTS13 ca urmare a prezenței autoanticorpilor inhibitori. Scăderea activității ADAMTS13 duce la o acumulare a multimerilor factorului von Willebrand care se leagă de trombocite și induc agregarea plachetară. PTTd poate fi acută idiopatică, sau poate apărea ca urmare a tratamentului cu medicamente (contraceptive orale, ticlopidină, ciclosporină, mitomicină C și altele), după transplantul măduvei osoase, sau ca rezultat al LES (lupus eritematos sistemic), sarcină sau infecții¹. Sunt frecvent observate manifestări prodromale nespecifice, urmate de simptome clinice precum: anemie microangiopatică, purpură trombocitopenică, anomalii neurologice, febră.

Scopul crucial al tratamentului în timpul episoadelor acute de PTTd este controlul rapid al trombozei microvasculare, reflectat de un timp rapid de normalizare plachetară, limitând ischemia tisulară care poate provoca disfuncții ale organelor, evenimente ischemice acute, invaliditate pe termen lung și deces.

În prezent nu există tratamente autorizate pentru tratamentul PTTd și, în ciuda plasmaferezei și a imunosupresiei, ce durează zile sau săptămâni până la controlul bolii, pacienții rămân la risc pentru complicații trombotice, recidive și o rată a mortalității de până la 20% , cele mai multe decese aparând în 30 de zile de la diagnostic.

17% dintre pacienți nu răspund la plasmafereza și imunosupresoare, iar în acest grup refractar rata mortalității este de aproximativ 40%.

5. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

Tratamentul standard actual pentru PTTd este plasmafereza și terapia imunosupresoare, care de obicei necesită spitalizare îndelungată. Plasmafereza și terapia imunosupresoare poate dura 2 săptămâni sau mai mult; Tratamentul de lungă durată poate duce la complicații care afectează 24-87% dintre pacienți. 17% dintre pacienți sunt refractari la plasmafereză și tratamentul cu imunosupresoare; Acești pacienți necesită intensificarea terapiei imunosupresive.

Cablivi (caplacizumab) este primul tratament specific aprobat de EMA pentru adulții care se confruntă cu un episod de purpură trombotică trombocitopenică dobândită (PTTd).

Cablivi, nanoorganismele bivalente anti-von-Willebrand (vWF), blochează interacțiunea multimerilor ultralargi WF cu plachete și, prin urmare, limitează aderența plachetară, formarea și acumularea ulterioară a micro-cheagurilor care provoacă trombocitopenie severă, ischemia tisulară și disfuncția organelor în PTTd.



Cablivi este primul medicament care primește aprobarea EMA și primul tratament terapeutic specific pentru tratamentul adulților care suferă de un episod de purpură trombotică trombocitopenică (PTTd), în combinație cu plasmafereza și imunosupresia.

Aprobarea Cablivi în UE se bazează pe un program robust de studii clinice, alcătuit din două studii randomizate, controlate, de Faza II TITAN și de fază III HERCULES, la 220 de pacienți adulți cu PTTd. Aceste studii au demonstrat că Cablivi, reduce semnificativ timpul a normalizarea plachetară, reduce morbiditatea asociată cu PTT prin scăderea semnificativă a riscului de exacerbări a PTT și a utilizării resurselor medicale, comparativ cu plasmafereza și terapia cu imunosupresoare. În plus, a existat o tendință de scădere a mortalității.

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI Caplacizumab cu indicația „Tratamentul adulților care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor, sunt listate în tabelul următor:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referinta	Concluzii raport
HAS	20 Oct 2018	https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2883446/fr/decision-n2018-0170/dc/seesp-du-10-octobre-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-absence-d-impact-significatif-du-produit-cablivi-caplacizumab-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie	Avand in vedere impactul bugetar limitat, HAS a decis in data de 10 octombrie 2018, sa nu efectueze evaluarea medico economica. A medicamentului Cablivi.
NICE	Nu a fost publicat raportul, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10361		
SMC	Nu a fost publicat raportul.		
G-BA	22-Mar-2019	https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3726/2019-03-22_AM-RL-XII_Caplacizumab_D-387.pdf	Accesibil doar in limba germana Beneficiul aditional al medicamentelor orfane este considerat dovedit prin emiterea autorizatiei de punere pe piata de catre EMA in baza celor 2 studii TITAN si HERCULES. Decizia de compensare a fost adoptata si publicata in 22 martie 2019
IQWiG	02 Ian	https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-	Raportul a fost publicat in 02.01.2019. In conformitate cu

	2019	economic/g18-17-caplacizumab-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.10611.html	prevederile Art 35a (para. 1, alin11) din Social Code Book V, beneficiul aditional al medicamentelor orfane este considerat dovedit prin emiterea autorizatiei de punere pe piata de catre EMA.Pentru raportul Caplacizumab IQWiG a evaluat doar informatiile referitoare la numarul de pacienti si costurile tratamentului. Dupa evaluarea IQWiG , G-BA aproba beneficiul aditional al produsului.
--	------	--	---

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul caplacizumab este rambursat în 3 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Danemarca și Germania.

7. PUNCTAJ

<i>Criterii de evaluare</i>	Nr. puncte
<i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune.</i>	55
<i>Statutul de compensare al medicamentului cu DCI caplacizumab în statele membre ale UE – 3 țări</i>	10
Total Punctaj	65

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI caplacizumab întrunește**, pentru indicația „ **tratamentul adulților care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor,**”, punctajul de admitere **condiționată** în *Lista care cuprinde*



denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI caplacizumab cu indicația „tratamentul adulților care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor”.

Finalizat la data de: 16.12.2019



Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

