

# **Caplacizumab per al tractament dels episodis de púrpura trombocitopènica trombòtica adquirida**

## **Servei Català de la Salut**

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

18 de Novembre del 2021

**Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallo, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Experts clínics externs: David Valcárcel (Unitat d'Hematologia Intensiva i Teràpia Cel·lular. Hospital Universitari Vall d'Hebron), Xavier Solanich (Servei de Medicina Interna de l'Hospital de Bellvitge) i Joan Cid (Servei d'hemoteràpia i Hemostàsia, ICMHO. Hospital Clínic de Barcelona).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Divisió Econòmica del Medicament del CatSalut: Enric Lizano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital Sant Joan de Déu: Amèrica Carrasco.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Caplacizumab per al tractament dels episodis de púrpura trombocitopènica trombòtica adquirida: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Paraules clau: caplacizumab, púrpura trombocitopènica trombòtica adquirida, malaltia minoritària.

**Alguns drets reservats**

©2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

**Edita:**

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

**Índex**

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia .....	6
3. Àrea descriptiva del medicament .....	7
3.1. Utilització en poblacions especials .....	8
3.2. Dades farmacocinètiques .....	8
4. Evidència disponible .....	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
5.2. Variables utilitzades als assaigs .....	11
5.3. Característiques dels pacients inclosos.....	12
5.4. Resultats .....	14
6. Avaluació de la seguretat.....	16
6.1. Esdeveniments adversos .....	16
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	19
6.3. Pla de gestió de riscos .....	20
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	20
8. Àrea econòmica .....	25
8.1. Cost del tractament .....	25
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	25
9. Annex 1. Avaluació de fonts secundàries.....	27
10. Annex 2. Avaluacions d'altres organismes .....	30
Bibliografia .....	31

## 1. Punts clau

- Caplacizumab està indicat per al tractament d'adults i adolescents a partir de 12 anys que pesin almenys 40 kg i que presentin un episodi de púrpura trombocitopènica trombòtica adquirida (PTTa), juntament amb el recanvi plasmàtic (RP) i el tractament immunosupressor. Està finançat en els pacients que tenen una resposta insuficient al tractament habitual o experimenten recurrències.
- Caplacizumab és un nanoanticòs bivalent humanitzat dirigit contra el domini A1 del factor de Von Willebrand (FvW) que impedeix la unió d'aquest amb les plaquetes. S'administra per via parenteral, un cop al dia mentre tingui lloc el tractament amb RP i durant els 30 dies després de suspendre l'RP.
- L'eficàcia i seguretat de caplacizumab es basa en l'estudi de fase III (HERCULES), aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo, en pacients adults amb diagnòstic clínic de PTTa que requerien iniciar el tractament amb RP diari. Es testava l'addició de caplacizumab al tractament estàndard amb RP i immunosupressió.
- Caplacizumab va demostrar una reducció estadísticament significativa en el temps fins a la normalització del recompte de plaquetes i la posterior retirada de l'RP (mediana de 2,69 dies per al braç caplacizumab respecte a 2,88 dies per al braç placebo. HR 1,55 [IC 95% 1,095-2,195],  $p = 0,0099$ ). També va mostrar una reducció estadísticament significativa en la variable combinada de morts per PTT, recurrència de PTT o esdeveniments trombòtics majors respecte a placebo.
- El nombre de recurrències va ser menor per al braç de caplacizumab, però les recaigudes van ser més freqüents en el braç actiu. En tots els casos de recaiguda, l'activitat de l'enzim ADAMTS13 era  $< 10\%$  en els 10 dies posteriors a la fi del tractament amb caplacizumab. El nombre de casos refractaris va ser baix en els dos braços.
- Respecte a la seguretat, destaca l'augment de risc de sagnat des de lleu a moderat en mucoses i pell. Aquest esdeveniment advers és consistent amb el mecanisme d'acció del fàrmac. Els esdeveniments adversos (EA) més freqüents relacionats amb el sagnat van ser l'epistaxi i l'hemorràgia gingival, i va ser el primer l'EAG greu més freqüent.
- Manquen dades de seguretat i eficàcia a llarg termini i en relació amb l'administració repetida. Es considera que donat el curs clínic de la malaltia, aquesta informació és rellevant i així s'ha establert en el Pla de gestió de riscos amb els requeriments d'activitats de farmacovigilància addicionals.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

La púrpura trombocitopènica trombòtica (PTT) és una microangiopatia trombòtica (MAT) causada per una reducció greu de l'activitat de l'enzim ADAMTS13. En presència de cations de calci i zinc, l'ADAMTS13 escindeix els multímers d'alt pes molecular del factor de Von Willebrand (FvW), els quals tenen una alta afinitat per les plaquetes, i provoca l'alliberació d'aquest factor al plasma. La PTT és una malaltia minoritària que pot ser congènita o adquirida (autoimmunitària). En la PTT adquirida (PTTa), la deficient activitat de l'ADAMTS13 (inferior al 5-10%) és deguda a la presència d'anticossos (principalment IgG). El dèficit d'ADAMTS13 genera un augment de l'adhesió plaquetària i, en conseqüència, provoca la formació de microtrombes en la circulació, la trombocitopènia greu, l'anèmia hemolítica deguda al flux turbulent, la isquèmia tissular i la disfunció orgànica que pot afectar especialment el cervell, el cor o els ronyons, i provocar un ictus o altres complicacions neurològiques, infart de miocardi o mort prematura.(1-3)

La incidència de la PTTa és de 4-6 casos/1.000.000/any. Un article recent mostra una incidència a Espanya de 2,67 nous casos /1.000.000/any i una prevalença de 21,44 casos per milió d'habitants. Té un pic de màxima incidència a la quarta dècada de vida, amb un predomini en dones i en pacients de raça negra. Ocasionalment, s'associa a d'altres trastorns autoimmunitaris. De forma menys freqüent, també es pot presentar en la població pediàtrica.(1) Els anticossos poden aparèixer sense causa desencadenant o degut a factors precipitants (connectivopaties, càncer, gestació i alguns fàrmacs). En un 20 -25% dels pacients amb PTT, però, els anticossos no es poden detectar.(2,4-6)

Els signes i símptomes inicials són deguts a la formació de trombes a la microcirculació que es manifesten amb la presència de trombocitopènia greu ( $< 30 \times 10^9$  plaquetes), anèmia hemolítica microangiopàtica (AHM, caracteritzada per la presència d'esquistòcits en les mostres de sang), fatiga, dispnea, petèquies o altres sagnats. El pacient també pot presentar símptomes més inespecífics, com mareig, dolor abdominal, hematomes de fàcil aparició, nàusees o vòmits. En general, les manifestacions neurològiques són focals, fluctuants i recurrents, i es troben en el 60% dels pacients al diagnòstic. Poden incloure des de cefalea lleu fins a manifestacions més greus, com alteració del nivell i curs de la consciència, crisis comicials, dèficits motors i sensitius, entre d'altres. La insuficiència renal té una freqüència variable i sol ser lleu. El fracàs renal agut és estrany, tot i que s'ha descrit en el 27% dels pacients. L'afectació cardíaca sol estar infradiagnosticada i és una causa freqüent de mort. La isquèmia intestinal es pot manifestar inicialment, com dolor abdominal, nàusees i vòmits. Tot i la trombocitopènia greu, les hemorràgies importants són poc freqüents. Una part considerable dels pacients supervivents presenten afectació de la qualitat de vida, amb depressió, trastorns d'ansietat i dèficits neurocognitius.(2,3,6,7)

El curs clínic es caracteritza per episodis aguts, amb tendència a la recurrència en el 10-84% dels casos, aproximadament. La recurrència sol ocórrer en els 1-2 primers anys, però també hi ha casos descrits 30 anys després de l'episodi inicial. Durant la infantesa, el curs clínic és similar al dels adults.(1,2,8,9) Es considera una emergència mèdica ja que, si no es tracta, pot provocar la mort en menys de 24 hores en el 90% dels pacients, degut principalment a episodis isquèmics cardiovasculars i cerebrals.(1,3) Amb el tractament actual, els episodis s'han associat a una mortalitat aguda de fins al 10-20%. La majoria de morts tenen lloc en els 30 dies posteriors al diagnòstic i la mediana de temps fins a la mort és de 9 dies. La refractarietat al tractament (manca de la millora en la trombocitopènia després de 7 dies de tractament, o fallida en el duplicat del recompte de plaquetes després de 4 dies de tractament amb elevació de la lactat-deshidrogenasa [LDH]), és un signe de mal pronòstic, té una incidència aproximadament del 17% i s'associa a una mortalitat del 42%.(5,8)

La presència d'AHM i trombocitopènia greu, amb símptomes o sense d'afectació dels òrgans i sense cap altra condició clínica aparent, ha de fer sospitar de PTTa.(3) El diagnòstic diferencial es basa en la

baixa activitat de l'ADAMTS13 i la presència d'anticossos.(1) Tanmateix, aquests tests solen trigar, i donada la gravetat del quadre clínic, es recomana no esperar als resultats per indicar el tractament. Es disposa d'escalas de risc preclínic per establir la probabilitat que un pacient tingui un dèficit greu d'ADAMTS13, que caldria confirmar posteriorment amb els resultats del test. En general, una activitat enzimàtica < 10% confirma el diagnòstic de PTT, tot i que també s'ha identificat en altres condicions amb AHM i trombocitopènia diferents a les MAT (sèpsia o càncer sistèmic). La majoria de pacients hospitalitzats presenten activitat enzimàtica del 10-60%.(3,7)

## 2.2. Tractament de la malaltia

Les MAT són una urgència vital que requereixen de diagnòstic ràpid i tractament adequat. Atesa la dificultat per establir el diagnòstic de PTTa en les primeres hores, es recomana l'abordatge com una síndrome d'AHM i trombocitopènia (AHMT), ja que el retard en l'administració del tractament afavoreix l'aparició de les complicacions de la microangiopatia que sovint són irreversibles. Davant la sospita clinicobiològica d'una síndrome d'AHMT, el tractament estàndard és el recanvi plasmàtic (RP), que es recomana iniciar preferiblement abans de 4-8 h des del diagnòstic. L'RP permet eliminar els anticossos dirigits contra l'ADAMTS13 i els multímers d'alt pes molecular del FvW. La solució de reposició permet aportar l'enzim deficitari. L'administració de l'RP es fa de forma diària fins a normalitzar els paràmetres d'hemòlisi i aconseguir xifres de recompte de plaquetes > 150 x 10<sup>9</sup> /L durant dos dies consecutius. Això, juntament amb la normalització de l'LDH i la recuperació clínic es considera resposta completa. Es considera remissió completa la normalització del recompte de plaquetes durant 30 dies després de finalitzar l'RP. Malgrat que es considera una pràctica segura, l'RP s'ha associat a complicacions majors relacionades amb l'accés venós central o relacionades amb el plasma (reaccions al·lèrgiques, alcalosi, depleció de volum, infeccions, etc.).(2,6,8,10,11)

En cas que s'hagués de produir un retard en l'administració de l'RP, es podria valorar l'administració de plasma fins a l'administració de l'RP. Es recomana extreure'n una mostra per determinar l'activitat d'ADAMTS13 prèviament a l'inici del tractament amb RP o plasma.(11)

Fins recentment, no hi havia cap fàrmac autoritzat per al tractament de la PTT. Tanmateix, el maneig de la PTTa també inclou l'ús fora de fitxa tècnica de fàrmacs immunosupressors, per tal de suprimir la producció d'anticossos anti-ADAMTS13. L'ús de corticoides s'associa a un requeriment menor d'RP per aconseguir la remissió i, com a conseqüència, a una menor morbiditat associada a l'RP.(5,11) S'utilitzen en combinació amb l'RP i se solen mantenir 1-2 setmanes després de finalitzar aquest. També s'ha estès l'ús fora d'indicació de rituximab, el qual s'ha associat a un menor risc de recaigudes (recurrència de PTT que té lloc més enllà dels 30 dies després de finalitzar l'RP) i una resposta més ràpida sense augmentar el risc d'infeccions.(2,8,10) El principal inconvenient de rituximab és el temps d'inici d'acció: 3-7 dies per provocar la depleció dels limfòcits B, i major temps per restaurar els nivells de l'ADAMTS13. Rituximab s'usava en casos refractaris i en recaigudes, tot i que més recentment alguns autors proposen també el seu ús en els episodis inicials. De la mateixa manera, també es proposa el tractament amb rituximab en cas de remissió, però amb activitat d'ADAMTS13 encara baixa. Altres immunosupressors utilitzats en pacients refractaris són la vincristina, l'azatioprina, el bortezomib o la ciclofosfamida, entre d'altres. També s'ha proposat l'ús de N-acetilcisteïna i l'esplenectomia.(2,4,7,8,12)

La durada del tractament amb RP i immunosupressors es basa en un estret monitoratge clínic i del recompte de plaquetes. L'èxit del tractament es basa a aconseguir unes xifres de plaquetes > 150 x 10<sup>9</sup>/L durant 48 h seguides. Aquest fet se sol acompanyar d'una normalització, almenys parcial, dels nivells de l'enzim ADAMTS13. Els nivells d'activitat d'ADAMTS13 durant l'episodi agut poden ajudar a determinar la intensitat o durada de l'RP, així com la dosi i el tipus d'immunosupressor. Disposar dels nivells de l'activitat de l'enzim permet ajustar el tractament i evitar el risc de recidives.(8)

El major coneixement de la malaltia i el seu maneig, així com l'ús més estès de la determinació de l'activitat de l'ADAMTS13 ha suggerit, en documents de consens, la modificació de les definicions dels resultats clínics de la TTPa.(7,13,14)

Recentment, s'ha comercialitzat caplacizumab, un nanoanticòs humanitzat dirigit contra el domini A1 del FvW i que impedeix la interacció d'aquest amb les plaquetes. Està indicat per al tractament de la PTTa juntament amb RP i immunosupressió. És el primer fàrmac autoritzat per al tractament de la PTTa.

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de caplacizumab (Cablivi®)

Principi actiu	Caplacizumab
Nom comercial	Cablivi®
Laboratori	ABLYNX NV
Presentacions	Caplacizumab 10 mg, pols i dissolvent per a solució injectable, vial amb pols + xeringa precarregada amb dissolvent + "pack" d'administració
Excipients de declaració obligatòria	Citrat de sodi, sacarosa
Codi ATC	B01AX07
Procediment d'autorització	Procediment centralitzat
Condicions de dispensació	Medicament d'ús hospitalari
Informació de registre	Medicament orfe
Indicació avaluada i data d'autorització	<u>EMA: 30/08/2018</u> : tractament d'adults que presenten un episodi de PTTa, juntament amb el recanvi plasmàtic i immunosupressió. <u>30/04/2020</u> : ampliació de la indicació per incloure adolescents de 12 anys o més que pesin almenys 40 kg.  <u>FDA: 06/02/2019</u> : tractament de pacients adults amb PTTa, en combinació amb recanvi plasmàtic i teràpia immunosupressora.
Situació de finançament	01/07/2021: finançat per al tractament d'adults i adolescents a partir de 12 anys que pesin almenys 40 kg i que presenten un episodi de púrpura trombocitopènica trombòtica adquirida (PTTa), juntament amb el recanvi plasmàtic i immunosupressió <u>que tenen una resposta insuficient al tractament habitual o que experimenten recurrències.</u>
Mecanisme d'acció	Nanoanticòs bivalent humanitzat que consta de 2 subunitats idèntiques humanitzades (PMP12A2hum1), que actua sobre el domini A1 del FvW i que inhibeix la interacció entre el FvW i les plaquetes. Impedeix l'adhesió plaquetària mediada pels multímers d'alt pes molecular del FvW, la qual cosa és característic d'una PTTa. També afecta la disposició del FvW, la qual cosa provoca reduccions transitòries dels nivells totals de l'antigen del FvW i la reducció simultània dels nivells del factor VIII:C durant el tractament.
Posologia i forma d'administració	<u>Primera dosi</u> : injecció endovenosa de 10 mg abans de la sessió d'RP.  <u>Dosis posteriors</u> : injecció subcutània de 10 mg després de completar cada sessió d'RP mentre tingui lloc l'RP diari, seguit d'una injecció subcutània diària de 10 mg durant els 30 dies després de suspendre l'RP.  Si, posteriorment, s'identifiqués malaltia immunològica no resolta, es recomana optimitzar la pauta immunosupressora i mantenir el tractament diari de 10 mg de caplacizumab fins a resoldre els signes de malaltia immunològica subjacent.  En el programa de desenvolupament clínic s'ha administrat diàriament caplacizumab durant un màxim de 65 dies. No es disposa de dades en relació amb el retractament amb caplacizumab.
FvW: factor de Von Willebrand; PTTa: púrpura trombocitopènica trombòtica adquirida; RP: recanvi plasmàtic.	

### 3.1. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Principi actiu	Caplacizumab
<b>Pacients d'edat avançada</b>	La informació és limitada, però no hi ha evidència que suggereixi la necessitat d'ajustar la dosi o prendre precaucions especials en pacients d'edat avançada.
<b>Pediatria</b>	No s'ha establert la seguretat ni l'eficàcia de caplacizumab en població pediàtrica. No es poden fer recomanacions sobre la posologia en pacients amb pes < 40 kg de pes.
<b>Insuficiència renal</b>	No es requereix ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal.
<b>Insuficiència hepàtica</b>	No es requereix ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica. No s'ha estudiat caplacizumab en pacients amb insuficiència hepàtica aguda o crònica greu, l'ús en aquesta població requereix una avaluació benefici-risc i un estret monitoratge clínic.
<b>Embaràs i lactància</b>	No hi ha dades en dones embarassades. Com a mesura de precaució, és preferible evitar l'ús de caplacizumab durant l'embaràs.  No hi ha dades de l'ús de caplacizumab en període de lactància, es desconeix si s'excreta per llet materna i no es pot excloure el risc per als nounats/infants. Valorar la necessitat d'interrompre el tractament o la lactància atenent al benefici de la lactància per a l'infant i del tractament per a la mare.

### 3.2. Dades farmacocinètiques

La farmacocinètica de caplacizumab s'ha estudiat en voluntaris sans i en pacients amb PPTa. En aquesta última població, la farmacocinètica de caplacizumab sembla ser no proporcional a la dosi i que depèn de l'expressió del FvW diana.(1,14)

Taula 3. Característiques farmacocinètiques de caplacizumab

<b>Absorció</b>	Després de l'administració subcutània, caplacizumab s'absorbeix ràpidament i quasi completament (F estimada > 0,901) en la circulació sistèmica.
<b>Distribució</b>	Caplacizumab s'uneix a la diana i es distribueix als òrgans ben perfosos. En pacients amb PPTa, el volum de distribució central es va calcular en 6,33 L.
<b>Metabolisme i eliminació</b>	La farmacocinètica de caplacizumab depèn de l'expressió del factor Von Willebrand diana. Els nivells més alts de l'antigen del factor Von Willebrand, com en pacients amb PPTa, augmenten la fracció del complex fàrmac-diana retinguda a la circulació. La semivida de caplacizumab és, doncs, dependent de la concentració i del nivell de la diana.  Se suposa que caplacizumab unit a la diana es catabolitzava en el fetge, mentre que caplacizumab no unit se suposa que s'elimina per via renal.

Es recomana consultar la fitxa tècnica de [caplacizumab \(Cablivi®\)](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

## 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica des de setembre de 2021 fins a principis d'octubre de 2021.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i seguretat de caplacizumab es basa en l'estudi pivot HERCULES de fase III, addicionalment també es disposa d'un estudi de suport.

### Estudi pivot:

- **Estudi HERCULES (ALX681-C301) (NCT 02553317):** assaig clínic aleatoritzat (ACA), fase III, multicèntric, doble cegament, de grups paral·lels i controlat amb placebo, per avaluar l'eficàcia i la seguretat del tractament amb caplacizumab afegit al tractament estàndard en pacients amb un episodi de PPTa i que haguessin rebut tractament previ amb recanvi plasmàtic un cop.(1,8,15)



### **Estudi de suport:**

**Estudi TITAN (ALX- 0681-2.1/10):** ACA, fase II, multicèntric, cegament simple, de grups paral·lels i controlat amb placebo, per avaluar el tractament de la PTTa amb caplacizumab.(8,16)

No es disposa de dades clíniques en pediatria. La informació dels pacients majors de 12 anys o amb un pes d'almenys 40 kg es basa en un estudi de modelatge farmacocinètic i farmacodinàmic.(9)

Des de l'aprovació de caplacizumab fins a la realització d'aquest informe s'han publicat diferents articles d'ús de caplacizumab en pràctica real. Aquests estudis s'han tingut en compte a l'apartat de validesa i aplicabilitat.(17–19)

A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR de caplacizumab, en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

## **5. Avaluació de l'eficàcia**

### **5.1. Assaigs clínics**

L'estudi HERCULES i l'estudi TITAN inclouen pacients amb diagnòstic clínic de PTTa que requerien iniciar el tractament amb RP diari. En els dos casos, es testava l'addició de caplacizumab o placebo al tractament estàndard amb RP i immunosupressió. La dosi utilitzada en els estudis es basa en un estudi de fase I en voluntaris sans i un estudi de fase Ib en pacients amb síndrome coronària aguda.(8,15,16)

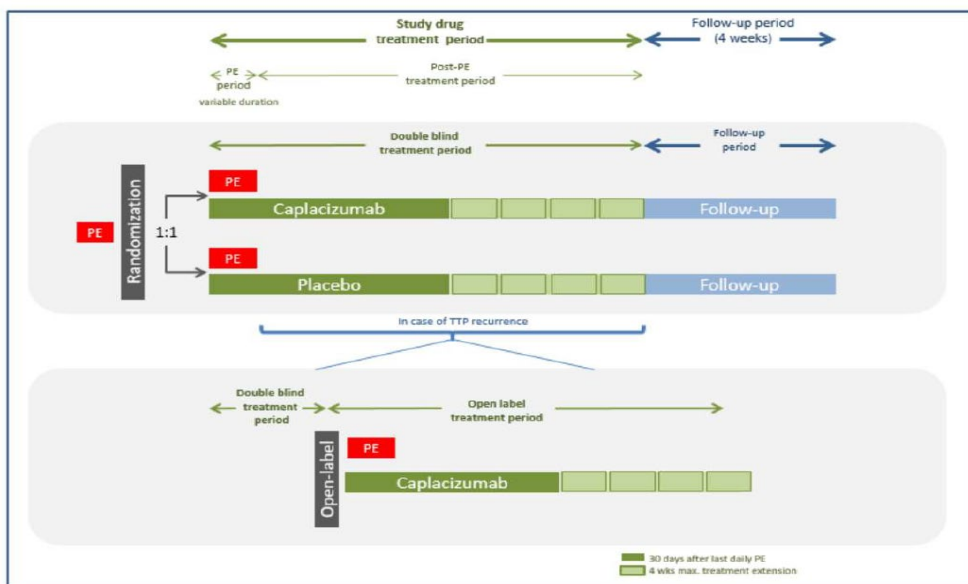
### **Característiques principals dels assaigs**

La taula 4 mostra les característiques de l'estudi pivot HERCULES.

Taula 4. Característiques de l'assaig clínic HERCULES

Estudi	HERCULES (ALX681-C301)(8,15)	
Disseny	ACA (1:1), fase III, multicèntric, cegament doble, grups paral·lels i controlat amb placebo.	
N pacients	144 pacients aleatoritzats.	
Criteris d'estratificació	Gravetat dels símptomes neurològics segons l'escala de Coma de Glasgow (de l'anglès, GCS) en GCS ≤ 12 i GCS entre 13 i 15.	
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edat ≥ 18 anys.</li> <li>- Diagnòstic clínic de PTTa (inicial o recurrent) definit com trombocitopènia i evidència microscòpica de fragmentació dels hematies (esquistòcits, per exemple).</li> <li>- Requeriments de RP diari i haver rebut un tractament amb RP abans de l'aleatorització.</li> </ul>	
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recompte de plaquetes ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/L o recompte de plaquetes &gt; 30 x 10<sup>9</sup>/L i nivells de creatinina sèrica &gt; 200 µmol/L.</li> <li>- Altres causes de trombocitopènia com infecció entèrica per E. Coli 0157 o algun microorganisme relacionat, SHUa, microangiopatia trombòtica associada a trasplantament, sèpsia coneguda o sospita de sèpsia, CID, TTP congènita.</li> <li>- Embaràs o lactància.</li> <li>- Sagnat actiu clínicament rellevant o d'alt risc.</li> <li>- Tractament anticoagulant.</li> <li>- Hipertensió arterial maligna.</li> <li>- Condició clínica que provoqui una esperança de vida &lt; 6 mesos.</li> </ul>	
Durada	<p><u>Període de tractament amb cegament:</u> tractament agut + 30 dies de tractament posteriors a l'RP.</p> <p><u>Període d'extensió amb cegament:</u> el tractament es podia estendre fins a màxim 28 dies més.</p> <p><u>Seguiment:</u> posterior al període de tractament al mes i a l'any.</p> <p><u>Canvi al braç de tractament amb caplacizumab obert:</u> en cas de recurrència de l'episodi de PTTa (exacerbació o recaiguda) durant el tractament amb cegament, es podia rebre tractament amb caplacizumab obert (en combinació amb RP, i fins a 30 dies després d'aturar l'RP amb període d'extensió o sense en cas de malaltia subjacent sense resoldre).</p>	
Grup d'intervenció	<p>71 pacients.</p> <p>Caplacizumab 10 mg/dia afegit a la teràpia estàndard amb RP i immunosupressió*.</p> <p>La primera dosi s'administra per injecció EV abans de l'RP. Les dosis posteriors s'administren per via SC després de l'RP.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es permetia el tractament amb altres fàrmacs immunosupressors.</li> <li>- En cas de risc de <u>recurrència</u>** , el tractament amb caplacizumab es podia estendre (període d'extensió), amb l'optimització del tractament immunosupressor.</li> <li>- En cas de <u>recurrència</u>** durant el període de tractament (tractament agut + 30 dies de tractament post RP +/- període d'extensió), els pacients passaven a una fase oberta de tractament amb caplacizumab.</li> <li>- No es permetia el retractament de cap recurrència en el seguiment ni de &gt; 1 recurrència en el període de tractament.</li> </ul>
Grup control	73 pacients. Tractament amb placebo.	
Variable principal i tipus d'anàlisi	<p>Temps fins a resposta, definit com el temps des de la primera administració del fàrmac en investigació o placebo fins a la normalització del recompte de plaquetes (≥ 150 x 10<sup>9</sup>/L) amb la subsegüent retirada de l'RP en els 5 dies següents.</p> <p>Anàlisi en la població per intenció de tractat (ITT).</p>	
Càlcul de mida mostral	<p>Es va estimar una mostra de 132 pacients per aconseguir un poder del 80% per detectar una reducció del 40% en la mediana del temps de normalització del recompte plaquetari per a caplacizumab respecte a placebo, amb un significació estadística del 5%, i amb un 10% de pèrdues. Aquesta mida de mostra, a més, assoliria el 83% de poder en la primera variable secundària clau (combinada de mort relacionada amb la PTT, recurrència de PTT o esdeveniment tromboembòlic major durant el tractament).</p>	
<p>ACA: assaig clínic aleatoritzat; CID: coagulació intravascular disseminada; EV: endovenosa; PTT: púrpura trombocitopènica trombòtica; RP: Recanvi plasmàtic; SC: subcutània; SHUa: síndrome hemolítica urèmica atípica.</p> <p>*Immunosupressió: ≥ 1mg/kg/dia de prednisona o prednisolona durant l'RP i fins a la primera setmana després d'aturar l'RP. Posteriorment, el tractament podia reduir-se sota criteri de l'investigador/a, amb l'objectiu d'aturar-lo en els 30 dies posteriors a l'RP.</p> <p>**Definicions: <u>Recurrència</u>: nova disminució del recompte plaquetari que requereix tractament amb RP després d'haver assolit la normalització del recompte plaquetari. <u>Exacerbació</u>: recurrència que té lloc en els 30 dies posteriors a l'última sessió d'RP. <u>Recaiguda</u>: recurrència que té lloc més enllà dels 30 dies posteriors a l'última sessió d'RP. <u>Refractarietat</u>: manca de duplicat del recompte de plaquetes després de 4 dies de tractament i persistència dels nivells de LDH per sobre del límit superior de normalitat.</p>		

Figura 1. Representació gràfica del disseny de l'estudi HERCULES(15)



Estudi TITAN: els criteris d'inclusió i exclusió i els esquemes de tractament eren molt similars als de l'estudi HERCULES. A l'estudi TITAN, la teràpia estàndard principal era l'RP. El tractament addicional podia variar segons la pràctica clínica de cada centre, incloent-hi corticoides, rituximab, àcid acetilsalicílic, transfusió d'eritròcits i suplementes de folats, o tractament amb vincristina o ciclosporina en cas de PTT refractària. Es permetia l'ús d'heparina si el recompte de plaquetes era  $\geq 100.000/\mu\text{L}$ . Es permetia l'administració de 2 RP al dia amb l'administració de caplacizumab després de cada sessió (20 mg/dia). Si es produïa una exacerbació, el tractament amb caplacizumab es mantenia, amb una durada màxima de 90 dies. Igual que a l'estudi HERCULES, no es permetia retractar les recaigudes.(8,16)

## 5.2. Variables utilitzades als assaigs

### Estudi HERCULES:

Taula 5. Variables utilitzades a l'assaig clínic pivot (HERCULES) de caplacizumab

Variable principal	Descripció
Temps fins a resposta	Temps des de la primera administració endovenosa de caplacizumab o placebo fins a la normalització de les xifres de plaquetes ( $\geq 150 \times 10^9 / \text{L}$ ) amb la consegüent aturada del tractament amb RP en els 5 dies posteriors. Es refereix a la primera vegada que es van complir ambdues condicions, el recompte de plaquetes $\geq 150 \times 10^9 / \text{L}$ i l'aturada de l' RP diari en 5 dies.
Variables secundàries clau d'eficàcia	Descripció
Variable combinada	Proporció de pacients amb mort relacionada amb la PTT, recurrències de la PTT, o almenys un esdeveniment trombòtic major (infart de miocardi, accident cerebrovascular, embolisme pulmonar, trombosi venosa profunda) durant el període de tractament, incloent-hi el període d'extensió de 28 dies.
Recurrències de la PTT	Proporció de pacients amb recurrències de la PTT en tot el període d'estudi (inclòs el seguiment posterior de 28 dies).
PTT refractària	Proporció de pacients amb PTT refractària, definida com l'absència del duplicat de les xifres de plaquetes després de 4 dies de tractament i amb persistència dels nivells de la lactat-deshidrogenasa per sobre del límit superior de normalitat (LSN).
Afectació orgànica	Temps fins a la normalització ( $\leq 1$ LSN) dels marcadors de dany orgànic següents: lactat-deshidrogenasa i troponina I cardíaca i creatinina sèrica .

Altres variables secundàries d'eficàcia van ser el nombre de dies i volum total de plasma emprats en el tractament amb RP, el nombre de dies d'estada en la unitat de cures intensives (UCI) i nombre de dies d'estada hospitalària. La seguretat es va avaluar al llarg de tot l'estudi. La mesura de l'activitat de l'ADAMTS13 es mesurava en el moment basal, durant el període de tractament i de seguiment. En cas de recurrència, l'activitat de l'ADAMTS13 es mesurava en el moment agut i després setmanalment.

Les variables d'eficàcia eren avaluades en la població ITT i tenint en compte el criteri d'estratificació. L'avaluació de les variables secundàries clau era jeràrquica. L'anàlisi de seguretat i immunogenicitat es realitzava en la població que havia rebut almenys una dosi de caplacizumab o placebo.(8,15)

#### Estudi TITAN:

La variable principal de l'estudi TITAN va ser el temps fins a la normalització de la xifra de plaquetes ( $\geq 150.000 / \mu\text{L}$ , confirmada en una segona mesura al cap de 48 h), i amb nivells de LDH  $< 2$  cops el límit superior de normalitat (LSN) durant els 30 dies des de la primera administració del fàrmac. Entre les variables secundàries destaquen el nombre de pacients en remissió completa (resposta en el recompte de plaquetes, sense exacerbacions durant els 30 dies després d'administrar l'RP), avaluació de les exacerbacions, de les recaigudes, la mortalitat i la seguretat. L'anàlisi amb les dades de seguiment al mes va ser *post hoc*. També, es va realitzar un anàlisi *post hoc* de les exacerbacions i recaigudes basat en l'activitat de l'enzim ADAMTS13.(8,16)

L'anàlisi d'eficàcia es va realitzar en la població ITT i es va estratificar els pacients segons si havien rebut o no una sessió d'RP prèvia a la inclusió. Cap variable va ser ajustada per multiplicitat.(8,16)

### **5.3. Característiques dels pacients inclosos**

#### Estudi HERCULES:

Es van incloure 145 pacients. Tots els pacients van rebre el tractament assignat excepte un pacient en el braç caplacizumab que va retirar el consentiment abans de rebre cap dosi de tractament. Trenta-set (25,5%) pacients van discontinuar l'estudi. El motiu principal va ser per esdeveniments adversos (EA). Durant la fase de cegament doble, la mediana de durada del tractament va ser de 35 dies (rang [1 ; 65]) per a caplacizumab respecte de 23 dies (rang [2 ; 66]) per al grup control. Vint pacients del braç caplacizumab i 5 pacients del braç placebo van rebre tractament durant la fase d'extensió. Nou pacients del grup caplacizumab van rebre el tractament durant la màxima duració (30 + 28 dies), respecte a 3 del grup placebo. Vint-i-sis pacients del grup placebo van passar a la fase oberta (pacients en recurrència) de tractament amb caplacizumab respecte a 2 pacients del grup de tractament actiu.(8,15)

En general, les característiques clíniques basals mostren algunes diferències en la presentació de la malaltia (taula 6).(8,15) Durant tot l'estudi, un percentatge major de pacients del braç placebo va rebre tractament amb rituximab respecte al braç actiu (49% vs. 40%), mentre que altres immunosupressors, principalment micofenolat de mofetil, van ser utilitzats més freqüentment en el braç caplacizumab. Un percentatge major de pacients en el grup placebo va rebre tractament amb rituximab durant el tractament amb RP (30% vs. 17%). Posteriorment, el tractament amb rituximab va ser similar per a ambdós grups. Durant la fase oberta de tractament amb caplacizumab per als pacients amb recurrències,  $> 40\%$  dels pacients van rebre rituximab. Durant la fase de seguiment, un 75% dels pacients del grup caplacizumab i un 52% dels pacients del grup placebo van rebre tractament amb immunosupressors, el 18% i 25% amb rituximab, respectivament.

Taula 6. Característiques basals dels pacients inclosos a l'assaig pivot HERCULES

HERCULES (ALX681-C301)(8,15)			
	Grup caplacizumab (ITT, n = 72)	Grup placebo (ITT, n = 73)	Total (n = 145)
Edat, mitjana (rang) - anys	45 (18 - 77)	47 (21 - 79)	46 (18-79)
Sexe femení - n (%)	49 (68%)	51 (70%)	100 (69%)
Raça - n (%)			
Blanca	47 (65%)	50 (68%)	97 (67%)
Negra	15 (21%)	13 (18%)	28 (19%)
Asiàtica	4 (6%)	0	4 (3%)
Altres o manca de dades	6 (8%)	10 (14%)	16 (11%)
Episodi PTT basal – n (%)			
Inicial	48 (67%)	34 (47%)	82 (57%)
Recurrent	24 (33%)	39 (53%)	63 (43%)
Recompte de plaquetes, mediana (rang) – per µL	24.000 (3.000 – 119.000)	25.000 (9.000 – 133.000)	24.000 (3.000 – 113.000)
LDH, mediana (rang) – U per litre	449 (120 - 2525)	403 (151 - 3343)	422 (120 - 3343)
Troponina cardíaca I, mediana (rang) – µg per litre	0,09 (0,01 – 75,96)	0,07 (0,01 – 7,28)	0,08 (0,01 – 75,96)
Creatinina sèrica, mediana (rang) – µmol per litre	77 (35 - 717)	82 (52 - 482)	80 (35 - 717)
Activitat ADAMTS13 – n (%)			
< 10%	58 (81%)	65 (89%)	123 (85%)
≥ 10%	13 (18%)	7 (10%)	20 (14%)
Manca de dades	1 (< 1%)	1 (< 1%)	2 (1%)
GCS – n (%)			
≤ 12 (moderat)	6 (8%)	5 (7%)	11 (8%)
13 – 15 (lleu)	65 (90%)	67 (92%)	132 (91%)
Manca de dades	1 (< 1%)	1 (< 1%)	2 (1%)
Tractament immunosupressor			
Glucocorticoides	69 (96%)	71 (97%)	140 (97%)
Rituximab	28 (39%)	35 (48%)	63 (43%)
Micofenolat mofetil	6 (8%)	0	6 (4%)
Hidroxicloroquina	2 (3%)	1 (1%)	3 (2%)
Bortezomib	2 (3%)	0	2 (1%)
Ciclofosfamida	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
Ciclosporina	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)

GCS: escala de coma de Glasgow; ITT: població per intenció de tractar; LDH: lactat-deshidrogenasa; N: nombre; PTT: púrpura trombocitopènica trombòtica.  
El diagnòstic de PTTa no es va poder establir per a 7 pacients amb activitat ADAMTS13 ≥ 10 (n = 4, caplacizumab; n = 3, placebo).

Estudi TITAN:

El reclutament de l'estudi TITAN es va aturar de forma prematura atesa la dificultat en el reclutament, i es va decidir de finalitzar l'estudi també de forma precoç (per motius diferents a la seguretat). Així, tot i que les estimacions de l'anàlisi estadística es van realitzar per una mida de mostra de 110 pacients, finalment es van aleatoritzar 75, 36 al braç caplacizumab i 39 al braç placebo). Un 54,7% dels pacients va completar l'estudi. El principal motiu de discontinuació va ser l'aturada prematura de l'estudi en els 2 grups, seguit dels EA en el braç caplacizumab i la retirada del consentiment en el braç placebo.(8)

La majoria de pacients eren dones (58,7%), caucàsics (88,0%), i el rang d'edat era d'entre 19 i 72 anys. El 68,0% presentava un primer episodi de PTT. La mediana en el recompte de plaquetes era de 16.000/µL en el grup actiu respecte a 21.000/µL en el grup control. El 91% i el 15% del total de pacients rebia corticoides i rituximab durant l'RP, respectivament. El 6% dels pacients del grup caplacizumab rebia rituximab respecte al 23% en el grup placebo (alguns centres usaven rituximab per pràctica clínica habitual el dia 2 d'iniciar l'RP. Els pacients d'aquests centres van ser aleatoritzats a placebo). En aquest estudi, les determinacions dels nivells de LDH, de troponina cardíaca I i ADAMTS13 van ser *post hoc*.(8,16)

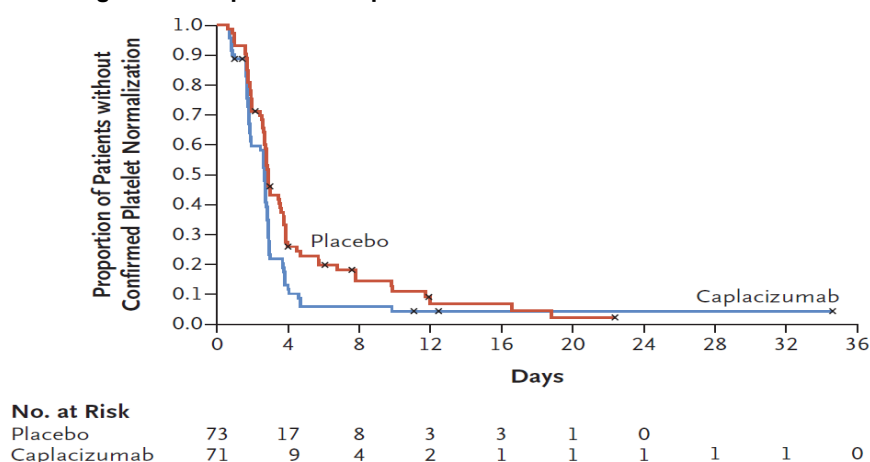
## 5.4. Resultats

### Estudi HERCULES:

Taula 7. Principals resultats de l'estudi HERCULES(8,15)

	Grup caplacizumab (ITT, n = 72)	Grup placebo (ITT, n = 73)
<b>Variable primària</b>		
Temps fins a resposta, mediana (IC 95%) - dies HR (IC 95%)	2,69 (1,89 – 2,83)	2,88 (2,68 – 3,56)
	1,55 (1,095 – 2,195) p = 0,0099	
Pacients responsius – n (%)	65 (90,3)	64 (87,7)
Percentil 25% (IC 95%) - dies	1,75 (1,65 – 1,87)	1,94 (1,70 – 2,64)
Percentil 50% (IC 95%) - dies	2,69 (1,89 – 2,83)	2,88 (2,68 – 3,56)
Percentil 75% (IC 95%) - dies	2,95 (2,85 – 3,81)	4,50 (3,78 – 7,79)
<b>Variables secundàries clau</b>		
Variable composta de mort per PTT, recurrència de PTT o esdeveniment tromboembòlic major durant el període de tractament amb cegament – n (%)	9 (12)	36 (49)
	p < 0,001	
Mort per PTT – n (%)	0	3 (4)
Recurrència de PTT – n (%)	3 (4)	28 (38)
Esdeveniment tromboembòlic major – n (%)	6 (8)	6 (8)
Recurrència de TTP en tot el període d'estudi – n (%)	9 (12)	28 (38)
	p < 0,001	
PTT refractària – n (%)	0	3 (4)
	p = 0,06	
Temps fins a la normalització dels marcadors orgànics, mediana (IC 95%) - dies	2,86 (1,93 – 3,86)	3,36 (1,88 – 7,71)
<b>Altres variables secundàries</b>		
Nombre de dies de tractament amb RP durant tot el període d'estudi, mediana (rang) – dies	5,0 (1 ; 35)	7,0 (3 ; 46)
Volum total d'RP durant tot el període d'estudi, mediana (rang) – litres	18,06 (5,3 – 102,2)	26,94 (4,0 – 254,0)
IC: interval de confiança; ITT: població per intenció de tractar; LDH: lactat-deshidrogenasa; N: nombre; PTT: púrpura trombocitopènica trombòtica.		

Figura 2. Temps fins a resposta confirmada de l'estudi HERCULES



Tres pacients del braç placebo van morir durant el període de tractament amb RP. En el braç caplacizumab, 1 pacient va morir durant el període de seguiment. Les 4 morts es van relacionar amb la PTT. Els esdeveniments tromboembòlics van ser majoritàriament trombosis venoses profundes i accidents cerebrovasculars (ACV).(8)

Dels pacients responsius, l'activitat de l'ADAMTS13 una setmana després de la fi de l'RP era > 10% en un 45% dels pacients del grup placebo i un 38% dels pacients en tractament actiu. Tres pacients del braç caplacizumab van experimentar exacerbacions (n = 2, infecció que podia contribuir a la exacerbació; n = 1, mala adherència). Els 3 presentaven una activitat d'ADAMTS13 ≤ 10% després de la fi de l'RP. Vint-i-vuit pacients del braç placebo van patir exacerbacions; 26 pacients tenien una activitat enzimàtica ≤ 10. En el grup caplacizumab, 6 pacients van experimentar recaigudes. En tots els casos, l'activitat enzimàtica era < 10%. Cap pacient en el grup control va patir una recaiguda.(8,15,20)

El nombre de dies d'estada a l'UCI va ser de 3 vs. 5 dies per caplacizumab i placebo, respectivament. El nombre de dies d'hospitalització va ser de 9 vs. 12, respectivament.(8)

Un 3% dels pacients en tractament amb caplacizumab van desenvolupar anticossos antifàrmac. La presència d'anticossos no va afectar l'eficàcia ni la seguretat.(15)

Els resultats de la fase oberta de tractament amb caplacizumab dels pacients amb recurrència són similars als de la fase de cegament doble, amb una mediana de temps fins a la recuperació de les xifres de plaquetes de 3,49 dies. Es van produir 4 exacerbacions, 3 d'elles en finalitzar el tractament amb caplacizumab de la fase oberta. Aquests 3 pacients presentaven una activitat d'ADAMTS13 < 10% en el moment de l'exacerbació. L'altre pacient va tenir una exacerbació durant el tractament amb l'activitat de l'ADAMTS13 del 60%, però amb signes d'infecció.(20)

### Estudi TITAN:

**Taula 8. Principals resultats de l'estudi TITAN(8,16)**

Variable primària	Grup caplacizumab (ITT, n = 36)	Grup placebo (ITT, n = 39)
Temps fins a resposta*, HR (IC 95%)	HR = 2,20 (1,28 – 3,78), p = 0,005	
Pacients que assoleixen resposta, n (% respecte al total)	31 (86,1)	28 (71,6)
Temps fins a resposta, mediana (IC 95%) - dies	2,79 (2,74 – 3,65)	4,79 (3,51 – 5,94)
Pacients sense RP previ, n	34	35
Pacients que assoleixen resposta, n (% respecte al total)	29 (80,6)	24 (61,5)
Temps fins a resposta, mediana (IC 95%) - dies	3,00 (2,74 – 3,88)	4,92 (3,21 – 6,59)
Pacients amb una sessió d'RP prèvia, n	2	4
Pacients que assoleixen resposta, n (% respecte al total)	2 (5,6)	4 (10,3)
Temps fins a resposta, mediana (IC 95%) - dies	2,44 (1,92 – 2,97)	4,31 (2,91 – 5,68)

IC: interval de confiança; ITT: població per intenció de tractar; N: nombre; RP: recanvi plasmàtic; \*Anàlisi basada en el criteri d'estratificació: sessió RP prèvia o no.

El 80,6% (n = 29) dels pacients del grup actiu van assolir la remissió completa respecte al 46,2% (n = 18) del grup control. Tres (8,3%) pacients del grup caplacizumab van experimentar exacerbacions respecte a 11 (28,2%) en el grup placebo. Vuit (22,2%) pacients respecte a cap en els grups caplacizumab i placebo, respectivament, van patir recaigudes (*post hoc*). A l'estudi van tenir lloc 2 morts, ambdues en el braç control (PTT greu i refractària, n = 1 i hemorràgia cerebral, n = 1).(8,16)

Es va realitzar una anàlisi *post hoc* de l'activitat de l'ADAMTS13 en les recaigudes i exacerbacions després d'un seguiment de 12 mesos. En els dos braços de tractament, els pacients presentaven una activitat ADAMTS13 < 10% en el moment proper a la recurrència en gairebé tots els casos. Les recaigudes en el braç caplacizumab van tenir lloc en els 10 dies després d'aturar el tractament amb el fàrmac en 7 dels 10 casos.(8,16)

Quaranta–sis pacients no van patir recaigudes ni exacerbacions. En 14 i 15 d'aquests pacients, per al grup caplacizumab i placebo, respectivament, l'activitat d'ADAMTS13 era  $\geq 10\%$ .(16)

Es van detectar anticossos antifàrmac emergents en el 9% dels pacients tractats amb caplacizumab i cap tractat amb placebo.(8)

A l'anàlisi integrada dels dos estudis, s'observen dades similars a les observades en cada estudi per separat. El tractament amb caplacizumab redueix el temps fins a la recuperació de la xifra de plaquetes (HR 1,65 [IC 95% 1,34 – 2,20]), es va associar a un menor nombre de morts i de PTT refractàries. En els dos assajos es van reportar més recaigudes per caplacizumab que per placebo (14 vs. 0), i van ser en la majoria de casos en els 10 dies després de finalitzar el tractament.(21)

## 6. Avaluació de la seguretat

L'avaluació de la seguretat de caplacizumab prové dels dos assajos clínics aleatoritzats i controlats amb placebo TITAN i HERCULES. Un total de 132 pacients van estar exposats a caplacizumab en aquests assajos clínics (71 pacients a la fase amb cegament i 26 pacients del grup placebo que van passar a la fase oberta de tractament amb caplacizumab a l'estudi HERCULES; 35 pacients a l'estudi TITAN).

Segons la informació de la fitxa tècnica, les reaccions adverses (RA) més freqüents en els assajos clínics van ser l'epistaxi, la cefalea i l'hemorràgia gingival. La RA més greu va ser l'epistaxi. Altres RA considerades com a molt freqüents ( $\geq 1 / 10$ ) són la urticària, la pirèxia i la fatiga.(1,14)

L'avaluació de la seguretat es descriu de forma separada per a cadascun dels assajos.

### 6.1. Esdeveniments adversos

#### Estudi HERCULES:

La mediana de la durada del tractament durant el període de cegament doble va ser de 35 dies per al braç caplacizumab i de 23 dies per al braç placebo. Durant la fase oberta de tractament amb caplacizumab, la mediana de la durada va ser de 36 dies.(8)

**Taula 9. Esdeveniments adversos descrits a l'estudi HERCULES, durant tot el període de tractament(8,15,20)**

Nombre de pacients [n (%)]	Fase de cegament doble		Fase oberta
	Caplacizumab N = 71	Placebo N = 73	Caplacizumab N = 28
<b>Almenys un EATE</b>	69 (97,2)	71 (97,3)	25 (89,3)
<b>EATE més freqüents</b>			
<b>PTT notificada</b>	9 (12,7)	29 (39,7)	
<b>Epistaxi</b>	23 (32,4)	2 (2,7)	
<b>Cefalea</b>	16 (22,5)	6 (8,2)	
<b>Almenys un EATE relacionat amb el tractament</b>	41 (57,7)	32 (43,8)	20 (71,4)
<b>Almenys un EATE relacionat amb el sagnat</b>	46 (69,0)	49 (67,1)	22 (78,6)
<b>Almenys un EAG</b>	28 (39,4)	39 (53,4)	7 (25,0)
<b>Almenys un EAG relacionat amb el tractament</b>	10 (14,1)	4 (5,5)	2 (7,1)
<b>Almenys un EATE que condueixi a mort <sup>a</sup></b>	1 (1,4)	3 (4,1)	0
<b>Almenys un EATE que porta a l'aturada del tractament</b>	5 (7,0)	9 (12,3)	1 (3,6)

EAG: esdeveniment advers greu; EATE: esdeveniment advers tractament emergent; N: nombre; <sup>a</sup>Mort que es produeix durant el període de seguiment que es considera relacionat amb PTT i no relacionat amb el tractament. Defuncions vinculades a PTT.



Durant la fase de cegament doble, els EATE més freqüents van ser episodis de PTT (12,7% en el grup caplacizumab respecte a 39,7% en el grup placebo), epistaxi (32,4% en el grup caplacizumab respecte a 2,7% en el grup placebo) i cefalea (22,5% en el grup caplacizumab respecte a 8,2% en el grup placebo).(8)

Excloent el terme PTT de l'anàlisi de seguretat, els EATE més freqüents van ser l'epistaxi, el sagnat gingival, la cefalea i la urticària que van ocórrer amb una freqüència major en el braç caplacizumab, i la hipocalèmia que va ocórrer més freqüentment en el braç placebo. No es van observar diferències entre braços de l'estudi quant als esdeveniments trombòtics. Els principals EA segons la classificació d'òrgans i sistemes van ser els relacionats amb l'administració i trastorns generals (52,1% per a caplacizumab i 49,3% per a placebo), trastorns gastrointestinals (50,7% vs. 37,0%), afectació del sistema nerviós (45,1% vs. 37,0%) i trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics (45,1% vs. 19,2%).(8,15)

Els EA relacionats amb un major risc que ocorrin després del tractament amb caplacizumab respecte de placebo van ser sagnat gingival, cefalea i epistaxi. Els EA relacionats amb un menor risc que ocorrin amb caplacizumab respecte de placebo de van ser PTT i hipocalèmia.(8)

Es va considerar que els EA podrien estar relacionats amb el tractament en 41 (57,7%) dels pacients del braç caplacizumab, i en 10 (14%) pacients van ser EAG. En el braç de placebo, els EA que es relacionen amb el tractament es van donar en 32 (43,8%) pacients, i van ser 4 EAG.(1,8)

Durant el període obert de tractament amb caplacizumab s'observen resultats consistents amb el període de cegament doble. Els EA més freqüents van ser l'hemorràgia en lloc d'inserció del catèter (28,6%), cefalea (21,4%), epistaxi (17,9%) i sagnat gingival (14,3%).(20)

### **Esdeveniments relacionats amb el sagnat**

Els EA relacionats amb el sagnat es van identificar en el 69,0% dels pacients tractats amb caplacizumab i en el 67,1% dels pacients tractats amb placebo. Els esdeveniments més freqüents van ser l'epistaxi i el sagnat gingival. Tots els esdeveniments es van resoldre, la majoria sense intervenció. La majoria van ser d'intensitat lleu-moderada. Tres pacients van presentar un EA d'intensitat greu en el braç caplacizumab (epistaxi, n = 1, sagnat gingival, n = 1 i hemorràgia gastrointestinal, n = 1) i un pacient en el braç control (ictus amb transformació hemorràgica). Vuit (11%) pacients van experimentar un EAG relacionat amb el sagnat en el grup caplacizumab, i el més freqüent va ser l'epistaxi. Un pacient va requerir tractament amb concentrats de FvW per tractar l'episodi d'epistaxi. Un (1%) pacient en el braç placebo va patir un EAG relacionat amb el sagnat.(8,15)

No s'ha identificat relació entre el temps d'exposició al tractament amb caplacizumab i el risc de sagnat.(15)

Durant la fase oberta de tractament amb caplacizumab, els esdeveniments relacionats amb el sagnat van tenir lloc en un 78,6%, i els més freqüents van ser l'hemorràgia en el punt d'inserció del catèter, l'epistaxi i el sagnat gingival.(20)

### Esdeveniments adversos que van portar a la interrupció del tractament

Cinc pacients tractats amb caplacizumab van experimentar un EA que va conduir a la discontinuació del tractament respecte de 9 pacients en el grup placebo. A la fase oberta, només va tenir lloc una discontinuació per EA.(8,15,20)

### Esdeveniments adversos greus (EAG)

El 39,4% dels pacients tractats amb caplacizumab van experimentar almenys un EAG respecte de 53,4% en el braç placebo. Si s'exclouen els termes de PTT i microangiopatia, els EAG van tenir una freqüència del 27% en el braç caplacizumab respecte del 12% en el braç placebo. La majoria d'EA en el braç caplacizumab semblen estar relacionats amb el sagnat, tot i que també s'observa una freqüència major d'alteracions cardíaques i de trastorns del sistema nerviós (principalment cefalea). L'EAG més freqüent en el braç actiu va ser l'epistaxi (5,6%), mentre que en el braç placebo va ser la reacció anafilàctica (4,1%). En la fase oberta de tractament amb caplacizumab, la freqüència d'EAG va ser del 25%, i els més freqüents van ser la PTTa (14,3%), l'hemorràgia gastrointestinal, la dispnea, les convulsions i el rash eritematós (3,6% en tots els casos).(8,15,20)

### Morts

Es van produir 4 morts, 1 (1%) en el braç de caplacizumab i 3 (4%) en el braç placebo. Totes es van relacionar amb la PTT. La mort del pacient tractat amb caplacizumab va ser deguda a una isquèmia cerebral, considerada no relacionada amb el tractament i va tenir lloc durant la fase de seguiment. En el braç amb placebo, una mort va ser deguda a una atac isquèmic massiu amb transformació hemorràgica i en els altres dos pacients per una PTT refractària.(8,15)

### Estudi TITAN:

La mediana de la durada del tractament va ser de 36 dies per al braç caplacizumab respecte de 37 dies en el braç placebo.(8)

**Taula 10. Esdeveniments adversos descrits a l'estudi TITAN(8)(16)**

Nombre de pacients [n (%)]	Grup caplacizumab (ITT, n = 35)	Grup placebo (ITT, n = 37)
Almenys un EATE	34 (97,1)	37 (100)
Almenys un EATE relacionat amb el tractament	20 (57,1)	5 (13,5)
Almenys un EAG	20 (57,1)	19 (51,4)
Almenys un EAG relacionat amb el tractament	7 (20,0)	0
Discontinuacions del tractament per EATE	4 (11,4)	2 (5,4)
Interrupcions del tractament per EATE	3 (8,6)	4 (10,8)
Morts per EATE	0	2 (5,4)

EAG: esdeveniment advers greu; EATE: esdeveniment advers tractament emergent; N: nombre.

Els EA més freqüents en el braç caplacizumab van ser cefalea, epistaxi, nàusees i hipercalièmia. Mentre que per al braç placebo van ser nàusees, cefalea i restrenyiment. Un percentatge major de pacients en el grup caplacizumab va experimentar EA immunorelacionats respecte al grup control, que en la majoria de casos van ser d'intensitat lleu o moderada. Un pacient del braç actiu va tenir un episodi de dermatitis atòpica moderat que va ser considerat EA greu i possiblement relacionat amb el

tractament. Les reaccions infusionals van ser més freqüents en el braç caplacizumab (8 esdeveniments en 4 pacients respecte a 1 esdeveniment en 1 pacient).(16)(8)

Els EA relacionats amb el sagnat es van identificar en 19 (54,2%) pacients tractats amb caplacizumab respecte de 14 (37,8%) en el grup placebo. La majoria van ser d'intensitat lleu i moderada. Els esdeveniments més freqüents en el braç caplacizumab van ser epistaxi, sagnat gingival, equimosi, petèquies i hematoma. Quatre pacients van experimentar EA relacionats amb el sagnat greus: un cas d'hemorràgia subaracnoidal i retinal i un cas de metrorràgia en el braç caplacizumab; un cas d'hemorràgia cerebral i un cas d'hematúria en el braç placebo. L'hemorràgia subaracnoidal i la metrorràgia van ser considerades com a possiblement relacionades amb el tractament.(8,16)

Dos pacients en cada braç de tractament van requerir intervenció mèdica per al tractament d'episodis relacionats amb el sagnat (caplacizumab: un cas per metrorràgia i un cas per epistaxi. Placebo: un cas per vòmits sanguinolents i un cas d'hematúria).(8)

No es va produir cap mort en el grup de tractament actiu. Es van produir dos morts en el grup placebo secundàries a EA entre la finalització del tractament i el mes de seguiment posterior.(8)

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Taula 11. Contraindicacions, precaucions i interaccions de caplacizumab(14)

<b>Contraindicacions</b>	Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients inclosos.
<b>Precaucions</b>	<p><b>Risc d'hemorràgia.</b></p> <p>El <u>risc d'hemorràgia</u> es pot incrementar amb l'ús concomitant d'anticoagulants orals o altes dosis d'heparina. L'ús concomitant amb antiagregants i/o heparina de baix pes molecular no va mostrar un augment del risc de sagnat en els assajos. Tot i així, es recomana valorar el benefici-risc abans de l'inici o manteniment d'aquests tractaments en combinació amb caplacizumab. Els pacients amb coagulopaties també presenten un risc d'hemorràgia major. En totes aquestes situacions es recomana un estret monitoratge clínic dels pacients.</p> <p>S'aconsella als pacients que vagin a ser sotmesos a <u>cirurgia</u> electiva o a una intervenció dental que informin als professionals del tractament amb caplacizumab. El tractament s'ha de suspendre almenys 7 dies abans de la intervenció planificada. En cas de cirurgia urgent, es pot considerar l'ús de concentrat de FvW per restablir l'hemostàsia.</p> <p><u>Hemorràgia activa clínicament significativa</u>: s'ha d'aturar el tractament amb caplacizumab. Es pot valorar l'ús de concentrat de FvW per corregir l'hemostàsia. El tractament es podria reiniciar després de la valoració del cas per un metge o metgessa especialista en el tractament de microangiopaties trombòtiques.</p>
<b>Interaccions</b>	No s'ha realitzat cap estudi d'interaccions entre caplacizumab i els anticoagulants orals o heparina a dosis altes.

Es recomana consultar la fitxa tècnica de [caplacizumab](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 12. Riscos importants i informació pendent(22)

<b>Riscos identificats</b>	Sagnat
<b>Riscos potencials</b>	Reaccions al·lèrgiques o immunològiques greus
<b>Informació pendent</b>	Ús en dones embarassades i lactants Ús en pacients amb malaltia hepàtica greu Exposició a llarg termini, incloent-hi la inducció de respostes immunitàries

Les accions addicionals de farmacovigilància que consten descrites al Pla de gestió de riscos de caplacizumab estan relacionades amb les reaccions al·lèrgiques o immunològiques greus i les dades a llarg termini, i hi inclouen la realització de l'estudi ALX0681-C302, estudi prospectiu de seguiment dels pacients que hagin completat l'estudi HERCULES per avaluar la seguretat i eficàcia a llarg termini de caplacizumab (post-HERCULES). Aquest estudi s'espera que aportï informació de la seguretat a llarg termini de caplacizumab, així com informació sobre el tractament repetit de les recurrències.(22)

Es recomana consultar el Pla de gestió de riscos de [caplacizumab](#) per obtenir més informació.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

La PTTa és una malaltia minoritària, que debilita greument els pacients que la pateixen degut principalment a les manifestacions a nivell neurològic, cardíac i renal, i que posa en risc la seva vida. Es tracta d'una emergència mèdica que requereix de tractament urgent. Caplacizumab és el primer fàrmac autoritzat sota la indicació del tractament d'adults i adolescents a partir de 12 anys que pesin almenys 40 kg i que presenten un episodi de PTTa, juntament amb l'RP i la immunosupressió. Caplacizumab està finançat pel Sistema Nacional de Salut (SNS) en els pacients que tenen una resposta insuficient al tractament habitual o experimenten recurrències. El 2020, el Comitè de Productes Medicinals Orfes va mantenir la designació de medicament orfe per a caplacizumab.(5)

### Validesa interna: disseny i mètode d'estudi

Tant l'estudi HERCULES com l'estudi TITAN presenten un disseny adequat. Si més no, l'estudi de fase II va ser aturat de forma prematura, sense arribar al nombre estimat de pacients. En aquest estudi van haver-hi nombroses esmenes de protocol, un percentatge alt de desviacions del protocol i moltes de les variables van ser analitzades *post hoc*.(8) Aquests fets, entre d'altres, comprometen la validesa interna de l'estudi TITAN. Així, es consideren els resultats d'eficàcia i seguretat de l'estudi HERCULES com a principals i seran motiu de discussió en els apartats corresponents d'aquesta secció.

Els critèris d'inclusió i exclusió eren similars en els dos estudis. En el cas de l'estudi HERCULES, en alguns centres es permetia la inclusió de pacients pediàtrics, mentre que a l'estudi TITAN es permetia la inclusió de pacients adolescents. Tot i així, cap pacient pediàtric va ser inclòs als estudis i no hi ha dades clíniques per a aquesta població. L'extensió de la indicació, autoritzada per l'Agència Europea del Medicament a la població de 12 anys amb almenys 40 kg de pes, es basa en un estudi de modelatge farmacocinètic i farmacodinàmic.(9)

La variable principal dels estudis, tot i que són similars, no es van definir exactament igual ja que en l'estudi HERCULES s'havia de garantir la retirada de l'RP a més de la recuperació en la xifra de plaquetes. Aquest segon requisit podria incrementar la rellevància clínica de la variable primària, ja que l'RP no està exempt de riscos associats al procediment. La variable primària està en línia amb l'objectiu del tractament d'assolir uns nivells de plaquetes > 150.000/ $\mu$  durant 48 hores. Un menor temps per assolir aquest objectiu implica una reducció en el temps de més alt risc de morbiditat dels pacients.(8)

Tanmateix, atesa la gravetat de la malaltia, la mortalitat i les complicacions associades a l'episodi agut, així com el risc de recurrències, són els aspectes clínicament més rellevants. Aquests, s'han tingut en compte en les variables secundàries.(1) En el cas de l'estudi HERCULES, l'anàlisi jerarquitzada permet una valoració adequada d'aquests resultats. A l'estudi TITAN, cap variable estava ajustada per multiplicitat i alguna es va analitzar *post hoc*.

Les característiques basals dels pacients de l'estudi HERCULES estaven, en general, ben balancejades, exceptuant que en el braç experimental presenta un percentatge major de pacient amb un episodi inicial i un percentatge major de pacients amb ADAMST13  $\geq 10$ . Els episodis inicials solen ser més greus que les recurrències, per la qual cosa els pacients del braç caplacizumab podrien tenir una malaltia més greu a nivell basal.(15)

### **Validesa externa i aplicabilitat**

Caplacizumab és el primer tractament farmacològic autoritzat per la PTTa, per la qual cosa la comparació amb placebo és adient. El tractament inicial estàndard consisteix en l'RP en combinació amb immunosupressors, i presenta com a limitacions el temps fins a l'inici de l'efecte i la refractarietat. No està disponible cap tractament que actuï en els processos fisiopatològics específics de la PTTa. Caplacizumab actua en el procés de coagulació inicial, però no corregeix el problema fisiopatològic principal del dèficit d'activitat de l'ADAMTS13, ni elimina els anticossos contra aquesta proteïna. Es considera que podria complementar els efectes del tractament estàndard.(1,12)

La majoria dels pacients inclosos a l'estudi HERCULES presentava una activitat de l'ADAMTS13  $< 10\%$ , amb una afectació neurològica baixa. L'activitat ADAMTS13 no es va poder determinar en 7 pacients. En els criteris d'inclusió no s'inclouïa una activitat ADAMTS13  $< 10\%$ , i el diagnòstic de la PTT era clínic. Es considera, doncs, que per a aquests 7 pacients no es va poder confirmar el diagnòstic de PTTa. Actualment, el diagnòstic diferencial de PTTa requereix de l'activitat de l'ADAMTS13 i la presència d'anticossos. La mediana dels marcadors de dany orgànic superaven el LSN pel que fa a l'LDH i troponina cardíaca I, en els dos grups. En canvi, els nivells de creatina sèrica estaven dins l'interval de normalitat. Es disposa dels resultats d'estudis d'ús de caplacizumab en pràctica clínica real realitzats a Alemanya i al Regne Unit, on es van incloure pacients amb diagnòstic de PTTa. Les característiques demogràfiques dels pacients de la cohort alemanya i anglesa eren similars a les dels pacients de l'estudi HERCULES. En canvi, la presentació de la malaltia dels pacients dels estudis en vida real sembla més greu, especialment per als valors dels marcadors de dany orgànic, les manifestacions neurològiques i el recompte de plaquetes. Malgrat que les poblacions no són comparables, és possible que els pacients de l'estudi de fase III fossin inclosos amb una presentació de la malaltia més precoç o menys greu que els pacients candidats a rebre tractament en la pràctica habitual.(17,19) Per altra banda, malgrat els esforços per incloure pacients pediàtrics, cap dels dos estudis va incloure pacients amb  $< 18$  anys. En aquest context es tenen en compte els aspectes següents: a) en l'etapa postpuberal, el sistema de coagulació es considera madur; b) atès el mecanisme d'acció, s'espera que l'eficàcia i seguretat de caplacizumab sigui similar a la dels adults, i c) el coneixement de la PTTa en l'edat pediàtrica sembla indicar que es comporta igual en els pacients adults que en els pediàtrics. Es va considerar, doncs, que tot i no disposar de dades clíniques, els resultats del modelatge farmacocinètic i farmacodinàmica es considera suficientment robust per a l'administració del tractament en pacients de 40 kg o més.(9)

A l'estudi HERCULES, la majoria de pacients va rebre tractament amb corticoides. L'ús de rituximab va ser més elevat per al grup placebo considerant tot el període d'estudi i, especialment, en el període amb cegament juntament amb l'RP, i en el període de seguiment. Diferents estudis han evidenciat que el tractament amb rituximab s'ha associat a una resposta més ràpida en el tractament de l'episodi agut, a una disminució de les recurrències i redueix l'estada hospitalària. Tot i que rituximab s'ha utilitzat per tractar els casos refractaris i les recaigudes, recentment s'està considerant el seu ús ja en l'episodi inicial. El fet que el grup placebo rebés tractament amb un percentatge major que el grup caplacizumab

podria indicar una major protecció enfront de les recurrències, tot i que també cal tenir en compte que en el braç placebo hi havia un percentatge més elevat de pacients amb episodis recorrents. A la fase oberta de tractament amb caplacizumab, l'ús de rituximab va ser major que en la fase de cegament doble (42,3% vs. 17,1%, respectivament), la qual cosa podria reflectir que, en cas d'exacerbació, el tractament immunosupressor és més agressiu.(20) Resultats similars s'han obtingut a un estudi retrospectiu realitzat a Espanya sobre primers episodis i recaigudes de PTTa on l'ús de rituximab es reservava a la segona línia per als primers episodis i s'usava en primera línia per a les recaigudes. A la cohort alemanya, el 18,3% dels pacients van rebre rituximab en primera línia i la mediana d'inici de tractament va ser al cap de 7 dies.(2,4,6,8,10,12,19) Si més no, en un estudi de pràctica real francès de pacients amb PTTa, es va proposar la combinació de tractament amb RP, corticoides, rituximab i caplacizumab ja en els primers episodis.(18)

En relació amb el tractament amb caplacizumab, l'estudi HERCULES permetia el tractament des de l'inici de l'episodi de PTTa, un cop els pacients haguessin rebut una sessió d'RP. En els estudis de pràctica real, s'observen tendències similars, amb una mediana d'inici de caplacizumab des del mateix dia de l'inici de l'RP fins als 3 dies després. L'estudi alemany detalla l'ús de caplacizumab en un 58,3% dels casos en primera línia i en el 41,7% per als casos refractaris o per prevenir recaigudes.(17–19)

L'ús òptim del tractament amb caplacizumab requereix del monitoratge de l'activitat de l'enzim ADAMTS13 per identificar pacients en risc de recurrència i optimitzar el tractament immunosupressor. Els resultats d'aquest test no són immediats i solen estar centralitzats als laboratoris amb més expertesa. A l'estudi de la cohort espanyola, el test es va realitzar en el 97,0% dels pacients abans del tractament, però disminueix al 66,7% durant el seguiment. En la majoria dels casos, el seguiment es realitzava cada 3 mesos. Les dificultats identificades en el monitoratge van ser la impossibilitat de realitzar el test en el mateix centre i el temps i el personal qualificat requerit per obtenir els resultats. Aquests fets s'han de tenir en compte, atès que l'ADAMTS13 és el principal indicador predictiu de recaiguda.(4,6) Alguns documents de consens recomanen el monitoratge de l'activitat enzimàtica de forma setmanal en els pacients en tractament amb caplacizumab, i condicionen la durada del tractament a la resposta d'ADAMTS13.(7,13)

La informació del tractament a llarg termini amb caplacizumab és limitada. El nombre de recaigudes de l'estudi TITAN, i el fet que un alt percentatge tinguessin lloc al cap de pocs dies d'aturar el tractament amb caplacizumab i amb activitat ADAMTS13 baixa, va repercutir en el disseny de l'estudi HERCULES, que va considerar un període d'extensió per a aquells pacients amb risc de recaiguda (per exemple, activitat autoimmunitària no resolta).(15) Tot i així, la mediana de la durada del tractament durant la fase amb cegament va ser de 35 dies (rang [1 ; 65]) i nou pacients van rebre el màxim de tractament tenint en compte la fase d'extensió (30 + 28 dies). Per altra banda, cap dels estudis permetia el retractament. S'han descrit entre un 10-84% de recurrències associades als episodis aguts, per la qual cosa es considera que aquesta manca d'informació és rellevant. En el Pla de gestió de riscos s'han tingut en compte les incerteses en relació amb el tractament a llarg termini i amb el tractament repetit i s'han establert accions de farmacovigilància addicionals (estudi ALX0681-C302).(22)

## Eficàcia

A l'estudi HERCULES, el tractament amb caplacizumab va demostrar una reducció estadísticament significativa en el temps fins a la recuperació de les xifres de plaquetes i la consegüent retirada de l'RP, respecte a placebo. Aquestes diferències, però, van ser inferiors a les esperades amb només 0,19 dies de diferència i es qüestiona la seva rellevància clínica. La representació gràfica sembla evidenciar que l'efecte de caplacizumab s'observa especialment en els responsius tardans (< 3 – 4 dies).(8) Per altra banda, el temps fins a resposta del braç placebo en aquest estudi també sembla molt inferior a la reportada en els estudis de vida real per la teràpia estàndard, que s'ha descrit de 6 i 12 dies.(17,18)

Respecte a les variables secundàries de l'estudi HERCULES, la variable combinada de mort per PTT,

recurrències de la PTT o esdeveniments tromboembòlics majors durant el període de tractament amb cegament va assolir la significació estadística, malgrat que sembla estar conduïda principalment pel component de recurrències.

Durant els estudis HERCULES i TITAN, es va produir una mort en el braç caplacizumab relacionada amb la PTT. En el braç placebo es van produir 3 morts relacionades amb la malaltia i dues secundàries a EA. La taxa de mortalitat en el grup placebo reportada a l'anàlisi integrada dels dos estudis (4,5% global, estudi TITAN i HERCULES) és inferior a la reportada a la literatura. L'estudi retrospectiu espanyol mostra una mortalitat de 7,4% (n = 15). Sis d'aquests 15 pacients van morir abans de rebre tractament i tots els casos descrits van ser primers episodis. Pel que fa a la mortalitat en estudis de tractament amb caplacizumab a la vida real, la mortalitat reportada va des de l'1,1% al 6% (4,17–19,21).

En relació amb les recurrències, en dues de les tres recurrències que van tenir lloc durant el tractament amb caplacizumab, els pacients presentaven signes d'infecció que podien haver desencadenat l'episodi agut.

El nombre d'esdeveniments trombòtics majors va ser igual en els dos grups. Als estudis de pràctica real amb caplacizumab, els esdeveniments trombòtics s'han descrit en alguns casos com els més freqüents d'entre els no relacionats amb els sagnats. A l'estudi francès, es va descriure un 12% de casos tromboembòlics. En cap cas es va rebre profilaxi antitrombòtica quan la xifra de plaquetes va ser superior a  $50 \times 10^9/L$ . Aquests resultats semblen no mostrar diferències amb les dades reportades de cohorts històriques sense tractament amb caplacizumab.(17,18)

Respecte a la refractarietat, el nombre de casos va ser baix (0 per al braç actiu i 3 per al braç control) i les diferències no van ser estadísticament significatives. Aquests resultats són inferiors als reportats en la literatura i en estudis retrospectius sense caplacizumab (17,9% en la cohort espanyola i 31,7% en la cohort alemanya).(4,19) Atesa l'anàlisi jeràrquica, no es va poder testar la significació estadística en relació amb la normalització dels biomarcadors de dany orgànic. Tanmateix, els resultats van ser inferiors per al braç caplacizumab respecte a placebo en els tres casos estudiats.

Un tret important a destacar és el nombre de recaigudes. Un nou episodi agut, ja sigui una recaiguda o una exacerbació, posa el pacient en una situació d'alt risc de morbiditat i mortalitat, que requereix de tractament amb RP i immunosupressió amb els riscos associats. L'ús de corticoides de forma repetida també s'associa a morbiditats importants i a una reducció en la tolerància als efectes adversos del tractament en cada nou episodi.(12,20)

Els resultats de l'estudi TITAN van impulsar la incorporació d'una fase d'extensió del tractament amb caplacizumab a l'estudi HERCULES en cas que els pacients estiguessin en risc de recaiguda, com és mostrar baixos nivells d'activitat de l'ADAMTS13, indicatiu que la malaltia immunitària subjacent no està resolta. En conseqüència, es va observar un menor nombre de recaigudes a l'estudi HERCULES (6 casos). Cap pacient del grup placebo va experimentar una recaiguda. Considerant l'anàlisi integrada dels estudis de fase II i de fase III, van tenir lloc 14 recaigudes per al tractament actiu en els 30 dies posteriors a finalitzar el tractament respecte a cap en el braç control. Tretze de les quals van tenir lloc en els 10 dies posteriors a la fi del tractament, i l'activitat enzimàtica va ser  $< 10\%$  en tots els casos. En els estudis de vida real, el nombre de recaigudes en tots els estudis va ser baix i propers a l'aturada del tractament amb caplacizumab en la majoria dels casos. Dos presentaven un dèficit greu d'activitat ADAMTS13.(17–19) Aquests resultats indiquen la necessitat de monitorar l'activitat de la malaltia, per exemple, l'activitat enzimàtica de l'ADAMTS13 per determinar el risc dels pacients de patir recurrències i ajustar el tractament immunosupressor per garantir l'ús òptim de caplacizumab. Com s'ha comentat, però, no hi ha dades d'eficàcia ni seguretat en relació amb l'exposició prolongada a caplacizumab.(1)

Per últim, caplacizumab també s'ha associat a una menor estada hospitalària i a l'UCI, i a un menor consum d'RP, tant en dies com en volum necessari. Aquestes resultats donen suport als citats

anteriorment.

En relació amb l'eficàcia, les dades disponibles sobre l'ús de caplacizumab en pràctica real, semblen similars a les de l'estudi HERCULES, en relació amb el temps fins a la normalització de les xifres de plaquetes, el menor consum d'RP i estada hospitalària, i al perfil de recaigudes.(17–19)

Els pacients supervivents d'un atac agut de PTT reporten una recuperació incompleta, amb afectació en la qualitat de vida. Aquests pacients solen presentar amb freqüència dèficits neurocognitius, hipertensió arterial i depressió major que pot incrementar la mortalitat. La cohort espanyola de pacients amb episodis aguts de PTTa va presentar seqüeles a llarg termini en un 7,2% dels pacients, i van ser de tipus neuropsiquiàtric en el 57,1% dels casos. No hi ha dades disponibles en relació amb la qualitat de vida en els estudis reguladors amb caplacizumab, per la qual cosa l'efecte del fàrmac en la qualitat de vida dels pacients és incerta.(4,6)

### **Seguretat**

La freqüència d'EA va ser similar en els dos braços en els dos estudis. Els EA més freqüents per al braç de caplacizumab van ser els relacionats amb el sagnat, que van ocórrer en més del 50% dels pacients (64,8% a l'estudi HERCULES i 54,2% a l'estudi TITAN). La majoria van ser d'intensitat lleu i moderada i els més freqüents van ser l'epistaxi i el sagnat gingival. A l'estudi HERCULES, l'EAG relacionat amb el sagnat més freqüent va ser l'epistaxi, que va requerir en un dels casos tractament amb concentrat de FvW. A l'estudi TITAN, 4 pacients van patir episodis greus relacionats amb el sagnat. Els dos casos del braç caplacizumab es van relacionar amb el tractament (hemorràgia subaracnoidal i metrorràgia).

L'augment del risc de sagnat, que en la majoria de casos són hemorràgies de pell i de mucoses, és consistent amb el mecanisme d'acció de la inhibició de l'activació de la plaqueta pel FvW. Aquest tipus d'EA solen ser lleus o moderats. A la fitxa tècnica del fàrmac s'ha previst aquest EA com una precaució a tenir en compte durant el tractament. En cas necessari es descriu que pot ser útil l'administració de concentrats de FvW. El risc de sagnat també consta descrit en el Pla de gestió de riscos.(1,14,22)

A l'estudi HERCULES, no es va identificar relació entre el temps d'exposició al tractament amb caplacizumab i el risc de sagnat.

Les dades disponibles en relació amb l'ús de caplacizumab en vida real, estan en línia amb les troballes de l'HERCULES. Destaquen els esdeveniments adversos relacionats amb el sagnat i les reaccions en el punt d'injecció. La majoria d'esdeveniments relacionats amb el sagnat van ser epistaxis i sagnats gingivals, amb un nombre baix d'esdeveniments majors de sagnat.(17–19)

No hi ha dades de seguretat en relació amb l'exposició a llarg termini ni al retractament. Com s'ha comentat, hi ha un estudi en marxa per abordar aquests aspectes.



## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament

A la taula 13 es presenten els costos del tractament del recanvi plasmàtic i de caplacizumab. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. Caplacizumab disposa de preu i finançament a Espanya en la indicació avaluada i, per tant, els preus mostrats són els preus disponibles actualment.

**Taula 13. Cost del recanvi plasmàtic (RP) i de caplacizumab per al tractament dels atacs aguts de la PTTa**

	RP	Caplacizumab
<b>Preu envàs†</b>	794,78 €†	4.452,32 €*
<b>Posologia</b>	1,5 VP els 3 primers dies seguit d'1 VP diari fins a recompte de plaquetes > 150×10 <sup>9</sup> /L	Primera dosi: 10 mg i.v. abans d'RP + 10 mg s.c. post-RP Seguit de: 10 mg diari post-RP i 10 mg diari x 30 dies, en suspendre RP
<b>Cost mensual**</b>	25.281,95 €	134.949,97 €
<b>Cost tractament atac agut***</b>	Sense caplacizumab: 13.909 € Amb caplacizumab: 7.550 €	Cost intrahospitalari: 48.976 € Cost MHDA: 124.665 €**** (Cost màxim segons FT [65 dies]: 289.401 €)
<b>Cost incremental‡</b>	- 6.358 €	+ 42.617 € + 124.665 €

RP: recanvi plasmàtic; VP: volum plasmàtic.

No s'inclouen altres costos econòmics, com l'estada a hospital, l'estada a l'UCI, els costos dels immunosupressors, així com tampoc les proves de detecció de l'activitat ADAMTS13 ni la presència d'anticossos enfront d'aquest enzim, donat que no són costos MHDA.

Els preus de color gris suposen un impacte per al sistema sanitari, però no com a MHDA i, per tant, és motiu de diferenciació. S'inclou el cost de l'RP com a exemple de la variació d'aquests costos amb l'entrada al mercat de caplacizumab.

† S'ha previst el cost del recanvi plasmàtic segons les dades del Banc de Sang i Teixits (recanvi plasmàtic terapèutic, codi 77777).\* Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), novembre 2021 (PVL notificat + IVA 4%) – RD 4%.

\*\* Assumint que un any té 52 setmanes i, per tant, 4,33 setmanes/mes.

\*\*\* Tal com s'ha descrit en la part clínica, l'ús de caplacizumab no substitueix l'RP. A partir dels assajos clínics disponibles, dels estudis en vida real i de l'opinió dels experts, s'assumeix que l'ús de caplacizumab redueix els dies de tractament amb RP un 50%. La informació sobre les durades del tractament que s'han assumit, es troba descrita en el punt 8.2. d'aquest informe tècnic.

\*\*\*\* S'assumeix que les següents administracions seran intrahospitalàries: 2 administracions el primer dia del tractament més 9 administracions durant l'ingrés. La resta, com a MHDA, fins a 30 dies després de l'aturada de l'RP.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

### 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

L'estimació de pacients susceptibles a rebre el tractament prové de dades epidemiològiques obtingudes de la literatura científica, així com de dades proporcionades pels experts consultats. Es considera el nombre d'atacs aguts per any, no per pacient, és a dir, la totalitat d'atacs.

Aquesta estimació parteix de la població de Catalunya major de 12 anys d'edat i, posteriorment, es preveu la incidència d'atacs aguts de PTTa anuals de 2,7 per cada milió d'habitants, que dona com a resultat 18 atacs aguts per any. Es manté aquesta incidència per als 3 anys de l'impacte.

Taula 14. Estimació de la població diana

Estimació de pacients > 12 anys que presenten un episodi de púrpura trombocitopènica trombòtica adquirida (PTTa) candidats a rebre caplacizumab		
Àmbit: Catalunya/SISCAT		
Població Catalunya ≥ 12 <sup>1</sup>	-	6.868.360
Població amb PTTa		
Incidència (casos/any) <sup>b</sup>	2,7/1.000.000	18
<sup>a</sup> IDESCAT-2020.		
<sup>b</sup> Pascual-Izquierdo, Cristina et al. i consultes a experts.		

A la taula 15 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat per als pròxims 3 anys del tractament dels atacs aguts de la PTTa amb caplacizumab a Catalunya en pacients majors de 12 anys. En aquest impacte s'han considerat les assumpcions següents:

- Es considera un escenari de màxims en la quota de mercat de caplacizumab donat que actualment no es disposa d'una alternativa.
- Donat que es tracte d'un tractament agut, no es preveu l'entrada progressiva dels pacients durant els 12 mesos de l'any.
- S'assumeixen les durades de tractament següents:
  - Escenari base (sense caplacizumab):
    - Durada de l'RP: 16 dies (dades vida real i consultes experts)
    - Durada de l'ingrés: 20 dies (dades vida real i consultes experts)
  - Escenari potencial (amb caplacizumab):
    - Durada de l'RP: 8 dies (dades vida real i consultes experts)
    - Durada de l'ingrés: 10 dies (dades vida real i consultes experts)
    - Durada tractament caplacizumab segons fitxa tècnica
- S'introdueix l'impacte de l'RP com a cost no computable com a MHDA i de com varia la seva despesa amb la introducció de caplacizumab.

Taula 15. Estimació de l'impacte pressupostari del tractament de l'atac agut de la PTTa en pacients adults o adolescents majors de 12 anys o amb un pes d'almenys 40 kg a Catalunya

	Escenari actual			Escenari potencial		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
<b>Població diana de l'estudi</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>
Recanvi plasmàtic	18	18	18	18	18	18
Caplacizumab	-	-	-	18	18	18
<b>Impacte pressupostari</b>	<b>250.356 €</b>	<b>250.356 €</b>	<b>250.356 €</b>	<b>3.261.439 €</b>	<b>3.261.439 €</b>	<b>3.261.439 €</b>
Recanvi plasmàtic	250.356 €	250.356 €	250.356 €	135.907 €	135.907 €	135.907 €
Caplacizumab intrahospitalari	-	-	-	881.560 €	881.560 €	881.560 €
Caplacizumab - MHDA	-	-	-	2.243.972 €	2.243.972 €	2.243.972 €

L'ús en indicació no autoritzada (*off-label*) de rituximab (4 setmanes) té un cost d'uns 124K € per al total de pacients estimat.(18)

Impacte pressupostari incremental MHDA	2.243.972 €	2.243.972 €	2.243.972 €
<b>IP agregat 3 anys CatSalut</b>	<b>6.731.915</b>		

## 9. Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de la ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) per al tractament de la púrpura trombocitopènica trombòtica (2020).(12)

Recomanacions:

#### 1. Primer episodi de PTTa:

1.1. Es recomana afegir a l'RP el tractament amb corticoides (recomanació forta). Tot i la baixa qualitat de l'evidència, es considera que la intervenció pot reduir la mortalitat en situacions d'alt risc vital i els efectes adversos de l'ús de corticoides en un període curt no són greus. Es recomana precaució en poblacions determinades (pacients amb hipertensió, diabetis *mellitus*, comorbiditats psiquiàtriques, edat avançada).

1.2. Es recomana afegir a l'RP i als corticoides el tractament amb rituximab (recomanació condicional). La recomanació és condicional ja que l'evidència es basa en assajos clínics no aleatoritzats, susceptibles de biaixos (com l'administració de rituximab als pacients més greus). El principal efecte de rituximab seria la prevenció de les recaigudes, que no apareixen en tots els pacients.

#### 2. Recaiguda:

2.1. Es recomana afegir a l'RP el tractament amb corticoides (recomanació forta). L'evidència és molt limitada, però es considera que la intervenció pot reduir moderadament la mortalitat en una situació d'urgència vital. Es posa de manifest, però, que el pronòstic i la gravetat de la recaiguda pot ser diferent a l'episodi inicial. L'ús de corticoides de forma repetida s'associa a comorbiditats greus i els pacients cada cop tenen una tolerància menor als efectes adversos.

2.2. Es recomana addicionar a l'RP i als corticoides el tractament amb rituximab (recomanació condicional). La informació és escassa, però la recomanació es basa en l'activitat de rituximab en el tractament del primer episodi i l'efecte en reduir les recaigudes.

#### 3. Primer episodi o recaiguda:

3.1. Per als pacients que tinguin un episodi agut (inicial o recaiguda) es recomana utilitzar caplacizumab (recomanació condicional). L'evidència que suporta aquesta recomanació és moderada i basada en dos assajos clínics aleatoritzats controlats amb placebo. La baixa taxa de mortalitat observada, tant en el grup actiu com en el de control, pot no reflectir els casos reals i fa pensar que la malaltia dels pacients inclosos fos menys greu. Els pacients tractats amb caplacizumab van presentar menys freqüència de recurrències però més freqüència de recaigudes, per la qual cosa el tractament podria actuar retardant les recurrències secundàries a la manca de correcció del dèficit d'activitat de l'ADAMTS13. Per altra banda, el tractament s'associa a un major risc de sagnat.

Es considera que el major benefici del tractament s'obté amb l'administració precoç, a l'inici de l'episodi agut. A la pràctica, això podria implicar l'ús de caplacizumab abans de disposar del resultat de l'ADAMTS13 i provocar un ús superior a l'esperat en pacients sense diagnòstic de PTT. Es recomana que sigui indicat per metges especialistes en PTT.

Els metges i els pacients han de conèixer que caplacizumab no corregeix la deficiència de l'ADAMTS13 ni elimina els anticossos contra aquest enzim. Atès que després de finalitzar el tractament amb caplacizumab, un cop assolits els valors normals de plaquetes, l'activitat de l'ADAMTS13 pot mantenir-se baixa cosa que suposa un major risc de recurrències, el tractament amb immunosupressors és necessari per controlar l'activitat immunitària subjacent. Es destaca que l'ús correcte de caplacizumab està subjecte al monitoratge de l'ADAMTS13, ja sigui per iniciar el tractament o per mantenir-lo.

#### 4. Remissió:

4.1. Es recomana l'ús de rituximab en cas que el pacient estigui en remissió, però mostri baixa activitat de l'ADAMTS13 sense signes ni símptomes (recomanació condicional). El tractament amb

rituximab no afecta la supervivència, però s'associa a menys recaigudes i a un major temps fins a patir una recaiguda. Es recomana el monitoratge de l'activitat de l'ADAMTS13, però tampoc està definida la freqüència amb la qual cal fer les determinacions.

### **Consens del grup de treball internacional de la PTT (2021)(13)**

Els canvis recents en el maneig de la PTTa ha obligat a modificar les definicions dels resultats clínics d'aquesta malaltia. Aquests canvis són, en primer lloc, la mesura de l'activitat de l'ADAMTS13 de forma més estesa, amb l'increment del seu ús en la pràctica clínica, no només per al diagnòstic, sinó també com a marcador de risc de recurrència i de resposta al tractament. En segon lloc, el tractament amb immunosupressors (rituximab, en concret) ha demostrat reduir la formació dels anticossos anti-ADAMTS13, amb el consegüent increment de l'activitat de l'enzim que redueix el risc d'exacerbacions i recaigudes. En tercer lloc, l'ús de caplacizumab que ha estat aprovat en el tractament inicial de la PTTa en alguns països en combinació amb l'RP. Per últim, hi ha altres molècules en desenvolupament actualment per al maneig de la malaltia. La revisió de les definicions dels resultats clínics s'han realitzat perquè incloguin no només els marcadors d'activitat de la malaltia convencionals, com seria el recompte de plaquetes, sinó també incorporar l'activitat de l'ADAMTS13. La revisió de les definicions també és necessària per valorar l'impacte del tractament amb anti-FvW (caplacizumab) en el recompte plaquetari.

Definicions:

Resposta clínica: recompte sostingut de plaquetes  $\geq 150 \times 10^9/L$  i LDH  $< 1,5$  cops el LSN i sense evidència clínica de dany isquèmic orgànic nou o progressiu.

- En general, el tractament amb RP s'ha de discontinuar i els pacients han de ser donats d'alta de l'hospital en un temps breu després d'assolir la resposta clínica.

Exacerbació clínica: després d'una resposta clínica i abans d'una remissió clínica, quan hi ha un descens en el recompte de plaquetes  $< 150 \times 10^9/L$  (amb altres causes de trombocitopènia excloses), amb evidència clínica o sense de dany isquèmic orgànic nou o progressiu, en els 30 dies posteriors a l'aturada de l'RP o del tractament anti-FvW (caplacizumab).

- La persistència d'una deficiència greu d'ADAMTS13 després d'una resposta clínica s'associa a un increment del risc d'exacerbació clínica.
- El tractament immunosupressor pot ser utilitzat per induir la remissió de l'ADAMTS13.
- L'ús d'anti-FvW (caplacizumab) fins a la remissió de l'ADAMTS13 és protector enfront de les exacerbacions clíniques.
  - El grup de consens recomana mesurar l'activitat ADAMTS13 en el moment de la presentació i de forma setmanal en els pacients que estiguin en tractament amb caplacizumab. Recomanen discontinuar el tractament amb caplacizumab un cop assolida la remissió ADAMTS13 en comptes d'esperar 30 dies després d'aturar l'RP. El límit d'activitat d'ADAMTS13 a partir del qual es pot aturar el tractament anti-FvW està per definir, però s'han suggerit nivells  $> 20\%$  fins al  $30\%$  durant 2 setmanes consecutives.

Remissió:

- Remissió clínica: resposta clínica sostinguda sense RP ni tractament anti-FvW (caplacizumab) durant  $\geq 30$  dies o amb l'assoliment de la remissió d'ADAMTS13 (parcial o completa), el que ocorri primer.

- Remissió parcial d'ADAMTS13: activitat d'ADAMTS13  $\geq 20\%$  fins a  $< \text{LIN}$  (límit inferior de normalitat).
- Remissió completa d'ADAMTS13: activitat d'ADAMTS13  $\geq \text{LIN}$ .
  - La remissió d'ADAMTS13 (parcial o completa) sempre va acompanyada de la remissió clínica.
  - La remissió clínica pot ocórrer sense remissió d'ADAMTS13.
  - Donada la variabilitat, tant en els nivells d'ADAMTS13 com en les mesures de laboratori, es recomana repetir la determinació d'ADAMTS13.
    - Els pacients que assoleixen remissió clínica, però no remissió d'ADAMTS13, tenen un major risc de recaiguda clínica. Es recomana el tractament immunosupressor per induir la remissió d'ADAMTS13 i, per tant, reduir el risc de recaiguda.
    - Per als pacients en tractament amb anti-FvW (caplacizumab), aquest pot ser discontinuat, generalment, després d'assolir la remissió d'ADAMTS13. Tot i que cal tenir en compte que un 10–20% dels pacients no assoleix la remissió d'ADAMTS13 tot i el tractament intensiu amb immunosupressors. No és pràctic mantenir el tractament anti-FvW de forma indefinida i s'ha de considerar la seva aturada, tot i no assolir la remissió d'ADAMTS13.
    - S'ha seleccionat una activitat d'ADAMTS13 del 20% com a llindar mínim per a la remissió basada en l'evidència limitada que una activitat per sobre o igual d'aquest límit es considera protector de recaigudes. Tot i que aquest límit encara és incert i es requereixen més estudis. També cal considerar que, malgrat que l'activitat de l'ADAMTS13  $\geq 20\%$  pot ser suficient per prevenir les recaigudes, potser no ho sigui per prevenir altres complicacions. Evidència recent ha mostrat que pacients en remissió clínica i remissió parcial d'ADAMTS13 estan en un risc major d'ictus isquèmic respecte als pacients amb remissió completa d'ADAMTS13.

#### Recaiguda:

- Recaiguda clínica: després d'una remissió clínica, una disminució del recompte de plaquetes  $< 150 \times 10^9/\text{L}$  (amb altres causes de trombocitopènia excloses), amb evidència o sense de dany isquèmic orgànic nou o progressiu. La recaiguda clínica ha de ser confirmada per la presència de dèficit greu d'ADAMTS13.
- Recaiguda d'ADAMTS13: després de la remissió d'ADAMTS13 (parcial o completa), els nivells d'ADAMTS13 disminueixen fins a  $< 20\%$ .
  - Els pacients en remissió clínica que no assoleixin la remissió d'ADAMTS13 o que experimenten recaiguda d'ADAMTS13 tenen un major risc de recaiguda.
  - En aquests pacients, la prevenció amb immunosupressors (per exemple, rituximab) pot ser utilitzat per assolir una remissió d'ADAMTS13, per reduir el risc de la recaiguda clínica.
  - Donada la variabilitat, tant en els nivells d'ADAMTS13 com en les mesures de laboratori, es recomana repetir la determinació d'ADAMTS13 per confirmar si es tracta d'una remissió d'ADAMTS13 o una recaiguda d'ADAMTS13.

## 10. Annex 2. Avaluacions d'altres organismes

### Informe de posicionament terapèutic (2021)(1):

Els pacients tractats amb caplacizumab a l'estudi HERCULES van tenir una probabilitat 1,55 cops major d'aconseguir la resposta en el recompte de plaquetes en comparació amb els pacients del braç placebo. En termes absoluts, caplacizumab va assolir una reducció mediana d'un dia i mig enfront de placebo en la normalització del recompte de plaquetes, sobre el seguiment complet de 20 dies. A més, caplacizumab va mostrar una incidència menor (67%) de recurrències respecte del braç placebo (variable secundària).

Entre les limitacions del desenvolupament clínic, destaca l'absència de dades de seguretat a llarg termini i en el retractament. Cal destacar que, per a un adequat ús de caplacizumab, és necessari monitorar l'activitat ADAMTS13 i optimitzar el tractament immunosupressor.

Caplacizumab augmenta el risc hemorràgic, principalment d'hemorràgies en pell i mucoses.

Amb totes aquestes dades, es considera que caplacizumab pot ser una alternativa terapèutica afegida al tractament habitual amb RP i immunosupressió. Amb la informació disponible actualment, es podria considerar com una opció a valorar en aquells pacients amb PTTa que presenten una resposta insuficient a la teràpia habitual o que sofreixen recurrències.

**Taula 16. Recomanacions d'altres organismes sobre el tractament amb caplacizumab**

Organisme	Àmbit d'aplicació	
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(23)</b>	Anglaterra (desembre 2020)	Es recomana el tractament amb caplacizumab juntament amb RP i immunosupressió com una opció per al tractament dels episodis aguts de la PTTa en adults i adolescents a partir de 12 anys amb almenys 40 kg de pes. El tractament ha de ser iniciat i supervisat per especialistes en el maneig de les microangiopaties trombòtiques. Inclòs en el Sistema Nacional de Salut amb un descompte simple en l'esquema d'accés de pacients (PAS).
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)(24)</b>	Escòcia (setembre 2020)	Es recomana per al tractament dels pacients adults amb un episodi agut de TPPa juntament amb RP i immunosupressió. Aquesta recomanació es fa únicament en el context d'un acord aprovat del NHSScotland Patient Access Scheme (PAS), o un PAS/preu finançat equivalent o inferior.
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(25)</b>	Canadà (setembre 2020)	No es recomana el finançament en el Sistema Nacional de Salut. La recomanació es basa en el fet que l'estudi pivot de fase III no estava dissenyat per avaluar l'efecte del tractament en els objectius de més rellevància clínica (supervivència, reducció del dany orgànic, ús dels recursos sanitaris o la recurrència a llarg termini). No es pot establir la correlació entre la normalització de les plaquetes i aquestes altres variables finals.
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)(26)</b>	França (febrer 2019 i novembre 2021)	Considera que el benefici clínic de caplacizumab és elevat, però que el valor afegit és menor respecte al tractament amb recanvi plasmàtic i immunosupressió que s'usa actualment per al tractament dels episodis de TPPa. Està subjecte a prescripció hospitalària. Al novembre de 2021 es va decidir el finançament del tractament per als pacients adults, però no en la població adolescent.

## Bibliografía

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de caplacizumab (Cablivi) en los episodios de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa)33/2021. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); agosto, 2018 [Internet]. [consulta: 29 setembre 2021]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_33-2021-Cablivi.pdf?x69461](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_33-2021-Cablivi.pdf?x69461)
2. Contreras E, de la Rubia J, del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M, et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(7):331.e1-331.e13.
3. George JN, Adam C. Acquired TTP: Clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2021 [Internet]. [consulta: 29 setembre 2021]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-immune-ttp>
4. Pascual-Izquierdo C, Del Río-Garma J, de la Rubia J, Viejo A, Mingot E, Cid J, et al. Incidence, diagnosis, and outcome of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A nationwide survey by the Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2021 Aug;36(4):563–73.
5. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report. Cablivi® (nanobody directed towards the human A1 domain of von Willebrand factor).EU/3/09/629. (EMA/OD/109/08). London (United Kingdom) [Internet]. 2018 [consulta: 20 octubre 2021]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/cablivi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/cablivi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
6. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 May;129(21):2836–46.
7. Mingot Castellano ME, Pascual-Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreiras D, Sebastián E, et al. Recomendaciones para el abordaje clínico de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. *Med Clin (Barc)*. 2021.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Cablivi® (caplacizumab). EMA/H/C/004426/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2018 [Internet]. [consulta: 30 setembre 2021]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - variation. Cablivi® (caplacizumab). EMA/H/C/004426/II/0021. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); abril 2020 [Internet]. [consulta: 24 octubre 2021]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
10. Acquired TTP: Initial treatment. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2021 [Internet]. [consulta: 30 setembre 2021]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/acquired-ttp-initial-treatment>
11. Romero S, Sampere A, Gómez-Seguí I, Román E, Moret A, Jannone R, et al. Guía práctica de tratamiento urgente de la microangiopatía trombótica. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(3):129.e1-123.e9.
12. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2496–502.
13. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021 Apr;137(14):1855–61.
14. Fitxa tècnica de Cablivi® (caplacizumab).ABLYNX NV. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Agost 2018. [Internet]. [consulta: 30 setembre 2021]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181305001/FT\\_1181305001.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181305001/FT_1181305001.html#5-propiedades-farmacol-gicas)
15. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan;380(4):335–46.
16. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016 Feb;374(6):511–22.
17. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood*. 2021 Apr;137(13):1731–40.

18. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021 Feb;137(6):733–42.
19. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2020 Jul;4(13):3085–92.
20. Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost*. 2020 Feb;18(2):479–84.
21. Peyvandi F, Cataland S, Scully M, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv*. 2021 Apr;5(8):2137–41.
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of the Risk Management Plan for Cablivi® (caplacizumab) [Internet]. 2018. [consulta: 21 octubre 2021]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cablivi-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cablivi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [Internet]. 2020. [consulta: 25 octubre 2021]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197>
24. Consortium SM. Caplacizumab 10mg powder and solvent for solution for injection (Cablivi®). SMC2266. [Internet]. 2020 [consulta: 25 octubre 2021]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5367/caplacizumab-cablivi-final-august-2020docx-for-website.pdf>
25. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. CAPLACIZUMAB (CABLIVI — Sanofi-Aventis Canada Inc.) [Internet]. 2020. [consulta: 25 octubre 2021]. Disponible a: [https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0633\\_Cablivi - CDEC Final Recommendation September 1%2C 2020 for posting.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0633_Cablivi - CDEC Final Recommendation September 1%2C 2020 for posting.pdf)
26. Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY. CABLIVI (caplacizumab), antithrombotic. [Internet]. 2019 [consulta: 25 octubre 2021]. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/cablivi\\_summary\\_ct17389.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/cablivi_summary_ct17389.pdf)