

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

CABLIVI (CAPLACIZUMAB)

Tratamento de adultos que tenham um episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), em conjunto com plasmáférese e imunossupressão

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12/01/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Caplacizumab

Nome do medicamento: Cablivi

Apresentações:

- *1 unidade – 1 ml, Pó e solvente para solução injetável, doseados a 10 mg, n.º registo 5759634;*
- *7 unidades – 1 ml, Pó e solvente para solução injetável, doseados a 10 mg, n.º registo 5768445;*
- *7 unidades – 1 ml, Pó e solvente para solução injetável, doseados a 10 mg, n.º registo 5768452.*

Titular da AIM: Ablynx NV

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Cablivi é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com peso igual ou superior a 40 kg que tenham um episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), em conjunto com plasmaférese e imunossupressão.

Exclui-se o financiamento para doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, refratários a plasmaferese e imunossupressão.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Cablivi (Caplacizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Tratamento de adultos que tenham um episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), em conjunto com plasmaférese e imunossupressão.

Concluiu-se que existe sugestão de que o caplacizumab em combinação com plasmaferese e imunossupressão apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a plasmaferese em combinação com imunossupressão.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:

Não recomendado o financiamento para doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, refratários a plasmaferese e imunossupressão.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Cablivi (DCI caplacizumab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A púrpura trombocitopénica trombótica adquirida é uma doença da coagulação. Trata-se de uma microangiopatia trombótica cuja causa mais frequente é a deficiente atividade da metaloprotease ADAMTS13 do plasma, responsável pela clivagem do Factor de von Willebrand (FVW). A diminuição/ausência de atividade desta enzima, causada por auto-anticorpos que inibem a sua atividade ou aumentam a sua clearance, permite a ocorrência de multímeros de FVW anormalmente grandes, dando origem à formação de trombos plaquetários a nível dos pequenos vasos, danificando a passagem de plaquetas e eritrócitos, causando trombocitopenia e anemia significativas. A baixa contagem de plaquetas origina fenómenos de hemorragia espontânea, com o surgimento de pontilhado púrpura na superfície da pele. A patologia afeta frequentemente o sistema nervoso central, podendo observar-se um estado de confusão generalizada, convulsões e alterações de comportamento. Os doentes podem desenvolver ainda problemas cardíacos e renais, quando se formam trombos nos vasos que conduzem a estes órgãos¹.

A doença pode ser despoletada por variadas situações (como cirurgia, doença infecciosa, gravidez) e quando não adequada e rapidamente tratada, é quase sempre fatal, mas com os tratamentos atualmente disponíveis a taxa de mortalidade baixa para cerca de 10%¹.

A PTT afeta entre 2,2 e 2,9 pessoas em cada 10.000 habitantes, tendo por esse motivo o medicamento recebido estatuto de órfão. A incidência anual de PTT estima-se que ronde 1 caso por cada 250.000 habitantes, sendo a forma adquirida a mais frequente (95% do total dos casos de PTT). A patologia tem maior incidência nas faixas etárias entre os 30 e os 50 anos (mas existem casos descritos desde os 9 até aos 78 anos) e uma maior predominância no sexo feminino, na razão de 3/2¹.

A taxa anual de incidência deverá rondar os 30 novos casos¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Caplacizumab é um nanocorpo (anticorpos monoclonais de camélídeo. Designam-se assim por serem compostos unicamente por duas cadeias pesadas. Apresentam algumas vantagens face aos anticorpos convencionais, como um potencial imunogénico inferior e uma maior estabilidade térmica e química) humanizado bivalente, (composto por duas unidades humanizadas idênticas, ligadas geneticamente por um ligando 3-alanina), que visa o domínio A1 do factor von Willebrand, inibindo a interação deste com as plaquetas. O caplacizumab previne assim a adesão plaquetária excessiva mediada pelo fator von Willebrand, que é característica da PTTa. Afeta também a disposição do fator von Willebrand, provocando reduções transitórias dos níveis totais de antígeno do fator von Willebrand, o que por sua vez leva à redução dos níveis de fator VIII:C durante o tratamento¹.

À data, a única alternativa terapêutica aprovada para tratamento desta patologia é a plasmaférese (existem outras terapêuticas utilizadas na prática clínica – nomeadamente imunossupressão com corticoides e, nos casos refratários, o rituximab – mas o seu uso é *off-label*)¹.

A apresentação proposta para comercialização (frasco para injetáveis com 10 mg de caplacizumab) é adequada à posologia preconizada¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional de caplacizumab “*para o tratamento de adultos que tenham um episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), em conjunto com plasmaférese e imunossupressão*”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do caplacizumab.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
1	Doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida não previamente tratados (episódio inicial de PTTa) ou em recidiva	Caplacizumab em combinação com plasmaférese e imunossupressão	Plasmaférese e imunossupressão (por exemplo, glucocorticoides)
2	Doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida refratários a plasmaférese e imunossupressão	Caplacizumab em combinação com plasmaférese e imunossupressão	Plasmaférese e imunossupressão (por exemplo, rituximab, ciclofosfamida, bortezomib, ou micofenolato de mofetil)

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

<i>Medidas de resultado</i>	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	crítica
Sobrevivência livre de recaída	6	importante
Taxa de remissão	7	crítica
Taxa de refratários	6	importante
Qualidade de vida	9	crítica
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos graves	8	crítica
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	crítica
Eventos adversos de especial interesse: Eventos hemorrágicos	8	crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O Infarmed definiu como comparador(es) relevante(s) do caplacizumab, plasmaferese e imunossupressão. O TAIM submeteu os estudos ALX-0681-2.1/10 (TITAN)² e ALX-0681-301 (HERCULES)³, que comparam caplacizumab em combinação com plasmaferese com plasmaferese isoladamente. O estudo ALX-0681-2.1/10² foi um estudo de fase 2, aberto para os investigadores, interrompido precocemente devido a uma baixa taxa de recrutamento. Apenas foram incluídos 75 doentes (36 no grupo caplacizumab e 39 no grupo placebo) dos 110 doentes que estavam

inicialmente previstos. Assim, a Comissão considerou como mais relevante para a presente avaliação, o estudo ALX-0681-301³.

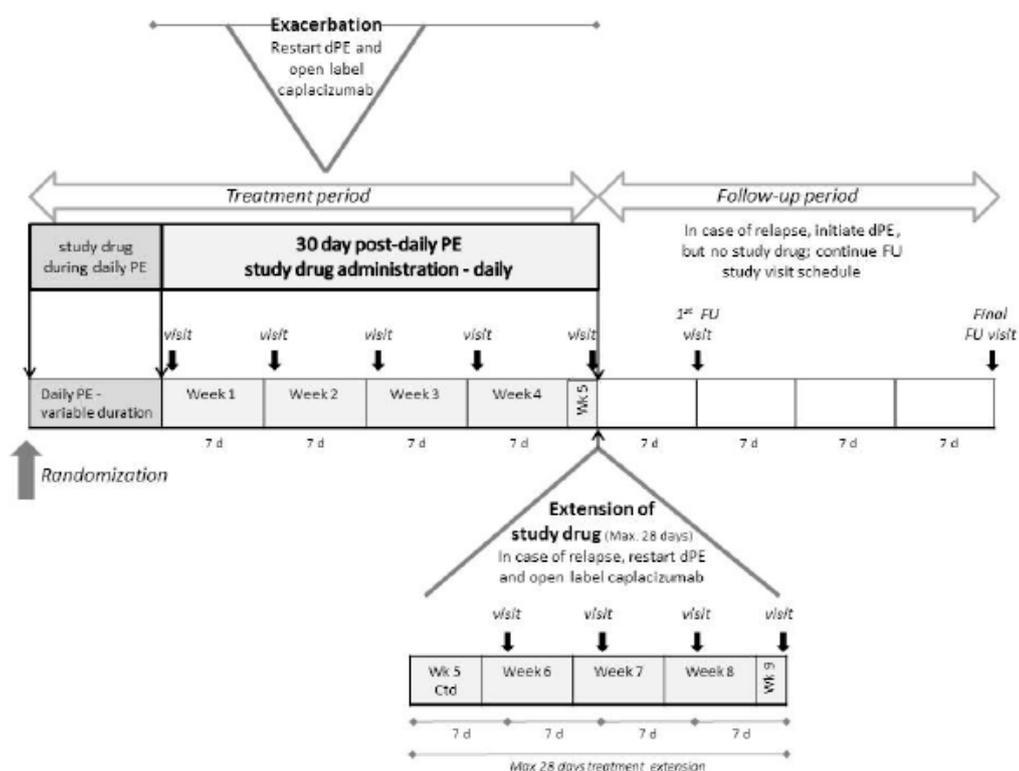
Estudo ALX0681-301 (HERCULES)³

Desenho do estudo

O estudo ALX0681-301 (HERCULES)³ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 92 centros de 15 países (Portugal não incluído), que incluiu doentes adultos com púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, previamente tratados com uma sessão de plasmaferese, que aleatorizou 145 doentes, numa relação de 1:1, para receberem caplacizumab (n=72) ou placebo (n= 73), enquanto estavam a receber plasmaferese, e avaliou o tempo até à normalização do número de plaquetas.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo HERCULES*



Fonte: Extraído de referência 3

Crítérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 18 anos, terem um diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) adquirida (inicial ou recorrente), diagnosticada com base na apresentação clínica (presença de trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática com esquizocitos no esfregaço de sangue), necessitassem de tratamento por plasmaferese e tivessem recebido exatamente uma sessão de plasmaferese. A existência de um deficit grave de ADAMTS13 não era um critério de inclusão.

Foram excluídos os doentes que apresentavam uma contagem de plaquetas superior ou igual a 100.000/mm³, uma creatinina superior a 2,3 mg/dL se plaquetas superiores a 30.000/mm³, microangiopatia trombótica de outras etiologias, como síndrome hemolítico urémico ou PTT congénita.

Foram ainda excluídos os doentes sob terapêutica anticoagulante (antagonistas da vitamina K, heparina) que não pudessem ser interrompida, com hipertensão arterial maligna, ou que apresentassem uma expectativa de vida não relacionada com a PTT inferior a 6 meses.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativo (IWRS/IVRS), numa relação de 1:1, para receberem caplacizumab (n=72) ou placebo (n= 73). A aleatorização foi estratificada pelo envolvimento neurológico (pontuação da escala de coma de Glasgow ≤12 vs >13).

Os braços de tratamento a que os doentes estavam alocados eram ocultos dos doentes, investigadores e outros membros da equipa de investigação até à data do encerramento da base de dados final. Nos doentes que apresentaram recorrências durante o período de estudo, e que subsequentemente receberam caplacizumab em regime aberto, mantiveram oculto o braço de tratamento a que previamente estiveram alocados.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, a caplacizumab 10 mg em bolus endovenoso inicial, seguido de 10 mg por dia subcutâneo, ou placebo, ambos em combinação com plasmaferese. A duração da plasmaferese foi variável, sendo suspensa 2 a 5 dias após normalização das plaquetas. Os doentes receberam plasmaferese diariamente, com um volume de troca 1 a 1,5 vezes o volume de plasma estimado. O tratamento com caplacizumab ou placebo prolongou-se por 30 dias após terminar a plasmaferese, podendo ser prolongado até um máximo de 28 dias adicionais no caso de existir risco de recorrência (por exemplo, níveis baixos de ADAMTS13).

De acordo com o protocolo de estudo, no caso de exacerbação da doença durante o período de 30 dias após terminar a plasmaferese, ou de recidiva durante o período de extensão, os doentes recebiam, em regime aberto, caplacizumab 10 mg em bólus endovenoso inicial, seguido de 10 mg por dia subcutâneo. No caso de recidiva durante o período de seguimento sem tratamento de 28 dias, os doentes foram tratados com tratamento padrão, sem reinício do fármaco de estudo.

Os doentes receberam glucocorticoides (prednisona ou prednisolona), na dose ≥ 1 mg/Kg diário, durante o período de plasmaferese, podendo a partir daí ser reduzidos progressivamente à discricção do investigador, tendo por objetivo interromper os corticoides no prazo de 30 dias após terminar a plasmaferese.

A recorrência foi definida como uma nova diminuição na contagem de plaquetas que necessitou reinício de plasmaferese após ter ocorrido normalização das plaquetas. Uma exacerbação foi definida como a recorrência que ocorreu no prazo de 30 dias após a última plasmaferese. Uma recidiva foi definida como uma recorrência que ocorreu após mais de 30 dias após a última plasmaferese.

Os procedimentos de estudo estão descritos nas Tabelas 4 e 5.

Medidas de resultado

A variável de resultado primária foi o tempo até à resposta, definido como o tempo desde a primeira injeção endovenosa de caplacizumab ou placebo e a normalização na contagem de plaquetas (contagem de plaquetas de pelo menos $150.000/\text{mm}^3$), com descontinuação da plasmaferese no prazo de 5 dias.

As 4 variáveis de resultado secundárias incluíram: um evento composto de morte relacionada com PTT, recorrência da PTT, ou eventos tromboembólicos major durante o período de tratamento; recorrência da PTT durante qualquer fase do estudo, incluindo o período de extensão; PTT refratária (definida por ausência de duplicação do número de plaquetas após 4 dias de tratamento e uma LDH permanecendo acima do limite superior do normal); e tempo até à normalização dos 3 marcadores de lesão de órgão (desidrogenase láctica, troponina I cardíaca, e creatinina sérica).

Tabela 4: Procedimentos durante o período de plasmaferese

Study Visit	Day 1 (Baseline)	Day 2	Day 3	Day 4	DAILY from Day 5 to end of daily PE	WEEKLY b on Day 8, 15, ... (± 1 day)
Complement C5a and C5b-9 (initial daily PE period only)	x					
Randomization	x					
Study drug administration ^c	x	x	x	x	x	x
Plasma exchange + corticosteroids ^d	x	x	x	x	x	x
Neurologic assessments ^e	x	x	x	x	x	x
SMMSE	x	x	x	x	x	x
Clinically significant TTP event	x	x	x	x	x	x
Bleeding assessment ^f	x	x	x	x	x	x
Physical examination	x					x
Height and weight (initial daily PE period only)	x					
Vital signs ^f	x					x
12-lead ECG ^h	x	x	x	x		
Adverse events						→
Concomitant medication						→
Platelet count ^j	x	x	x	x	x	x
Blood smear ^j	x					
Clinical laboratory analyses ⁱ	x					x
Organ damage markers ^k	x	x	x	x	x	x
ADAMTS13 activity	x					
PK	x	x	x			
PD parameters ^l	x	x	x			
Immunogenicity (ADA) ^m	x					

Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 5: Procedimentos durante os 30 dias após a plasmaferese

Study Period Study Visit	30-Day Post-Daily PE Period					Early Termination Visit	Follow-up	
	Week 1 Day 1 (1 day after last daily PE)	Week 2 Day 8 (8 days after last daily PE) (± 1 day)	Week 3 Day 15 (15 days after last daily PE) (± 1 day)	Week 4 Day 22 (22 days after last daily PE) (± 1 day)	Week 5 Day 30 End of 30-day post-daily PE Period (± 1 day)		First FU visit 7 days after last dosing (± 1 day)	Final FU visit 28 days after last dosing (± 1 day)
Study drug administration (daily) ^b	x	x	x	x	x			
Corticosteroids	x	x	x	x	x			
Review of patient diary	x	x	x	x	x			
Neurologic assessments ^c	x				x	x	x	x
SMMSE	x				x	x	x	x
Clinically significant TTP event	x	x	x	x	x	x	x	x
Bleeding assessment ^d	x	x	x	x	x	x	x	x
Physical examination	x				x	x	x	x
Vital signs ^e	x				x	x	x	x
12-lead ECG ^f	x				x	x	x	x
Adverse events								→
Concomitant medication								→
Platelet count ^h	x	x	x	x	x	x	x	x
Clinical laboratory analyses ^g	x				x	x	x	x
Organ damage markers ⁱ	x	x	x	x	x	x	x	x
ADAMTS13 Activity	x	x	x	x	x	x	x	x
PK	x	x	x	x	x	x		
PD parameters ^j	x	x	x	x	x	x	x	x
Immunogenicity (ADA) ^k	x				x		x	x

Fonte: Extraído de referência 3

Análise estatística

A população *intenção de tratar* incluiu todos os doentes aleatorizados e foi usada na análise de eficácia. A população de segurança incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo.

Os dados em falta não foram incluídos no denominador no cálculo de percentagens. Não foi feita qualquer imputação de dados em falta.

Utilizaram-se métodos de Kaplan-Meier para estimar o tempo até ao evento.

Para controlar o erro de tipo I a nível de 5%, as medidas de resultado secundárias foram testadas de forma hierárquica, na seguinte sequência: proporção de doentes com evento composto de morte relacionada com PTT, recorrência da PTT, ou eventos tromboembólicos major durante o período de tratamento; proporção de doentes com uma recorrência da PTT; proporção de doentes com PTT refratária; e tempo até à normalização dos 3 marcadores de lesão de órgão.

Estimou-se que seriam necessários 132 doentes (121 eventos), para ter um poder de 80%, para detetar uma redução de 40% no tempo mediano até à resposta, a um nível de alfa bilateral de 0,05. Assumindo um tempo mediano até à resposta no grupo placebo de 7 dias, isto corresponderia a um tempo mediano até à resposta no grupo caplacizumab de 4,2 dias. Os 132 doentes também forneciam um poder de 83% para detetar uma redução de 20% na primeira medida de resultado secundário, a um nível de alfa bilateral de 0,05 (assumindo uma incidência de 30% e 10%, nos grupos placebo e caplacizumab, respetivamente).

Resultados

Fluxo de doentes

Foram incluídos 145 doentes, 72 doentes no braço caplacizumab e 73 no braço placebo. Um doente no grupo caplacizumab não recebeu a medicação do estudo por ter retirado o consentimento.

No total, 93 doentes (64,1%) completaram a fase de dupla ocultação do estudo: 60 doentes (83,3%) no grupo caplacizumab, e 33 doentes (45,2%) no grupo placebo. Os principais motivos para descontinuação do estudo foram eventos adversos e retirada do consentimento.

O fluxo de doentes é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6: Fluxo de doentes

Population, n (%)	Caplacizumab (N = 72)	Placebo (N = 73)	All subjects (N = 145)
Completed the DB Week 5 visit (i.e., end of 30-day post-daily PE Period)	60 (83.3)	33 (45.2)	93 (64.1)
Had at least 1 week of DB treatment extensions ^a	20 (27.8)	5 (6.8)	25 (17.2)
1 week of DB treatment extensions	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
2 weeks of DB treatment extensions	4 (5.6)	0	4 (2.8)
3 weeks of DB treatment extensions	5 (6.9)	1 (1.4)	6 (4.1)
4 weeks of DB treatment extensions	9 (12.5)	3 (4.1)	12 (8.3)
Completed the Overall Study Period	58 (80.6)	50 (68.5)	108 (74.5)
Discontinued	14 (19.4)	23 (31.5)	37 (25.5)
Primary reason for discontinuation:			
Adverse event	6 (8.3)	5 (6.8)	11 (7.6)
Subject lost to follow-up	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Non-compliance with study drug	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Subject withdrew consent	4 (5.6)	5 (6.8)	9 (6.2)
Legal representative withdrew consent	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Death	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Physician's decision	2 (2.8)	4 (5.5)	6 (4.1)
Other	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)

Abbreviations: DB = Double-blind; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with non-missing observations

^a 3 subjects, i.e., 2 subjects in the caplacizumab group (Subjects 3010099 and 3010107) and 1 subject in the placebo group (Subject 3010091) started treatment extensions but discontinued the study prior to reaching 1 week of treatment extensions (i.e., having a Week 6 visit).

Fonte: Extraído de referência 3

Características basais de doentes

Os participantes tinham em média 46 anos, 69% eram do sexo feminino, e 72,9% eram de raça branca. Contudo, mais doentes no grupo placebo eram de raça branca (78,1% vs 68,1%), e mais doentes no grupo caplacizumab eram de raça asiática (5,8% vs 0%).

As características demográficas dos participantes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: As características demográficas da população do estudo

	Caplacizumab (N = 72)	Placebo (N = 73)	All Subjects (N = 145)
Age (years)			
N	72	73	145
Mean (SD)	44.9 (13.46)	47.3 (14.07)	46.1 (13.78)
Median (Min; Max)	44.0 (18; 77)	45.0 (21; 79)	45.0 (18; 79)
Gender, n (%)	72	73	145
Male	23 (31.9)	22 (30.1)	45 (31.0)
Female	49 (68.1)	51 (69.9)	100 (69.0)
Height (cm)			
N	61	60	121
Mean (SD)	167.69 (8.772)	166.22 (9.537)	166.96 (9.150)
Median (Min; Max)	165.10 (147.3; 184.0)	165.05 (146.7; 189.2)	165.10 (146.7; 189.2)
Weight (kg)			
N	62	61	123
Mean (SD)	83.80 (20.120)	83.23 (22.331)	83.51 (21.159)
Median (Min; Max)	83.00 (46.5; 145.7)	78.00 (48.8; 149.6)	80.00 (46.5; 149.6)
BMI (kg/m²)			
N	61	60	121
Mean (SD)	29.76 (7.030)	30.25 (8.490)	30.00 (7.760)
Median (Min; Max)	27.80 (18.3; 53.5)	27.55 (18.9; 59.3)	27.80 (18.3; 59.3)
Race, n (%)	69	64	133
White	47 (68.1)	50 (78.1)	97 (72.9)
Black or African American	15 (21.7)	13 (20.3)	28 (21.1)
Asian	4 (5.8)	0	4 (3.0)
Far East Oriental	1 (1.4)	0	1 (0.8)
Asiatic Indian	3 (4.3)	0	3 (2.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.4)	0	1 (0.8)
Other ^a	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (2.3)
Missing ^b	3	9	12
Ethnicity, n (%)	69	64	133
Hispanic or Latino	4 (5.8)	2 (3.1)	6 (4.5)
Non-Hispanic or Latino	65 (94.2)	62 (96.9)	127 (95.5)
Missing	3	9	12
Blood Group, n (%)	71	72	143
O	32 (45.1)	32 (44.4)	64 (44.8)
A	24 (33.8)	33 (45.8)	57 (39.9)
B	14 (19.7)	6 (8.3)	20 (14.0)
AB	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Missing	1	1	2

Abbreviations: BMI = body mass index; Min = minimum; Max = Maximum; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with non-missing observations; SD = standard deviation

^a: The race of 2 Filipino subjects (1 in each treatment group) and 1 Arab subject (caplacizumab group) was completed as "Other" in the Case Report Form (CRF).

^b: Missing due to "not allowed to ask"

Fonte: Extraído de referência 3

Do total, 33,3% dos doentes no grupo caplacizumab, e 53,4% no grupo placebo, apresentavam um episódio recorrente. Mais doentes no grupo caplacizumab apresentavam um episódio classificado como muito severo (41,7% vs 34,2%). A percentagem de doentes com atividade de ADAMTS13 inferior a 10% era de 90,3% no grupo placebo, e de 81,7% no grupo caplacizumab. Mais doentes no grupo caplacizumab apresentavam desidrogenase

lática elevada (89,4% vs 84,8%), e mais doentes no grupo placebo apresentavam creatinina elevada (25,8% vs 19,7%). As características basais da doença são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: *Características basais da doença*

	Caplacizumab (N = 72)	Placebo (N = 73)	All Subjects (N = 145)
Baseline Platelet count (10⁹/L) ^a			
N	70	72	142 ^b
Mean (SD)	32.0 (27.19)	39.1 (29.13)	35.6 (28.32)
Median (Min; Max)	24.0 (3; 119)	25.5 (9; 133)	24.0 (3; 133)
Previous TTP episodes, n (%)	72	73	145
Initial	48 (66.7)	34 (46.6)	82 (56.6)
Recurrent	24 (33.3)	39 (53.4)	63 (43.4)
Number of previous TTP episodes, n (%)	72	73	145
0	48 (66.7)	34 (46.6)	82 (56.6)
1	8 (11.1)	21 (28.8)	29 (20.0)
2	9 (12.5)	7 (9.6)	16 (11.0)
>2	7 (9.7)	11 (15.1)	18 (12.4)
Severity of disease, n (%)	72	73	145
Very severe	30 (41.7)	25 (34.2)	55 (37.9)
Less severe	42 (58.3)	48 (65.8)	90 (62.1)
ADAMTS13 activity, n (%)	71	72	143
< 10%	58 (81.7)	65 (90.3)	123 (86.0)
≥ 10%	13 (18.3)	7 (9.7)	20 (14.0)
missing	1	1	2
cTnI, n (%)	66	66	132
≤ ULN	30 (45.5)	31 (47.0)	61 (46.2)
> ULN	36 (54.5)	35 (53.0)	71 (53.8)
Missing	6	7	13
cTnI (µg/L)			
n	66	66	132
Mean (SD)	3.4658 (13.59726)	0.6330 (1.57362)	2.0494 (9.74614)
Median (Min; Max)	0.0880 (0.010; 75.959)	0.0690 (0.010; 7.282)	0.0785 (0.010; 75.959)
Lactate Dehydrogenase, n (%)	66	66	132
≤ ULN	7 (10.6)	10 (15.2)	17 (12.9)
> ULN	59 (89.4)	56 (84.8)	115 (87.1)
Missing	6	7	13
Lactate Dehydrogenase (U/L)			
n	66	66	132
Mean (SD)	612.9 (445.45)	517.4 (457.38)	565.2 (452.28)
Median (Min; Max)	449.5 (120; 2525)	403.0 (151; 3343)	422.0 (120; 3343)
Serum creatinine, n (%)	66	66	132
≤ ULN	53 (80.3)	49 (74.2)	102 (77.3)
> ULN	13 (19.7)	17 (25.8)	30 (22.7)
Missing	6	7	13
Serum creatinine (µmol/L)			
n	66	66	132
Mean (SD)	100.015 (99.9434)	102.030 (70.6695)	101.023 (86.2280)
Median (Min; Max)	77.000 (35.00; 717.00)	82.500 (52.00; 482.00)	80.000 (35.00; 717.00)
GCS score, n (%)	71	72	143
≤ 12	6 (8.5)	5 (6.9)	11 (7.7)
13-15	65 (91.5)	67 (93.1)	132 (92.3)
Missing	1	1	2
SMMSE total score			
n	62	61	123
Mean (SD)	24.8 (8.88)	25.3 (6.32)	25.0 (7.69)
Median (Min; Max)	28.0 (0; 30)	27.0 (0; 30)	28.0 (0; 30)

RICO activity, %			
n	66	64	130
Mean (SD)	123.46 (53.401)	135.04 (68.443)	129.16 (61.306)
Median (Min; Max)	123.10 (11.0; 300.0)	126.75 (11.8; 300.0)	124.45 (11.0; 300.0)
vWF:Ag concentration, %			
n	65	64	129
Mean (SD)	159.49 (52.381)	174.52 (79.754)	166.95 (67.524)
Median (Min; Max)	158.60 (32.0; 312.5)	164.70 (22.5; 559.2)	162.30 (22.5; 559.2)
FVIII:C activity, %			
n	60	62	122
Mean (SD)	179.43 (61.709)	168.35 (74.583)	173.80 (68.499)
Median (Min; Max)	177.30 (32.0; 335.9)	166.85 (45.3; 409.2)	173.00 (32.0; 409.2)
Baseline C5a (mg/L), %			
n	66	62	128
Mean (SD)	0.014 (0.0110)	0.017 (0.0375)	0.016 (0.0272)
Median (Min; Max)	0.011 (0.00; 0.07)	0.013 (0.00; 0.30)	0.012 (0.00; 0.30)
Baseline C5b-9 (mg/L), %			
n	64	62	126
Mean (SD)	0.38 (0.276)	0.26 (0.175)	0.32 (0.237)
Median (Min; Max)	0.27 (0.1; 1.3)	0.22 (0.1; 1.0)	0.25 (0.1; 1.3)

Fonte: extraído de referência 3

Todos os doentes receberam plasmaferese. Ao longo do estudo, o tempo médio de plasmaferese foi de $5,8 \pm 0,51$ dias no grupo caplacizumab, e de $9,4 \pm 0,81$ no grupo placebo. O volume total de plasmaferese foi de $21,3 \pm 1,6$ litros no grupo caplacizumab, e de $35,9 \pm 4,2$ litros no grupo placebo.

Por protocolo, todos os doentes tinham de receber corticosteroides. Eram permitidos outros imunossuppressores de acordo com a prática local.

Receberam rituximab, 40% dos doentes no grupo caplacizumab e 49,3% no grupo placebo. Receberam micofenolato de mofetil 8,6% dos doentes no grupo caplacizumab e 0% no grupo placebo. Receberam imunoglobulina humana, 5,7% dos doentes no grupo caplacizumab, e 0% no grupo placebo.

A Tabela 9 mostra a imunossupressão recebida durante o estudo.

Tabela 9: *Imunossupressão recebida durante o estudo*

	Caplacizumab (N = 72)	Placebo (N = 73)
Immunosuppressive medication taken, n (%)	70 (100)	71 (100)
Corticosteroids	69 (98.6)	71 (100)
Rituximab	28 (40.0)	35 (49.3)
Other	13 (18.6)	4 (5.6)
<i>Mycophenolate mofetil</i>	6 (8.6)	0
<i>Immunoglobulin human normal</i>	4 (5.7)	0
<i>Splenectomy</i>	2 (2.9)	1 (1.4)
<i>Hydroxychloroquine</i>	2 (2.9)	1 (1.4)
<i>Bortezomib</i>	2 (2.9)	0
<i>Cyclophosphamide</i>	1 (1.4)	1 (1.4)
<i>Ciclosporin</i>	1 (1.4)	1 (1.4)
<i>Immunapheresis</i>	1 (1.4)	0

Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with medication taken

Note: The population taking at least one immunosuppressive is set at 100%. The incidence of specific medications is calculated using the total population taking at least one immunosuppressive as denominator.

Fonte: extraído de referência 3

Os doentes receberam corticoides durante, em média, 29 dias no grupo caplacizumab e 30 dias no grupo placebo. A dose cumulativa de corticoides foi de 2,4 gramas tanto no grupo caplacizumab como no grupo placebo. Estes dados estão representados na Tabela 10.

Tabela 10: *Duração e dose cumulativa de corticoides recebidos durante o estudo*

	Caplacizumab N=72	Placebo N=73
Total duration of corticosteroids use (days)		
n	68	71
Mean (SE)	29.3 (19.01)	30.4 (19.63)
Median (Min; Max)	34.0 (1; 65)	32.0 (1; 78)
Cumulative dose of corticosteroids (mg)		
n	68	71
Mean (SE)	2398.34 (3033.152)	2352.27 (1730.379)
Median (Min; Max)	1970 (60; 23125)	1770 (100; 8440)

Abbreviations: Min = minimum; Max = maximum; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with events; SE = standard error

Fonte: extraído de referência 3

Durante o período de plasmaferese, foram usadas medicações anti-trombóticas em 27/71 doentes (38%) no grupo caplacizumab, e em 35/73 doentes (47,9%) no grupo placebo. No período após plasmaferese, foram usadas medicações anti-trombóticas em 29/65 doentes (44,6%) no grupo caplacizumab, e em 29/64 doentes (45,3%) no grupo placebo.

Cablivi (Caplacizumab)

Receberam transfusões de sangue durante o período de plasmaferese 15/71 doentes (21,1%) no grupo caplacizumab, e 12/73 doentes (16,4%) no grupo placebo. Receberam transfusões de sangue no período pós plasmaferese, 6/65 doentes (9,2%) no grupo caplacizumab, e 5/64 doentes (7,8%) no grupo placebo.

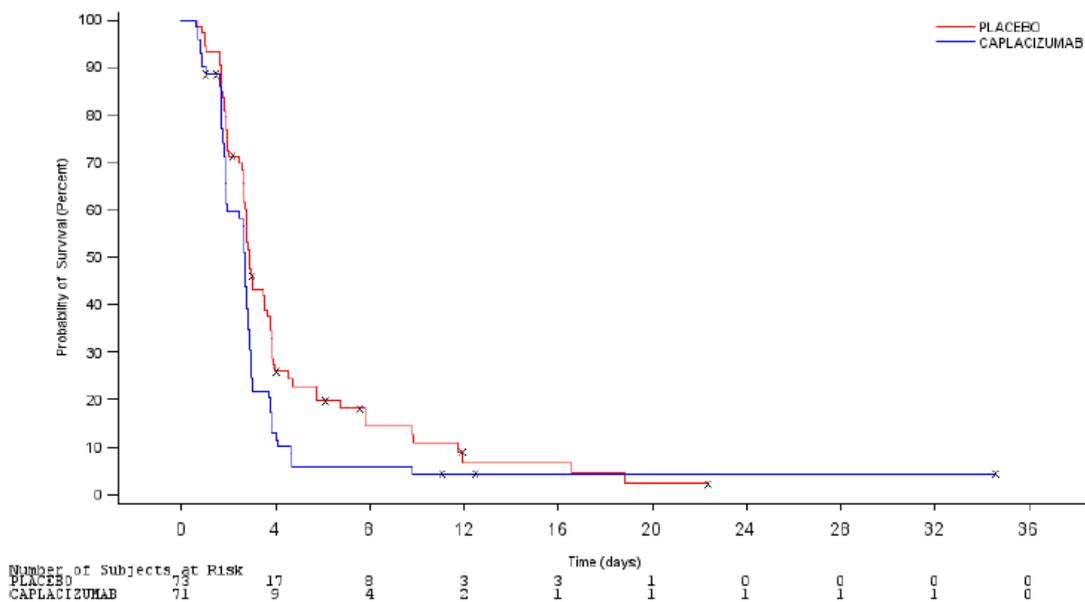
Eficácia

Normalização das plaquetas

Normalizaram as plaquetas 66/73 doentes (90,4%) no grupo placebo, e 66/72 doentes (91,7%) no grupo caplacizumab (risco relativo 0,869; IC95% 0,307 a 2,461; $p=0,792$).

O tempo mediano até à normalização da contagem de plaquetas foi de 2,88 dias no grupo placebo, e de 2,69 dias no grupo caplacizumab (*razão de riscos* 1,55; IC95% 1,095 a 2,195; $p=0,01$). Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: Tempo até à normalização da contagem de plaquetas



Fonte: extraído de referência 3

Evento composto de morte relacionada com PTT, recorrência da PTT, ou evento tromboembólico major

Do total de doentes, 9/72 doentes (12,7%) no grupo caplacizumab, e 36/73 doentes (49,3%) no grupo placebo, apresentaram um evento composto ($p < 0.0001$). A maioria foram exacerbações da PTT (caplacizumab 3/72 [4,2%]; placebo 28/73 [38,4%]).

Estes dados são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: *Proporção de doentes com morte relacionada com PTT, recorrência da PTT, ou evento tromboembólico major*

	Double-Blind Caplacizumab (N = 72)	Double-Blind Placebo (N = 73)
Number of subjects assessed	71	73
Number of subjects with, n (%)		
TTP-related death	0	3 (4.1)
Recurrence of TTP (exacerbation)	3 (4.2)	28 (38.4)
At least one treatment-emergent major thromboembolic event	6 (8.5)	6 (8.2)
Total (at least one of the above mentioned events)	9 (12.7)	36 (49.3)
p-value (CMH test adjusting for GCS at randomization)	<0.0001	

Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with events; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura

Fonte: extraído de referência 3

Recorrência da PTT

Durante o período em dupla ocultação, ocorreu recorrência (exacerbação) de PTT em 3/71 doentes (4,2%) no grupo caplacizumab, e em 28/73 doentes (38,4%) no grupo placebo ($p = 0,0004$).

Durante o período de *seguimento*, observou-se recorrência da PTT (recidiva) em 6/66 (9,1%) no grupo caplacizumab e em nenhum doente no grupo placebo.

Durante todo o estudo (até ao final do período de *seguimento*), observou-se recorrência DA PTT em 9/71 doentes (12,7%) no grupo caplacizumab, e em 28/73 doentes (38,4%) no grupo placebo.

PTT refratária ao tratamento

Durante o tratamento em dupla ocultação, apresentaram-se refratários à terapia 0/72 doentes (0%) no grupo caplacizumab, e 3/73 doentes (4,2%) no grupo placebo ($p=0,0572$).

Doença refratária foi definida por ausência de duplicação no número de plaquetas após 4 dias de tratamento e desidrogenase láctica superior ao limite superior do normal.

Normalização dos marcadores de lesão de órgão

No basal, a desidrogenase láctica estava elevada em 59/66 doentes (89,4%) no grupo caplacizumab, e em 56/66 doentes (84,8%) no grupo placebo. No basal, a troponina I cardíaca estava elevada em 36/66 doentes (54,5%) no grupo caplacizumab, e em 35/66 doentes (53,0%) no grupo placebo. No basal, a creatinina estava elevada em 13/66 doentes (19,7%) no grupo caplacizumab, e em 17/66 doentes (25,8%) no grupo placebo.

Durante o estudo, normalizaram os 3 marcadores de lesão de órgão 62/65 doentes (95,4%) no grupo caplacizumab, e 50/66 doentes (75,8%) no grupo placebo (risco relativo 1,259; IC95% 1,087 a 1,458; p nominal= 0,0021).

O tempo mediano até à normalização dos 3 marcadores de lesão de órgão (desidrogenase láctica [sangue], troponina I cardíaca [coração], e creatinina sérica [rim]) foi de 3,36 dias (IC95% 1,88 a 7,71) no grupo placebo, e de 2,86 dias (IC95% 1,93 a 3,86) no grupo caplacizumab (p nominal= 0,078). Estes dados foram baseados em 66 doentes no grupo placebo e 66 doentes no grupo caplacizumab.

Eventos cardiovasculares

Durante o período em dupla ocultação, ocorreram eventos cardiovasculares em 8/73 doentes (11,0%) no grupo placebo e em 10/72 doentes (14,1%) no grupo caplacizumab (risco relativo 1,285; IC95% 0,538 a 3,069; p nominal= 0,572).

Durante o período de estudo, ocorreram eventos cardiovasculares em 9/73 doentes (12,3%) no grupo placebo e em 10/72 doentes (13,9%) no grupo caplacizumab (risco relativo 1,127; IC95% 0,487 a 2,609; p nominal= 0,781).

Os eventos cardiovasculares foram uma análise *post hoc* e incluíram, por exemplo, troponinas cardíacas elevadas, enfarte agudo do miocárdio, alterações da condução, alterações da repolarização, insuficiência cardíaca.

Eventos neurológicos

Durante o período em dupla ocultação ocorreram eventos neurológicos em 12/73 doentes (16,4%) no grupo placebo e em 10/71 doentes (14,1%) no grupo caplacizumab (risco relativo 0,857; IC95% 0,396 a 1,856; p nominal= 0,695).

Durante o período de estudo ocorreram eventos neurológicos em 16/73 doentes (21,9%) no grupo placebo e em 12/72 doentes (16,7%) no grupo caplacizumab (risco relativo 0,760; IC95% 0,388 a 1,492; p nominal= 0,426).

Os eventos neurológicos foram uma análise *post hoc* e incluíram: coma, estupor, convulsões, confusão/desorientação, hemiparesia/plegia, deficit focal, agitação e disartria.

Morte relacionada com PTT

Durante o período em dupla ocultação ocorreram mortes relacionadas com PTT em 3/73 doentes (4,1%) no grupo placebo e em 0/71 doentes (0%) no grupo caplacizumab.

Durante o período de estudo ocorreram mortes relacionadas com PTT em 1/73 doentes (1,4%) no grupo placebo e em 1/72 doentes (1,4%) no grupo caplacizumab.

Em relação à mortalidade de todas as causas, durante o período do estudo morreram 3/73 doentes (4,1%) no grupo placebo, e 1/71 doentes (1,4%) no grupo caplacizumab.

Permanência na UCI e no hospital

Estiveram internados na UCI 28/72 doentes (37%) no grupo caplacizumab, e 27/73 doentes (37%) no grupo placebo.

Durante o estudo, o tempo médio de permanência na UCI foi de 3,6±0,41 dias no grupo caplacizumab, e de 10,1±2,3 dias no grupo placebo.

Durante o estudo, o tempo médio de permanência no hospital foi de 12,0±0,96 dias no grupo caplacizumab, e de 16,2±1,6 dias no grupo placebo.

Resultados de eficácia em função da existência de episódio de PTT prévio

O efeito do tratamento nas medidas de eficácia primária e secundária, em função da existência de episódio prévio de PTT é apresentado na Tabela 12.

Tabela 12: Resultados de eficácia em função da existência de episódio de PTT prévio

Efficacy Outcome	Initial Episode		Recurrent Episode	
	Caplacizumab N=48	Placebo N=34	Caplacizumab N=24	Placebo N=39
Time to platelet count response Hazard ratio (95% CI)	1.67 (1.025 to 2.722)		1.64 (0.951 to 2.818)	
At least one event of TTP-related death, a recurrence of TTP, or a TE major thromboembolic event (DB Treatment Period) – n (%)	6 (12.8) ^a	19 (55.9)	3 (12.5)	17 (43.6)
Recurrence of TTP during DB Treatment Period – n (%)	2 (4.3) ^a	15 (44.1)	1 (4.2)	13 (33.3)
Recurrence of TTP during FU Period – n (%)	4 (9.5) ^b	0 ^c	2 (8.3)	0 ^d
Recurrence of TTP during Overall Study Period – n (%)	6 (12.8) ^a	15 (44.1)	3 (12.5)	13 (33.3)
Refractory TTP - n (%)	0	1 (2.9)	0	2 (5.1)

Abbreviations: CI= confidence interval, N= number of subjects, n= number of subjects with events, TTP =

Thrombotic thrombocytopenic purpura

^a 47 subjects were assessable for this event

^b 42 subjects were assessable for this event

^c 16 subjects were assessable for this event

^d 23 subjects were assessable for this event

Fonte: extraído de referência 3

Segurança

Durante o período em dupla ocultação, a duração mediana de tratamento foi de 35 dias no grupo caplacizumab e de 23 dias no grupo placebo. Durante a fase de extensão a duração mediana de tratamento com caplacizumab foi de 36,5 dias.

Observaram-se eventos adversos em 69/71 doentes (97,2%) no grupo caplacizumab, e em 71/73 doentes (97,3%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 28/71 doentes (39,4%) no grupo caplacizumab, e em 39/73 doentes (53,4%) no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos que conduziram à morte em 1/71 doentes (1,4%) no grupo caplacizumab, e em 3/73 doentes (4,1%) no grupo placebo. Estes dados não incluem o tratamento com caplacizumab durante o período aberto.

Cablivi (Caplacizumab)

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 5/71 doentes (7,0%) no grupo caplacizumab, e 9/73 doentes (12,3%) no grupo placebo. Estes dados não incluem o tratamento com caplacizumab durante o período aberto.

Eventos adversos mais frequentes no grupo caplacizumab incluíram fadiga (14,1% vs 8,6%), pirexia (14,1% vs 8,2%), hemorragia gengival (18,3% vs 1,4%), cefaleias (22,5% vs 8,2%), epistaxis (32,4% vs 2,7%), dispneia (9,9% vs 2,7%), infeções virais do trato respiratório superior (5,6% vs 0%), e urticária (16,9% vs 6,8%),

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 13.

Tabela 13: Eventos adversos mais frequentes

System Organ Class Preferred Term; n (%)	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)	Double-Blind Placebo (N = 73)
At least one TEAE	69 (97.2)	71 (97.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	37 (52.1)	36 (49.3)
Catheter site haemorrhage	5 (7.0)	5 (6.8)
Fatigue	10 (14.1)	6 (8.2)
Pyrexia	10 (14.1)	6 (8.2)
Oedema peripheral	4 (5.6)	7 (9.6)
Asthenia	3 (4.2)	4 (5.5)
Chest pain	1 (1.4)	5 (6.8)
Catheter site pain	1 (1.4)	5 (6.8)
Injection site pain	1 (1.4)	4 (5.5)
Pain	4 (5.6)	1 (1.4)
Gastrointestinal Disorders	36 (50.7)	27 (37.0)
Nausea	10 (14.1)	7 (9.6)
Gingival bleeding	13 (18.3)	1 (1.4)
Constipation	7 (9.9)	5 (6.8)
Diarrhoea	7 (9.9)	5 (6.8)
Abdominal pain	5 (7.0)	4 (5.5)
Vomiting	3 (4.2)	4 (5.5)
Nervous System Disorders	32 (45.1)	27 (37.0)
Headache	16 (22.5)	6 (8.2)
Dizziness	7 (9.9)	8 (11.0)
Paraesthesia	8 (11.3)	6 (8.2)

Fonte: Extraído de referência 3

System Organ Class Preferred Term; n (%)	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)	Double-Blind Placebo (N = 73)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	32 (45.1)	14 (19.2)
Epistaxis	23 (32.4)	2 (2.7)
Dyspnoea	7 (9.9)	2 (2.7)
Infections and infestations	25 (35.2)	16 (21.9)
Urinary tract infection	4 (5.6)	4 (5.5)
Viral upper respiratory tract infection	4 (5.6)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	23 (32.4)	28 (38.4)
Urticaria	12 (16.9)	5 (6.8)
Rash	5 (7.0)	9 (12.3)
Pruritus	5 (7.0)	6 (8.2)
Petechiae	4 (5.6)	5 (6.8)
Ecchymosis	2 (2.8)	4 (5.5)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	20 (28.2)	20 (27.4)
Pain in extremity	4 (5.6)	6 (8.2)
Arthralgia	4 (5.6)	3 (4.1)
Back pain	5 (7.0)	3 (4.1)
Muscular weakness	4 (5.6)	2 (2.7)
Cardiac Disorders	16 (22.5)	14 (19.2)
Sinus tachycardia	4 (5.6)	3 (4.1)
Tachycardia	2 (2.8)	4 (5.5)
Psychiatric Disorders	16 (22.5)	22 (30.1)
Insomnia	6 (8.5)	8 (11.0)
Anxiety	4 (5.6)	6 (8.2)
Agitation	5 (7.0)	4 (5.5)
Blood and Lymphatic System Disorders	15 (21.1)	35 (47.9)
Thrombotic thrombocytopenic purpura	9 (12.7)	29 (39.7)
Anaemia	4 (5.6)	6 (8.2)
Metabolism and Nutrition Disorders	15 (21.1)	26 (35.6)
Hypokalaemia	6 (8.5)	14 (19.2)
Hyperglycaemia	4 (5.6)	4 (5.5)
Hypocalcaemia	1 (1.4)	5 (6.8)
Vascular Disorders	15 (21.1)	14 (19.2)
Hypertension	4 (5.6)	8 (11.0)
Hypotension	4 (5.6)	2 (2.7)
Reproductive System and Breast Disorders	12 (16.9)	4 (5.5)
Vaginal Haemorrhage	4 (5.6)	2 (2.7)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	11 (15.5)	18 (24.7)
Contusion	5 (7.0)	10 (13.7)
Investigations	10 (14.1)	12 (16.4)
Renal and Urinary Disorders	8 (11.3)	11 (15.1)
Haematuria	5 (7.0)	2 (2.7)
Eye Disorders	8 (11.3)	7 (9.6)
Vision blurred	5 (6.8)	5 (7.0)

Abbreviations: N = total number of subjects in treatment group; n = number of subjects with events; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator.

Fonte: extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do caplacizumab foi analisado para cada *medida de resultado*.

Sub-população 1: doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, não previamente tratados (episódio inicial de PTTa) ou em recidiva

Sobrevivência global

Em relação à mortalidade de todas as causas, durante o período do estudo morreram 3/73 doentes (4,1%) no grupo placebo, e 1/71 doentes (1,4%) no grupo caplacizumab.

Sobrevivência livre de recaída

Não foram submetidos dados de sobrevivência livre de recaídas.

Mais doentes no grupo placebo apresentaram recaídas: durante todo o estudo (até ao final do período de *seguimento*, ou seja, 4 semanas após suspender tratamento), observou-se recorrência da PTT em 9/71 doentes (12,7%) no grupo caplacizumab, e em 28/73 doentes (38,4%) no grupo placebo.

Taxa de remissão

Não se observaram diferenças entre grupos na taxa de remissão. Normalizaram as plaquetas 66/73 doentes (90,4%) no grupo placebo, e 66/72 doentes (91,7%) no grupo caplacizumab (risco relativo 0,869; IC95% 0,307 a 2,461; $p=0,792$).

O tempo até à remissão foi mais curto no grupo caplacizumab, tendo a diferença significado estatístico: o tempo mediano até à normalização da contagem de plaquetas foi de 2,88 dias no grupo placebo, e de 2,69 dias no grupo caplacizumab (razão de riscos 1,55; IC95% 1,095 a 2,195; $p=0,01$). Contudo, esta diferença não parece clinicamente relevante.

Taxa de refratários

Não se observaram diferenças entre grupos na taxa de refratários: durante o tratamento em dupla ocultação, apresentaram-se refratários à terapia 0/72 doentes (0%) no grupo caplacizumab, e 3/73 doentes (4,2%) no grupo placebo (p=0,0572).

Doença refratária foi definida por ausência de duplicação no número de plaquetas após 4 dias de tratamento e desidrogenase láctica superior ao limite superior do normal.

Qualidade de vida

Não foi submetida evidência comparativa em relação à medida de resultado qualidade de vida.

Eventos adversos

Não se observaram diferenças entre grupos na incidência de eventos adversos. Observaram-se eventos adversos em 69/71 doentes (97,2%) no grupo caplacizumab, e em 71/73 doentes (97,3%) no grupo placebo.

Eventos adversos graves

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos na incidência de eventos adversos graves.

Observaram-se eventos adversos graves em 28/71 doentes (39,4%) no grupo caplacizumab, e em 39/73 doentes (53,4%) no grupo placebo (risco relativo 0,738; IC95% 0,516 a 1,057; p nominal= 0,0976).

Observaram-se eventos adversos que conduziram à morte em 1/71 doentes (1,4%) no grupo caplacizumab, e em 3/73 doentes (4,1%) no grupo placebo. Estes dados não incluem o tratamento com caplacizumab durante o período aberto.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Não se observaram diferenças entre grupos em relação ao número de descontinuações de tratamento por eventos adversos.

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 5/71 doentes (7,0%) no grupo caplacizumab, e 9/73 doentes (12,3%) no grupo placebo (risco relativo 0,571; IC95% 0,201 a 1,621; p nominal= 0,293).

Estes dados não incluem o tratamento com caplacizumab durante o período aberto.

Eventos adversos de especial interesse: eventos hemorrágicos

Dados sobre eventos hemorrágicos estão disponíveis na secção de segurança. Epistaxis (32,4% vs 2,7%), hemorragia vaginal (5,6% vs 2,7%), e hematúria (7,0% vs 2,7%) foram mais frequentes no grupo caplacizumab. Equimoses (2,8% vs 5,5%), e petéquias (5,6% vs 6,8%) foram mais frequentes no grupo controlo.

Sub-população 2: doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida refratários a plasmaferese e imunossupressão

Não foram submetidos dados nesta população, pelo que não foi possível avaliar como é que o caplacizumab em combinação com plasmaferese e imunossupressão se compara com plasmaferese em combinação com imunossupressão na sub-população 2.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para as medidas de resultado sobrevivência global, taxa de refratários e eventos hemorrágicos e como moderada para todos as outras *medidas de resultado* (Tabela 14). A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

Esta classificação significa baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão analisou o benefício adicional do caplacizumab, na indicação *“para o tratamento de adultos que tenham um episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), em conjunto com plasmaférese e imunossupressão”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do caplacizumab em duas sub-populações. Sub-população 1: doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, não previamente tratados (episódio inicial de PTTa) ou em recidiva, em que a intervenção era caplacizumab em combinação com plasmaférese e imunossupressão, e o comparador era plasmaférese e imunossupressão (por exemplo, glucocorticoides); sub-população 2: doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida refratários a plasmaférese e imunossupressão, em que a intervenção era caplacizumab em combinação com plasmaférese e imunossupressão, e o comparador era plasmaférese e imunossupressão (por exemplo, rituximab, ciclofosfamida, bortezomib, ou micofenolato de mofetil).

O TAIM submeteu 2 estudos [estudos ALX-0681-2.1/10 (TITAN) e ALX-0681-301 (HERCULES)], que comparam caplacizumab em combinação com plasmaférese com plasmaférese isoladamente. No entanto, o estudo ALX-0681-2.1/10 foi um estudo de fase 2, aberto para os investigadores, interrompido precocemente devido a uma baixa taxa de recrutamento, tendo apenas sido incluídos 75 doentes, dos 110 doentes que estavam inicialmente previstos. Assim, a Comissão considerou como relevante para a presente avaliação, o estudo ALX-0681-301.

Cablivi (Caplacizumab)

O principal efeito do tratamento com caplacizumab observado durante o período do estudo, foi reduzir a taxa de recorrências. Numa análise exploratória, o caplacizumab aumentou a proporção de doentes com normalização dos 3 marcadores de lesão de órgão: durante o estudo, normalizaram os 3 marcadores de lesão de órgão 62/65 doentes (95,4%) no grupo caplacizumab, e 50/66 doentes (75,8%) no grupo placebo (risco relativo 1,259; IC95% 1,087 a 1,458; p nominal= 0,0021). Contudo, pela sua natureza (na sequência hierarquizada de testes, para manter o erro de tipo I em 5%, a medida de resultado ‘normalização de 3 marcadores de lesão de órgão’ já não deveria ser testada), esta análise não permite fazer inferências em relação ao efeito do tratamento nesta medida de resultado. O caplacizumab não parece levantar preocupações de segurança.

Contudo, a evidência submetida apresenta algumas limitações.

Em primeiro lugar, existe alguma incerteza sobre se a população do estudo ALX-0681-301 coincide com a população de interesse: para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 18 anos, e terem um diagnóstico clínico de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) adquirida (inicial ou recorrente). Contudo, a existência de um deficit grave de ADAMTS13 não era um critério de inclusão. Como consequência, 18,3% dos doentes no grupo caplacizumab, e 9,7% dos doentes no grupo placebo, apresentavam uma atividade da ADAMTS13 na linha basal igual ou superior a 10%. De acordo com o TAIM, para 13 dos 20 doentes que tiveram atividade da ADAMTS13 $\geq 10\%$ na baseline, o diagnóstico foi confirmado com base num histórico de PTTa ou atividade de ADAMTS13 $< 10\%$ em outros períodos durante o ensaio clínico. Em 4/71 (5,6%) doentes no grupo caplacizumab e 3/72 (4,8%) no grupo placebo não foi possível confirmar o diagnóstico de PTTa. Contudo, dos 13 doentes com uma ADAMTS13 $\geq 10\%$ no basal, não é claro qual a proporção de diagnósticos de PTTa foram baseados ‘num histórico de PTTa’ e qual a proporção cujo diagnóstico foi confirmado com base numa atividade de ADAMTS13 $< 10\%$ em outros períodos durante o ensaio clínico. Adicionalmente, não é claro qual foi o critério utilizado nesse ‘histórico de PTTa’.

O principal efeito do tratamento com caplacizumab parece ser reduzir a taxa de recorrências. Na verdade, a taxa de recorrências (exacerbações) observada no grupo placebo, durante o período em dupla ocultação (38,4%), parece ser semelhante à descrita na literatura, que descreve que a ocorrência de recorrências tem geralmente lugar no prazo de 30 dias após a remissão inicial. Contudo, como o estudo ALX-681-C301 terminou 30 dias após o fim do tratamento com caplacizumab, não é possível avaliar se o caplacizumab reduziu a taxa de recorrências, ou se apenas atrasou o seu aparecimento. O facto de se ter observado, durante o período de *seguimento*, recorrência da PTT (recidiva) em 6/66 (9,1%) no grupo caplacizumab, quando no grupo placebo já não se

observou recidiva em nenhum doente, parece apoiar esta hipótese. O TAIM apresentou dados sobre recorrências até um ano após o final do estudo. Contudo, estes dados, pela forma como foram apresentados, não são interpretáveis. De salientar, o estudo ALX-681-C301 não foi desenhado para avaliar o efeito de caplacizumab em medidas de resultado clinicamente relevantes, como sobrevivência global, lesões de órgão, qualidade de vida, ou recorrência a longo prazo da púrpura trombocitopénica trombótica. Este facto, associado às graves limitações do estudo, impediu que a Comissão pudesse avaliar se o caplacizumab apresenta valor adicional clinicamente significativo quando comparado com plasmaferese e imunossupressão, e impediu também a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

A Comissão concluiu que a evidência submetida é sugestiva de que o caplacizumab em combinação com plasmaferese e imunossupressão apresenta benefício adicional em relação a plasmaferese em combinação com imunossupressão, mas esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza, resultante das limitações da evidência submetida.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o benefício adicional do caplacizumab, na indicação “para o tratamento de adultos que tenham um episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), em conjunto com plasmaferese e imunossupressão”.

A Comissão concluiu que existe sugestão de que o caplacizumab em combinação com plasmaferese e imunossupressão apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a plasmaferese em combinação com imunossupressão. Assim, caso a avaliação fármaco-económica seja favorável, recomenda-se que o fármaco seja financiado.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 92 centros de 15 países (Portugal não incluído), que incluiu doentes adultos com púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, previamente tratados com uma sessão de plasmaferese, que aleatorizou 145 doentes, numa relação de 1:1, para receberem caplacizumab (n=72) ou placebo (n= 73), enquanto estavam a receber plasmaferese,

mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo o caplacizumab, na taxa de exacerbações (recorrência da PTT 12,7% no grupo caplacizumab, e 38,4% no grupo placebo; $p=0,0004$), e não mostrou uma diferença estatisticamente significativa na taxa de remissão, taxa de refratários, ou sobrevivência global (o estudo não foi desenhado para avaliar sobrevivência global).

- O caplacizumab não parece levantar preocupações de segurança

Não foi possível avaliar, de forma confiável, o efeito de caplacizumab em medidas de resultado clinicamente relevantes, como sobrevivência global, lesões de órgão, qualidade de vida, ou recorrência a longo prazo da púrpura trombocitopénica trombótica. Este facto, impediu que a Comissão pudesse avaliar se o caplacizumab apresenta benefício adicional clinicamente significativo quando comparado com plasmaferese e imunossupressão, e impossibilitou a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

Não foi possível avaliar como é que o caplacizumab se compara com o comparador na população de doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, refratários a plasmaferese e imunossupressão, por não ter sido submetida qualquer evidência nesta sub-população.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do caplacizumab (APA) no tratamento da Púrpura Trombocitopénica Trombótica Adquirida (PTTa), em conjunto com plasmaférese (PF) e imunossupressão.

O comparador foi o standard of care (SoC) atual para o tratamento do episódio agudo de PTTa, que inclui PF, imunossupressão usando corticoides e rituximab, na proporção validada por um painel de peritos como sendo a prática clínica em Portugal.

Foi desenvolvido um modelo de tipo Markov. O modelo foi parametrizado com um ciclo de três meses de forma a possibilitar a representação da gestão de um episódio agudo de PTTa e a exacerbação na duração de um único ciclo. Assume-se que, no instante 0, todos os doentes sofreram um episódio agudo de PTTa e passam a transitar entre estádios de saúde por ciclos sucessivos. Ainda nesta fase, o doente pode transitar para outro estádio agudo mediante a ocorrência de eventos como EAM, AVC ou morte. Após este período (90 dias), os doentes transitam de um estado agudo de PTTa para um estado de remissão, que corresponde aos 143 trimestres restantes.

Quando em remissão, os doentes podem: 1) falecer devido a causas diretamente relacionadas ou não com o episódio agudo de PTTa ou 2) sobreviver com ou sem uma complicação crónica (resultante de EAM ou AVC), como consequência de terem experienciado eventos tromboembólicos durante o episódio agudo de PTTa.

A caracterização clínica basal da população foi assumida como similar ao ensaio clínico HERCULES. Com o intuito de melhor representar a realidade portuguesa, dados específicos referentes à idade média e à percentagem de mulheres para uma amostra populacional assumida como doentes com PTTa foram obtidos através da análise de dados de morbilidade hospitalar (base GDH).

Foram considerados os parâmetros seguintes: (i) Exacerbações: de forma conservadora, optou-se por considerar o resultado da meta-análise; (ii) EAM: para o braço SoC, foram utilizados dados da literatura, nomeadamente, a taxa de ocorrência de EAM durante o episódio agudo de PTTa (exceto morte). No ensaio clínico HERCULES, a probabilidade de evento foi de 1,4% em cada grupo (RR=1,03); (iii) AVC: a probabilidade de AVC durante um episódio agudo de PTTa (exceto morte) foi definida como 4,4% no braço de tratamento com SoC baseado na literatura, sendo o RR (0,69) reportado no ensaio clínico HERCULES usado para estimar a probabilidade de AVC para doentes que recebem caplacizumab.

Foi considerada a desutilidade natural do envelhecimento e a desutilidade correspondente à fase em que o doente se encontra: episódio agudo de PTTa (evento agudo de PTTa e outros eventos agudos) ou remissão (eventos crónicos). Assim, o modelo parte da desutilidade natural atribuída à faixa etária de entrada no modelo (dados de utilidade da população portuguesa) e, de seguida, aplica um multiplicador de desutilidade para cada ciclo completo do modelo de acordo com os diferentes estados de saúde considerados. Na ausência de dados, a desutilidade em caso de evento agudo de PTTa foi medida com base em dados da literatura para doentes com anemia falciforme (EQ-5D). Foi considerada a desutilidade relacionada com trombose venosa profunda, hemorragia grave e embolia pulmonar, retirada de um relatório do NICE. Foi considerada a desutilidade relacionada com complicações da PF. Foram assumidos valores arbitrários em função da gravidade do evento, sendo a incidência dos eventos retirada do ensaio HERCULES.

Foram considerados vários custos: PF (volume de plasma indicado por peritos), doseamento de ADAMTS 13 e pesquisa de anticorpos anti-ADAMTS13, outros exames e medicação concomitante (medido ou validado por peritos), internamentos por PTTa e eventos agudos relacionados (dados do ensaio).

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do caplacizumab + plasmaférese (PF) e imunossupressão em comparação com o SoC.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

A Comissão analisou o benefício adicional do caplacizumab, na indicação “para o tratamento de adultos que tenham um episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), em conjunto com plasmaférese e imunossupressão”.

A Comissão concluiu que existe sugestão de que o caplacizumab em combinação com plasmaférese e imunossupressão apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a plasmaférese em combinação com imunossupressão. Assim, caso a avaliação fármaco-económica seja favorável, recomenda-se que o fármaco seja financiado.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 92 centros de 15 países (Portugal não incluído), que incluiu doentes adultos com púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, previamente tratados com uma sessão de plasmaférese, que aleatorizou 145 doentes, numa relação de 1:1, para receberem caplacizumab (n=72) ou placebo (n= 73), enquanto estavam a receber plasmaférese, mostrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo o caplacizumab, na taxa de exacerbações (recorrência da PTT 12,7% no grupo caplacizumab, e 38,4% no grupo placebo; p= 0,0004), e não mostrou uma diferença estatisticamente significativa na taxa de remissão, taxa de refratários, ou sobrevivência global (o estudo não foi desenhado para avaliar sobrevivência global).
- O caplacizumab não parece levantar preocupações de segurança

Não foi possível avaliar, de forma confiável, o efeito de caplacizumab em medidas de resultado clinicamente relevantes, como sobrevivência global, lesões de órgão, qualidade de vida, ou recorrência a longo prazo da púrpura trombocitopénica trombótica. Este facto, impediu que a Comissão pudesse avaliar se o caplacizumab apresenta benefício adicional clinicamente significativo quando comparado com plasmaférese e imunossupressão, e impossibilitou a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

Não foi possível avaliar como é que o caplacizumab se compara com o comparador na população de doentes com episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, refratários a plasmaférese e imunossupressão, por não ter sido submetida qualquer evidência nesta sub-população.

Cablivi (Caplacizumab)

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Cuplacizumab]. INFARMED IP. Outubro de 2019
2. Clinical Study Report ALX-0681-2.1/10 (TITAN). A phase II, single-blind, randomised, placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of anti-von Willebrand factor nanobody administered as adjunctive treatment to patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 25 May 2015 / Peyvandi F et al. Cuplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2016; 374: 511-522
3. Clinical Study Report ALX0681-C301 (HERCULES). A phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of cuplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Report version: V1.0. 5 March 2018 / Scully M et al. Cuplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2019; 380: 335-346