



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CAPLACIZUMABUM

**INDICAȚIE:** *pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de minim 40 kg, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor*

Data depunerii dosarului

20.09.2023

Numărul dosarului

29184

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional**



## 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: Ianuarie 2018

1.5. Deținătorul de APP: Ablynx NV, Belgia

1.6. Tip DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului: pulbere + solvent pentru soluție injectabilă, 10 mg/ml, calee administrare, 1 flac + 1 seringă preumplută cu solv. + 1 adaptor + 2 tampoane (4 ani)

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>pulbere + solvent pentru soluție injectabilă</b>
<b>Concentrație</b>	10 mg
<b>Calea de administrare</b>	Prima doza :administrare intravenoasa; dozele ulterioare:administrare subcutanata
<b>Mărimea ambalajului</b>	1 flac + 1 seringă preumplută cu solv. + 1 adaptor + 2 tampoane (4 ani)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023, pentru Cablivi:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>18437,88 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>18437,88 lei</b>

1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Cablivi <sup>(1)</sup>

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Cablivi este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de minim 40 kg, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor.	<b>Prima doză</b> Injecție intravenoasă cu caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză. <b>Doze ulterioare</b> 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.	Dacă la încheierea perioadei de 30 zile de tratament, 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)). În cadrul programului de dezvoltare clinică, caplacizumab a fost administrat zilnic timp de până la 71 zile consecutiv. Sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu caplacizumab



#### 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.

##### **Vârstnici**

Deși experiența privind utilizarea caplacizumab 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 caplacizumab la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Dozele de Cablivi la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de minim 40 kg este aceeași ca și la adulți (vezi pct. 5.2). Nu se poate face nicio recomandare privind dozele de Cablivi la copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 40 kg.

#### 1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare*, medicamentul cu DCI CAPLACIZUMABUM este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în **P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.27: Boli rare - medicamente incluse condiționat**, poziția 4, notat cu semnul „\*\*Ω”, adnotări corespunzătoare medicamentelor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, în baza încheierii contractelor cost-volum<sup>(2)</sup>.

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, actualizat, se regăsește *Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 62, cod (B01AX07): DCI CAPLACIZUMABUM*<sup>(3)</sup>.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 62, cod (B01AX07): DCI CAPLACIZUMABUM**

##### **I. Indicație:**

*Tratamentul adulților, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asocieră cu plasmafereză și tratament imunosupresor.*

##### **II. Criterii de includere:**

*Purpura trombocitopenică trombotică dobândită (pTTD) este o boală autoimună hematologică rară sau microangiopatie trombotică caracterizată prin: trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și disfuncție multiplă de organ.*



Afectând de obicei adulții (în 91% din cazuri), cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani, în special sexul feminin (de 2,5 - 3,5 ori mai frecvent decât în cazul sexului masculin) și are o incidență de 2 - 4 cazuri/1 milion de locuitori.

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o afecțiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă clinică:

- Trombocitopenie, epistaxis, vânătăi, petesii, gingivoragii, hemoptizii, sângerări gastrointestinale;
  - Anemie hemolitică microangiopatică;
  - Afectare neurologică: pareza, afazie, disartrie, tulburări vizuale însoțite de hemoragii retiniene, AVC, convulsii, coma;
  - Afectare renală (mai ales, în sindromul hemolitic uremic) cu hematurie, proteinurie, creșterea ureei și creatininei;
  - Febră variabilă (> 37,5 grade C), paloare, astenie, artralгии, mialgii.
- pTTD este cauzată de o deficiență severă a metaloprotezei ADAMTS 13 ca urmare a prezentei autoanticorpilor inhibitori. Scăderea activității ADAMTS 13 duce la o acumulare a multimerilor Factorului von Willebrand care se leagă de trombocite și induce agregare plachetară.

Apariția pTTD poate fi asociată cu o serie de factori cu posibil rol cauzal, precum:

- boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic),
- sarcina (în trimestrul III) și utilizarea de estrogeni,
- neoplasme,
- infecții (HIV/SIDA, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli),
- medicamente (Chinină, Ticlopidin, Ciclosporină, Clopidogrel),
- transplant de celule stem,
- operații pe cord,
- forme familiale.

Diagnosticul de pTTD poate fi confirmat în cazul în care activitatea ADAMTS 13 < 10% și sunt prezenți anticorpii anti-ADAMTS 13 la testele de laborator (testare ADAMTS 13 cantitative sau semi-cantitativă).

Deoarece accesul la testarea ADAMTS 13 este limitativ și pTTD este considerată o urgență medicală, nu este recomandat să se aștepte rezultatele ADAMTS 13, ci se recomandă începerea tratamentului pe baza semnelor și simptomelor clinice.

### **III. Tratament:**

Doze:

Prima doză

Injectie intravenoasă cu Caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.

Doze ulterioare



*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.*

*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, 3 normalizarea constantă a nivelului activității ADAMTS13 (Proteina de clivaj al Factorului von Willebrand)).*

*Nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu caplacizumab.*

*Doză omisă*

*În cazul în care este omisă o doză de cablacizumab, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore.*

*Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul la care doza ar fi trebuit administrată, doza omisă NU trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform schemei uzuale de administrare.*

#### **IV. Monitorizarea tratamentului:**

*Insuficiență renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.*

*Insuficiență hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.*

*Vârstnici*

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

*Mod de administrare*

*Prima doză de caplacizumab trebuie administrată sub forma unei injecții intravenoase. Dozele ulterioare trebuie administrate prin injecție subcutanată în zona abdominală.*

*Trebuie evitate injecțiile în zona peri-ombilicală, iar injecțiile consecutive nu trebuie administrate în același cadran abdominal.*

*Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc sunt în măsură să administreze injectabil medicamentul după instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției subcutanate.*

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

*Hemoragie activă semnificativă clinic*

*Tratamentul cu caplacizumab trebuie întrerupt în cazul hemoragiei active semnificative clinic.*

*Dacă este cazul, pentru a corecta hemostaza trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand. Tratamentul cu caplacizumab trebuie reinițiat numai la recomandarea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu microangiopatie trombotică.*



#### *Risc crescut de hemoragie*

*Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, inițierea sau continuarea tratamentului cu anticoagulante orale sau cu heparină în doză crescută necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.*

*Deși în studiile clinice nu s-a observat un risc crescut de hemoragie, tratamentul concomitent cu agenți antiplachetari și/sau a heparinei cu*

*Greutate moleculară mică (LMWH) necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.*

*La pacienții cu coagulopatii*

*Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, utilizarea caplacizumab la pacienții cu Coagulopatie preexistentă (de exemplu hemofilie, deficite ale altor factori de coagulare) va fi însoțită de monitorizarea clinică atentă.*

*La pacienții care vor fi supuși intervențiilor chirurgicale*

*În cazul în care un pacient va fi supus unei intervenții chirurgicale electivă sau unei proceduri stomatologice, pacientul trebuie sfătuit să informeze medicul sau medicul stomatolog că utilizează caplacizumab, iar tratamentul trebuie oprit cu minimum 7 zile înainte de intervenția planificată. De asemenea, pacientul trebuie să informeze medicul care supraveghează tratamentul cu caplacizumab în ceea ce privește procedura planificată.*

*Dacă este necesară efectuarea intervenției chirurgicale în regim de urgență, trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand pentru a corecta hemostaza.*

*Insuficiență hepatică severă*

*La pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică severă nu s-au efectuat studii validate cu caplacizumab și nu sunt disponibile date privind utilizarea caplacizumab la aceste grupe de pacienți.*

*Utilizarea caplacizumab la această grupă de pacienți necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.*

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

*Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbato 80).*

#### **VII. Prescriptori:**

*Medicii din specialitatea hematologie din unitățile de specialitate prin care se derulează programul.*

## **2. PRECIZARI DETM**

Reprezentantul deținătorului de autorizație de punere pe piață Ablynx NV – BELGIA, respectiv Sanofi România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adăugarea unui segment/grup populațional nou pentru DCI Caplacizumab (Cablivi 10 mg), conform criteriilor incluse în Ordinul MS Nr. 861/2014, Anexa 11, Tabelul nr. 1 (segmentul populațional nou: "adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de minim 40 kg ") <sup>(4)</sup>.



În data de 11.06.2020, pe site-ul European Medicines Agency a fost publicată Decizia nr. C(2020)3963 (final) de modificare a autorizației de comercializare acordată prin Decizia C(2018)5867(final) pentru „Cablivi - caplacizumab”, medicament orfan de uz uman, decizie prin care a fost adăugat în cadrul indicației terapeutice un grup populațional nou, respectiv adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de minim 40 kg, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor.

Este de menționat faptul ca la dosarul de evaluare, Sanofi Romania SRL, reprezentant al deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul CABLIVI (DCI Caplacizumabum) a atasat un document prin care își exprimă intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, pentru indicația propusă pentru evaluare *”tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de minim 40 kg, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor”*.

### **3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE**

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1. la OMS 861/2014<sup>(4)</sup>.

#### **3.1. Creare adresabilitate pacienți**

Adăugarea unui nou segment populațional pentru DCI Caplacizumab (Cablivi 10 mg) constituit din **”adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de minim 40 kg ”**, la indicațiile deja compensate răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent.

În prezent, medicamentul cu DCI Caplacizumabum se regăsește în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate și poate fi prescris pacienților din România conform indicației pentru care a fost evaluat, mai precis *”Cablivi este indicat pentru tratamentul adulților care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor”*.

Actualizarea indicației pentru DCI Caplacizumab (Cablivi 10 mg) a fost efectuată pe baza datelor cumulate din studiile clinice efectuate la adulți și pe baza cărora a fost dezvoltat un model populațional de farmacocinetică și farmacodinamie (FC/FD) care descrie interacțiunea dintre caplacizumab și antigenul factorului von Willebrand (vWF:Ag), în cadrul unor populații diferite de adulți, după administrarea intravenoasă



și subcutanată a caplacizumab în doze cu valori diferite. La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 18 ani, au fost efectuate simulări pe baza acestui model de FC/FD, care prezice că expunerea și supresia vWF: Ag ar trebui să fie similare celor observate în cazul adulților, atunci când doza de 10 mg/zi este utilizată la copii și adolescenți cu o greutate corporală  $\geq 40$  kg, iar doza de 5 mg/zi este utilizată la copii și adolescenți cu o greutate corporală  $< 40$  kg.

### 3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, DCI Caplacizumab (Cablivi 10 mg) este menționat în *Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, inclus în sublista C, la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P6: *Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.27: Boli rare - medicamente incluse condiționat.*

### 3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI CAPLACIZUMABUM este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 18 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Cehia, Cipru, Croatia, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria și Marea Britanie.

## 4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI **CAPLACIZUMABUM** cu indicația „*pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de minim 40 kg, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombocită dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză și tratament imunosupresor*” întrunește criteriile de **adăugare** 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.*





## 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a **DCI CAPLACIZUMABUM**, conform RCP.

### **Bibliografie:**

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP CABLIVI. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230417158753/anx\\_158753\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230417158753/anx_158753_ro.pdf), accesat oct. 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate,, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora,, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. ORDIN Nr. 861\*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac,, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020;
5. Comisia Europeană, Decizie de punere în aplicare a comisiei C(2020)3963/09.06.2020 accesat octombrie 2023 [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200609148284/dec\\_148284\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200609148284/dec_148284_ro.pdf);

Raport finalizat la data de : 15.11.2023

**Coordonator**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**