

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende
caplacizumab som mulig
standardbehandling til
erhvervet trombotisk
trombocytopenisk
purpura

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. marts 2019
Dokumentnummer	44257
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, den 13. marts 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	4
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	4
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	5
10	Versionslog	6
11	Bilag.....	7

1 Lægemiddelinformationer

Handelsnavn	Cablivi®
Generisk navn	Caplacizumab
Firma	Sanofi Genzyme
ATC-kode	B01AX07
Virkningsmekanisme	Caplacizumab binder til ultralange von Willebrand faktor-molekyler og hæmmer interaktion mellem von Willebrand faktor og blodplader. Herved bremses dannelsen af blodpropper.
Administration/dosis	Behandling med caplacizumab påbegyndes med en dosis på 10 mg givet ved injektion i en blodåre før plasmaudskiftning. Behandlingen fortsættes med en daglig injektion a 10 mg under huden på maven efter daglig plasmaudskiftning og i 30 dage efter ophør af daglig plasmaudskiftning. Om nødvendigt kan behandlingen med caplacizumab forlænges.
EMA-indikation	Cablivi er indiceret til behandling af voksne, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression.

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** caplacizumab som mulig standardbehandling til erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP).

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvad er den kliniske merværdi af caplacizumab i tillæg til gældende standardbehandling sammenlignet med gældende standardbehandling alene til patienter med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura?

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende caplacizumab som mulig standardbehandling til aTTP er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) er en autoimmun akut livstruende tilstand. Antistoffer mod ADAMTS13 forhindrer spaltning af ultralange von Willebrand faktor-molekyler (vWF), hvorved der opstår ukontrolleret dannelse af blodpropper i de små blodkar.

Caplacizumab er indiceret til behandling af voksne, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression.

Caplacizumab binder til ultralange vWF og hæmmer interaktion mellem von Willebrand faktor og blodplader. Herved bremses dannelsen af blodpropper.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning om caplacizumab fra Sanofi den 8. januar 2019.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af caplacizumab på 9 uger og 1 dag, opgjort fra modtagelse af den endelige ansøgning.

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at caplacizumab som tillæg til gældende standardbehandling til patienter med aTTP giver en ikkedokumenterbar klinisk merværdi sammenlignet med gældende standardbehandling alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

6 Høring

Sanofi har den 21. februar 2019 meddelt, at de ikke havde kommentarer til vurderingen af klinisk merværdi.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med caplacizumab i tillæg til gældende standardbehandling er forbundet med meromkostninger sammenlignet med gældende standardbehandling alene. Meromkostningerne er hovedsageligt drevet af lægemidlets pris. Meromkostningerne ved et behandlingsforløb er ca. 1,3 mio. kr. pr patient. De årlige budgetkonsekvenser ved anbefaling som standardbehandling estimeres til ca. 20 mio. kr. Estimatene er baseret på AIP.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi

Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft Professor, overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Kasper Røijkær Jensen Afdelingslæge	Region Nordjylland
Henrik Frederiksen Professor, overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Mikkel Helleberg Dorff Overlæge	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Region Hovedstaden
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Danske Patienter
Ane Hornbæk Mortensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Klaus Rieneck Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Pernille Just Vinholt Afdelingslæge	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe Heidi Møller Johnsen (projekt- og metodeansvarlig) Nour Al-Hussainy (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

1. Amgros' beslutningsgrundlag for caplacizumab til aTTP
2. Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for caplacizumab til aTTP
3. Høringssvar fra ansøger for caplacizumab til aTTP
4. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for caplacizumab til aTTP – version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning for caplacizumab til aTTP
6. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi af caplacizumab til aTTP – version 1.0

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af caplacizumab (Cablivi) som mulig standardbehandling til patienter med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i tillæg til gældende standardbehandling. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	13-03-2019
Firma	Sanofi (ansøger)
Lægemiddel	Caplacizumab (Cablivi)
Indikation	Cablivi er indiceret til behandling af voksne, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for caplacizumab (Cablivi) som mulig standardbehandling til patienter, der oplever episoder med aTTP i tillæg til gældende standardbehandling (SoC).

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at caplacizumab (Cablivi) i tillæg til SoC giver **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med SoC alene.

Behandling med caplacizumab (Cablivi) i tillæg til SoC er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med SoC alene. Amgros vurderer, at der **ikke** er rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder sammenlignet med behandling med komparator. Meromkostninger drives af prisen på caplacizumab (Cablivi).

Amgros har indgået en aftale med Sanofi om indkøb af caplacizumab (Cablivi) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for caplacizumab (Cablivi).

Andre overvejelser

Erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) er en akut livstruende tilstand med ukontrolleret dannelse af blodpropper i de små blodkar. Caplacizumab (Cablivi) skal gives som injektion inden plasmaudskiftning, hvilket betyder at lagerføring af caplacizumab (Cablivi) kan komme på tale. Amgros har indgået en aftale med Sanofi om, at ubrugte pakninger der er udløbet kan sendes retur til kreditering hos Sanofi.

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Patienter der oplever en episode med aTTP	SoC	Ikke dokumenterbar klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for caplacizumab (Cablivi). Fortages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med caplacizumab (Cablivi) i tillæg til SoC er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med SoC alene.

Tabel 2 viser de estimerede inkrementelle omkostninger for caplacizumab (Cablivi) i tillæg til SoC sammenlignet med SoC alene.

Tabel 2: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger, DKK, AIP.

	Caplacizumab (Cablivi)	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	1.359.969	33.115	1.326.854
Hospitalsomkostninger	170.246	164.194	6.052
Kommunale omkostninger	1.872	0	1.872
Patientomkostninger	39.888	46.127	-6.239
Totale omkostninger	1.571.975	243.436	1.328.540

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af caplacizumab (Cablivi) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 20 mio. DKK per år.

CAPLACIZUMAB (CABLIVI®)

ERHVERVET TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK
PURPURA

OPSUMMERING

Baggrund

Caplacizumab (Cablivi®) er indiceret til behandling af voksne patienter, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression.

Omkring 15-20 patienter per år vurderes at være kandidater til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Sanofi.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med caplacizumab (Cablivi®) i tillæg til gældende standardbehandling (SoC) sammenlignet med placebo i tillæg til SoC.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af caplacizumab (Cablivi®) sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for caplacizumab (Cablivi®) ca. 1,3 mio. DKK per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af caplacizumab (Cablivi®) som standardbehandling vil være ca. 20 mio. DKK per år.

Konklusion

Behandling med caplacizumab (Cablivi®) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med SoC. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for caplacizumab (Cablivi®).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
aTTP	Erhvervet thrombotisk trombocytopenisk purpura
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SoC	Standard of Care

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med caplacizumab (Cablivi®)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	13
3.1 Ansøgers hovedanalyse	13
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	13
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	14

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Ansøgers estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser	16

5 Diskussion	17
---------------------	-----------

6 referencer	18
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Sanofi
Handelsnavn:	Cablivi®
Generisk navn:	Caplacizumab
Indikation:	Caplacizumab (Cablivi®) er indiceret til behandling af voksne, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression.
ATC-kode:	B01AX07

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	08-01-2019
Endelig rapport færdig:	14-02-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	37 dage
Arbejdsgruppe:	Pernille Winther Johansen Lianna Christensen Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Mark Friberg

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Caplacizumab (Cablivi®) er indiceret til behandling af voksne patienter, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression. Sanofi (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af caplacizumab (Cablivi®) og har den 08.01.2019 indsendt ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af caplacizumab (Cablivi®) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter, som oplever en episode med aTTP i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af caplacizumab (Cablivi®) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med caplacizumab (Cablivi®) i tillæg til gældende standardbehandling med gældende standardbehandling alene.

1.2 Patientpopulation

Sygdommen aTTP er en akut livstruende tilstand med ukontrolleret dannelse af blodpropper i de små blodkar. Under normale forhold producerer blodkarvæggen glykoproteinet von Willebrand faktor. Dets funktion er blandt andet at binde blodplader til karvæggen for at standse blødning ved vævsskader. Von Willebrand faktor produceres som ultralange molekyler, som spaltes til mindre dele af enzymet ADAMTS13.

Sygdommen aTTP skyldes en autoimmun reaktion, hvor patientens immunsystem danner antistoffer mod ADAMTS13, som derfor ikke kan spalte de ultralange molekyler. Når de ikke spaltes, opstår en ukontrolleret binding af blodplader, som resulterer i dannelse af mange små blodpropper.

Blodpropperne kan nedsætte eller ophæve blodtilførslen, og dermed ilttilførslen, til organer, hyppigst hjernen, hjertet og nyrerne, og patienten kan i værste fald dø. Den nedsatte ilttilførsel til organerne medfører et forskelligartet symptombillede. Hyppigst ses blandt andet mavesmerter, feber, påvirkning af hjernen og dens funktioner i form af f.eks. hovedpine og forvirring. Nyresvigt, hudblødninger og ødelæggelse af røde blodlegemer kan forekomme. Ofte opstår symptomerne akut, men en del af patienterne har symptomer i flere uger, før diagnosen stilles (1).

En betydelig andel af patienterne får varige mén. Det kan f.eks. være kognitiv påvirkning, forhøjet blodtryk og alvorlig depression. En mindre andel får varig lammelse eller hjertesvigt. 40 % af patienterne vil opleve et eller flere nye tilfælde af aTTP (relaps) efter at have været sygdomsfri (2,3).

Forekomsten af aTTP-episoder er 1,5 til 6 patienter per million indbyggere om året i Europa (2,4). Efter at have konsulteret en kliniker, skønner ansøger at der er 15-20 patienter om året i Danmark. Uden behandling dør cirka 90 % af patienterne, og selv med nuværende behandling dør 10-20 % af patienterne (2,5). Patienterne er cirka 40 år gamle når sygdommen diagnosticeres, og forekomsten er hyppigst blandt kvinder (ratio 2:1) (6).

1.3 Behandling med caplacizumab (Cablivi®)

Indikation

Caplacizumab (Cablivi®) kan benyttes til voksne patienter der oplever en episode med aTTP i forbindelse med plasmaudskiftning.

Virkningsmekanisme

Caplacizumab (Cablivi®) er et humaniseret antistoffragment (nanobody), som binder til von Willebrand faktor. Herved hæmmes binding mellem von Willebrand faktor og blodplader, og yderligere dannelse af blodpropper reduceres. Caplacizumab (Cablivi®) påvirker ikke den bagvedlæggende autoimmune reaktion, som er årsag til aTTP.

Dosering

Behandling med caplacizumab (Cablivi®) påbegyndes med en dosis på 10 mg ved injektion i en blodåre før plasmaudskiftning. Behandlingen fortsættes med en daglig injektion af 10 mg under huden på maven efter daglig plasmaudskiftning og i 30 dage efter ophør af daglig plasmaudskiftning. Behandlingen med caplacizumab (Cablivi®) kan fortsættes i længere tid, hvis der fortsat er tegn på autoimmunologisk aktivitet.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som placebo i tillæg til gældende standardbehandling.

På nuværende tidspunkt behandles aTTP med daglig plasmaudskiftning, hvor en del af patienternes plasma fjernes og erstattes af donorplasma. Behandlingen er dokumenteret effektiv og startes, så snart der er klinisk mistanke om aTTP (7).

Immunsupprimerende behandling i form af glukokortikosteroider anbefales rutinemæssigt på grund af tilstandens autoimmune natur (8,9). I henhold til klinisk erfaring kan der være brug for supplerende eller alternativ immunsuppression, enten fordi patienten ikke opnår tilfredsstillende bedring ved brug af glukokortikosteroid, eller fordi man ønsker at kunne reducere dosis af glukokortikosteroid. Rituximab, et anti-CD20-antistof, anvendes i tiltagende grad tidligt i behandlingen af aTTP.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af caplacizumab (Cablivi®) som vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- Hvilken kliniske merværdi tilbyder caplacizumab (Cablivi®) i tillæg til gældende standardbehandling sammenlignet med gældende standardbehandling alene til patienter med aTTP?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med caplacizumab (Cablivi®) i tillæg til gældende standardbehandling med gældende standardbehandling alene (SoC).

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsanalyse som er baseret på det kliniske fase III studie HERCULES (10), da det argumenteres at være det bedste tilgængelige studie for dette område. Ansøger har konsulteret to kliniske eksperter for at validere studiet og tilpasset det til dansk klinisk praksis. Ansøger argumenterer at to kliniske eksperter vil være tilstrækkelig for at afspejle dansk klinisk praksis, da behandling varierer minimalt mellem hospitalerne i Danmark, med undtagelse af andelen af patienter der behandles med rituximab.

Under en aTTP-episode kan patienter opleve forværring (eksacerbation) eller tilbagefald (relaps). En eksacerbation har ansøger defineret som tilbagevendende trombocytopeni efter initial genvinding af blodplader i de første 30 dage efterfølgende daglig plasmaudskiftning. Ansøger har defineret en relaps som tilbagevendende trombocytopeni efterfølgende de 30 dage efter afsluttet plasmaudskiftning. Patienter har yderligere mulighed for at blive refraktære, hvorved patienterne vil modtage plasmaudskiftning med højere frekvens og rituximab.

Amgros' vurdering

Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en analyse med begrænset samfundsperspektiv. Der er inkluderet omkostninger til medicin, omkostninger til hospital og patientomkostninger med undtagelse af produktivitetstab.

Ansøger har valgt en tidshorisont på tre måneder, som er opfølgningstiden i HERCULES studiet, og da det argumenteres at det er en akut sygdom som resulterer i remission inden for 1 til 2 måneder.

Amgros' vurdering

Ansøgers valg af begrænset samfundsperspektiv er i tråd med Amgros metodevejledning og findes acceptabelt. Andelen af patienter der oplever relaps i en periode længere end tre måneder vil være relevant at undersøge, da det vil have indflydelse på omkostningerne. Dog anerkendes det, at studiets begrænsede opfølgningstid og det begrænsede data ikke muliggør dette.

Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler for caplacizumab (Cablivi®), prednisolon og rituximab. Priserne for lægemidlerne er vist i tabel 1.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (december 2018).

	Styrke	Pris [DKK]	Kilde
Caplacizumab (Cablivi®)	10 mg	34.103	Sanofi
Prednisolone	25 mg	185	Medicinpriser.dk
Rituximab	100 mg	2.676	Medicinpriser.dk
	500 mg	6.687	Medicinpriser.dk

I ansøgers analyse er det antaget at patienter modtager prednisolon i hele studiet opfølgningstid på tre måneder efter at have konsulteret klinikere. Ansøger har valgt at antage at alle patienter vil modtage rituximab. I tabel 2 er ansøgers estimater for behandlingstid vist. Det argumenteres at det varierer mellem hospitalerne i Danmark hvor stor en andel af patienterne der modtager rituximab, men at på nogle hospitaler vil det være alle patienterne der modtager det.

Tabel 2: Estimeret behandlingsvarighed.

	Caplacizumab (Cablivi®)	SoC
Varighed af Caplacizumab (Cablivi®) behandling	35,8	-
Varighed af prednisolone behandling	3 måneder	3 måneder
Antal rituximab behandlinger	4	4
Andel af patienter behandlet med rituximab	100 %	100 %

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger til rituximab. Den anvendte pris for 100 mg for en pakning med to hætteglas, hvilket ikke er afspejlet i ansøgers analyse.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor prisen for rituximab 100 mg halveres, da pakningen inkluderer to hætteglas. Ansøgers andre valg accepteres.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har valgt at ekskludere omkostninger til blodprøve til måling af ADAMTS13 der bruges til diagnose og monitorering af patienter med aTTP, da ansøger antager at der ikke er forskel i antallet mellem intervention og komparator.

Patienter der oplever eksacerbation efter afsluttet plasmaudskiftning vil få foretaget yderligere daglige plasmaudskiftninger. Omkostninger til relaps er i ansøgers analyse medtaget som et ny aTTP-tilfælde og medfører derfor omkostninger forbundet med et helt behandlingsforløb mere. Patienter der er refraktære, vil modtage plasmaudskiftning med højere frekvens og yderligere rituximab administrationer. I tabel 3 ses andelen af patienter der er refraktære, oplever eksacerbation og relaps for både caplacizumab (Cablivi®) og SoC.

Tabel 3: Forekomsten af eksacerbation, relaps og refraktære patienter ved aTTP behandling.

	Caplacizumab (Cablivi®)	SoC
Eksacerbation	4,2 %	38,4 %
Relaps	8,5 %	0 %

Refraktære patienter	0 %	6,8 %
----------------------	-----	-------

Omkostninger ved plasmaudskiftninger er inkluderet i ansøgers analyse. Varigheden af plasmaudskiftning samt den gennemsnitlige plasmamængde varierede for caplacizumab (Cablivi®) og SoC. Ansøger har benyttet data fra HERCULES studiet til at estimere dette, se tabel 4.

Tabel 4: Varighed af plasmaudskiftning samt gennemsnitlig volumen.

	Caplacizumab (Cablivi®)	SoC
Gennemsnitlig varighed af plasmaudskiftning	5,8 dage	9,4 dage
Gennemsnitlig volumen af plasma	21,3 liter	35,9 liter

Ansøger estimerer at antal indlæggelsesdage er flere for SoC end for caplacizumab (Cablivi®) på baggrund af data fra HERCULES studiet. Antal ambulante kontroller efter patienten er udskrevet, antager ansøger er identisk på baggrund af udsagn fra kliniske eksperter. Ansøger har valgt at antage at 50 % af caplacizumab (Cablivi®) administrationerne efter patienten udskrives fra hospitalet, vil blive givet af en hjemmesygeplejerske, dette er valgt på baggrund af konsultation med kliniske eksperter. I tabel 5 er hospitalskontakter i forbindelse med aTTP behandling vist.

Tabel 5: Hospitalskontakter i forbindelse med aTTP behandling.

	Caplacizumab (Cablivi®)	SoC
Indlæggelsesdage	9,9	14,4
Antal ambulante kontroller efter udskrivelse	11	11
Andelen af Caplacizumab (Cablivi®) injektioner administreret ambulant efter udskrivelse	50 %	-
Antal af yderligere ambulante besøg i forbindelse med Caplacizumab (Cablivi®) administrationer	9,5	-

Amgros' vurdering

Ansøgers antagelse om at 50 % af caplacizumab (Cablivi®) administrationer gives hhv. ambulant og hjemme ved patienten medfører usikkerhed, dog vurderes dette at have mindre betydning for analysens samlede omkostninger.

Amgros accepterer ansøgers tilgang til estimering af hospitalsomkostninger.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkningen epistaksis (næseblod), da det argumenteres at dette er den eneste bivirkning der forekommer med >5 % incidens som ikke er forbundet med aTTP tilbagefald. Bivirkningen forekommer for 6 % af caplacizumab (Cablivi®) behandlede patienter og 0 % af patienterne behandlet med SoC. Ansøger har inkluderet omkostninger ved epistaksis i form af to dages indlæggelse for hver episode. Omkostningen for to dages indlæggelse stammer fra Rigshospitalets takster 2017.

Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger forbundet med bivirkninger ved plasmaudskiftning, da det på baggrund af udsagn fra konsulterede klinikere, at disse bivirkninger er meget sjældne.

Amgros' vurdering

Ansøger har valgt at antage to dages indlæggelse for hvert epistaksis tilfælde. I ansøgers egen kilde bag de to dages indlæggelse estimeres det at et epistaksis tilfælde vil medføre 2,8 dages indlæggelse i gennemsnit. Derfor vurderer Amgros at de to dages indlæggelse medfører en mindre underestimering af omkostninger ved bivirkninger.

Amgros benytter 2,8 dages indlæggelse som omkostningen forbundet med hver epistaksis tilfælde i egen hovedanalyse.

Kommunale omkostninger

Ansøger har antaget i deres analyse, at 50 % af caplacizumab (Cablivi®) injektionerne der gives til patienterne efter plasmaudskiftningen er afsluttet, vil blive givet af en hjemmesygeplejerske i patientens hjem. Antagelsen er lavet på baggrund af korrespondance med klinikere.

Tabel 6: Kommunalt ressourceforbrug ved behandling.

	Caplacizumab (Cablivi®)	SoC
Andelen af Caplacizumab (Cablivi®) injektioner administreret i patientens hjem	50 %	0 %
Antal hjemmebesøg af sygeplejerske	9,5	0
Ressourceforbrug ved hvert besøg	21 minutter	0 minutter

Ansøger har benyttet taksten for en hjemmesygeplejerske fra Amgros katalog over enhedsomkostninger, der er 522 DKK per time.

Amros' vurdering

Amgros finder antagelsen af andelen af injektioner administreret i patientens hjem meget usikker. Ansøger udfører en sensitivitetsanalyse hvor andelen af injektioner administreret i patients hjem efter afsluttet plasmaudskiftning er 100 %. En sensitivitetsanalyse der undersøger omkostningerne hvor ingen af injektionerne blev administreret af en hjemmesygeplejerske vil være fundet relevant.

Grundet omkostningernes begrænsede indflydelse på det overordnede resultat accepteres ansøgers tilgang.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til ambulante besøg, tidsforbrug under indlæggelse og transport til hospitalet.

Tabel 7: Estimerede patientomkostninger ved aTTP behandling.

	Tidsforbrug
Timer forbrugt per dag under indlæggelse	16 timer
Ambulante besøg	15 minutter
Rituximab infusionstid	90 minutter
Transport til og fra hospital	60 minutter

Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang findes acceptabel.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser der undersøger effekten af at variere en række parametre.

Ansøger har udført følgende sensitivitetsanalyser:

- Alle relapstilfælde ekskluderes
- 50 % af patienterne behandles med rituximab i både caplacizumab (Cablivi®) og SoC armen.
- 100 % af caplacizumab (Cablivi®) injektionerne administreres af en hjemmesygeplejerske efter patienten er uskrevet fra hospitalet.

Amgros' vurdering

Amgros finder de inkluderede analyser relevante. En yderligere analyse der undersøger effekten af at flere patienter oplever relapstilfælde ville være fundet relevant.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for caplacizumab (Cablivi®) sammenlignet med SoC på ca. 1,3 mio. DKK. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 8.

Tabel 8: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, AIP.

	Caplacizumab (Cablivi®)	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	1.365.773	38.467	1.327.306
Hospitalsomkostninger	170.039	164.194	5.845
Kommunale omkostninger	1872	0	1872
Patientomkostninger	39.888	46.127	-6.239
Totale omkostninger	1.577.572	248.787	1.328.785

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har undersøgt effekten af variation i en række parametre. Resultaterne af disse følsomhedsanalyser er vist i tabel 9.

Tabel 9: Resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser, DKK.

	Caplacizumab	SoC	Inkrementelle omkostninger
Hovedanalyse	1.577.572	248.787	1.328.785
Relaps ekskluderes	1.454.645	248.787	1.205.857
50 % af patienter behandles med rituximab i begge arme	1.557.246	230.062	1.327.202
100 % af caplacizumab injektioner gives af en hjemmesygeplejerske	1.536.212	248.787	1.287.425

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritisk af den tilsendte model, præsenteres Amgros en analyse, hvor disse kritikpunkter er korrigeret. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Omkostninger for 100 mg rituximab hætteglas halveres.
- Hvert epistaksis tilfælde medfører 2,8 dages indlæggelse

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 10.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for caplacizumab (Cablivi®) sammenlignet med SoC på ca. 1,3 mio. DKK.

Tabel 10: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, AIP, DKK.

	Caplacizumab (Cablivi®)	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	1.359.969	33.115	1.326.854
Hospitalsomkostninger	170.246	164.194	6.052
Kommunale omkostninger	1.872	0	1.872
Patientomkostninger	39.888	46.127	-6.239
Totale omkostninger	1.571.975	243.436	1.328.540

4 BUDGETKONSEKVENSER

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger antager at der er 15 til 20 nye aTTP patienter om året. Da behandlingstiden er under et år, vil der udelukkende være omkostninger forbundet med en patient i år 1, og derved bliver budgetkonsekvenserne på samme niveau i hver af de fem første år efter en eventuel anbefaling.

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøgers estimat af antal patienter årligt findes acceptabelt.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen dog uden patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af caplacizumab (Cablivi®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 20 mio. DKK per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 11.

Tabel 11: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	23	23	23	23	23
Anbefales ikke	3	3	3	3	3
Totale budgetkonsekvenser	20	20	20	20	20

Amgros' vurdering

Ansøgers budgetkonsekvensanalyse tager udgangspunkt i hovedanalysen for gennemsnitlig omkostning per patient. Amgros har udarbejdet egen hovedanalyse for gennemsnitlig omkostning per patient.

Grundet den minimale difference mellem Amgros' og ansøgers estimat af gennemsnitlige omkostninger per patient medfører ændringerne ingen forskel i budgetkonsekvenserne, hvorfor kun ansøgers estimat præsenteres.

4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne som kan ses i tabel 12.

Tabel 12: Ansøgers sensitivitetsanalyser af budgetkonsekvenserne for et år, mio. DKK.

	Uden rekommandation	Med rekommandation	Inkrementelle
Base case	3,04	23,07	20,03
Relaps ekskluderet	3,04	21,27	18,23
50 % behandles med rituximab i begge arme	2,76	22,76	20,0
100 % af caplacizumab injektioner gives af hjemmesygeplejerske	3,04	22,49	19,45
Incidens 10 patienter årligt	2,03	15,38	13,25
Incidens 20 patienter årligt	4,05	30,75	26,70

5 DISKUSSION

Behandling med caplacizumab (Cablivi®) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for caplacizumab (Cablivi®).

Ansøgers analyse har en tidshorisont på tre måneder, hvorfor der er stor usikkerhed omkring omkostninger på længere sigt, hvis der potentielt er forskel i andelen af patienter der oplever relaps på længere sigt.

6 REFERENCER

1. Dawod M, Alhyari M, Kuriakose P. Patterns of Clinical Presentations of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Plasma Exchange Era. *Blood*. 2012;120(21).
2. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2010 Feb 25 [cited 2019 Feb 12];115(8):1500–11; quiz 1662. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032506>
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2017 May 25 [cited 2019 Feb 12];129(21):2836–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416507>
4. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 12]. Available from: www.ema.europa.eu/contact
5. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AAR. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion* [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 12];56(6):1451–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079482>
6. Bennett CL, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *Lancet Haematol* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Feb 12];3(5):e210–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132693>
7. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Aug 8 [cited 2019 Feb 12];325(6):393–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062330>
8. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* [Internet]. 2009 [cited 2019 Feb 12];89(6):591–6. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00494349>
9. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* [Internet]. 2017 Apr 11 [cited 2019 Feb 12];1(10):590–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296701>
10. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 1];130(Suppl 1). Available from: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/LBA-1?sso-checked=true

Fra: Birgitte.Fyhn@sanofi.com <Birgitte.Fyhn@sanofi.com>
Sendt: 21. februar 2019 17:25
Til: Heidi Møller Johnsen <HJO@medicinraadet.dk>
Cc: Nour AL-Hussainy <nah@medicinraadet.dk>
Emne: RE: Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for caplacizumab

Kære Heidi,

Tak for dialogen i morges – det er rigtig dejligt at blive opdateret.
Sanofi godkender hermed den endelige vurdering af Cablivi.

Mange hilsner
Birgitte

From: Heidi Møller Johnsen [mailto:HJO@medicinraadet.dk]
Sent: 20. februar 2019 19:11
To: Fyhn, Birgitte /DK
Cc: Nour AL-Hussainy
Subject: [EXTERNAL] Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for caplacizumab

Kære Birgitte
Sekretariatet fremsender hermed den endelige vurdering af klinisk merværdi for caplacizumab, som Medicinrådet godkendte på rådsmødet i dag den 20. februar 2019.
Bemærk, at vurderingen af den kliniske merværdi er ændret i forhold til udkastet som følge af dagens rådsmøde.
Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle høringssvar inden den 27. februar 2019.

Med venlig hilsen

Heidi Møller Johnsen
Sundhedsvidenskabelig konsulent
Cand. Scient. Med.
+45 29 47 72 21
hjo@medicinraadet.dk

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk
www.medicinraadet.dk

 **Medicinrådet**

Medicinrådets vurdering
af klinisk merværdi for
caplacizumab til
behandling af erhvervet
trombotisk
trombocytopenisk
purpura

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	38948
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. februar 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi.....	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund	5
5.1	Nuværende behandling	6
5.2	Caplacizumab	7
6	Metode	7
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling	8
9	Klinisk merværdi	8
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål	8
9.1.1	Gennemgang af studier.....	9
9.1.2	Resultater og vurdering	10
9.1.3	Evidensens kvalitet	16
9.1.4	Konklusion	16
10	Andre overvejelser.....	17
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	18
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	19
13	Referencer.....	20
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	21
15	Versionslog.....	22
	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	23
15.1	Cochrane Risk of Bias	23
15.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af caplacizumab	24
	Baggrund for evidensvurdering	25

1 Lægemiddelinformationer

Handelsnavn	Cablivi®
Generisk navn	Caplacizumab
Firma	Sanofi Genzyme
ATC-kode	B01AX07
Virkningsmekanisme	Caplacizumab binder til ultralange von Willebrand faktor-molekyler og hæmmer interaktion mellem von Willebrand faktor og blodplader. Herved bremses dannelsen af blodpropper.
Administration/dosis	Behandling med caplacizumab påbegyndes med en dosis på 10 mg givet ved injektion i en blodåre før plasmaudskiftning. Behandlingen fortsættes med en daglig injektion a 10 mg under huden på maven efter daglig plasmaudskiftning og i 30 dage efter ophør af daglig plasmaudskiftning. Om nødvendigt kan behandlingen med caplacizumab forlænges.
EMA-indikation	Cablivi er indiceret til behandling af voksne, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at caplacizumab til patienter med aTTP giver en ikkedokumenterbar klinisk merværdi sammenlignet med gældende standardbehandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

aTTP:	Erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LDH:	Laktatdehydrogenase
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
PICO:	Population, intervention, komparator og outcome
vWF:	von Willebrand faktor
ULN:	Øvre grænse for normalområdet

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af caplacizumab til behandling af erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til gældende standardbehandling i Danmark (komparator).

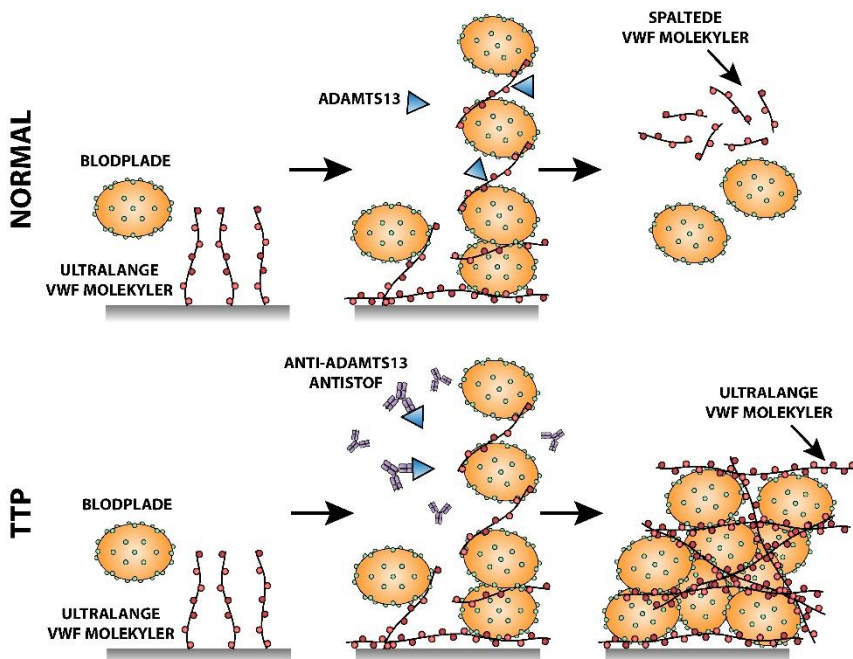
Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om caplacizumab anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP, *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*) er en akut livstruende tilstand med ukontrolleret dannelse af blodpropper i de små blodkar.

Under normale forhold producerer blodkarvæggen glykoproteinet von Willebrand faktor. Dets funktion er blandt andet at binde blodplader til karvæggen for at standse blødning ved vævsskader. Von Willebrand faktor produceres som ultralange molekyler, som spaltes til mindre dele af enzymet ADAMTS13.

Sygdommen aTTP skyldes en autoimmun reaktion, hvor patientens immunsystem danner antistoffer mod ADAMTS13, som derfor ikke kan spalte de ultralange molekyler. Når de ikke spaltes, opstår en ukontrolleret binding af blodplader, som resulterer i dannelse af mange små blodpropper (figur 1).



Figur 1.

Øverst: Under normale forhold spalter ADAMTS13 ultralange von Willebrand faktor (vWF).

Nederst: Ved aTTP er ADAMTS13 bundet af autoantistoffer og kan derfor ikke spalte vWF. Blodplader binder til de lange von Willebrand faktor-molekyler, og der dannes talrige små blodpropper.

Blodpladerne samles i de mange blodpropper, hvilket fører til svær blodplademangel i det cirkulerende blod (trombocytopeni). Blodpropperne kan nedsætte eller ophæve blodtilførslen, og dermed ilttilførslen, til organer, hyppigst hjernen, hjertet og nyrerne, og patienten kan i værste fald dø. Den nedsatte ilttilførsel til organerne medfører et forskelligartet symptombillede. Hyppigst ses blandt andet mavesmerter, feber, påvirkning af hjernen og dens funktioner i form af f.eks. hovedpine og forvirring. Nyresvigt, hudblødninger og ødelæggelse af røde blodlegemer kan forekomme. Oftest opstår symptomerne akut, men en del af patienterne har symptomer i flere uger, før diagnosen stilles [1].

På grund af det forskelligartede symptombillede vil patienter kunne være henvist til forskellige afdelinger. Under den primære udredning vil man finde blodplade- og blodmangel og derfor mistænke blodsygdom. Specialister i blodsygdomme vurderer det samlede blodbillede med blodtællinger, måling af LDH (et enzym som er forhøjet i plasma, når der sker øget nedbrydning af røde blodlegemer og ved vævsskade) i plasma og mikroskopi af blodet. Findes der her karakteristiske forandringer, der tyder på aTTP, vil man måle ADAMTS13-niveauet i plasma og derved endeligt bekræfte diagnosen. I de fleste tilfælde ses et overbevisende klinisk billede og plasmaudskiftning, og immunsupprimerende behandling iværksættes, inden svaret på ADAMTS13-målingen foreligger.

En betydelig andel af patienterne får varige mén. Det kan f.eks. være kognitiv påvirkning, forhøjet blodtryk og alvorlig depression. En mindre andel får varig lammelse eller hjertesvigt. 40 % af patienterne vil opleve et eller flere nye tilfælde af aTTP (tilbagefald/relaps) efter at have været sygdomsfri [2,3].

Forekomsten af aTTP-episoder er 1,5 til 6 patienter pr. million indbyggere om året i Europa [2,4]. Efter kontakt med danske klinikere skønner ansøger, at der er 15-20 patienter om året i Danmark. Uden behandling dør cirka 90 % af patienterne, og selv med nuværende behandling dør 10-20 % af patienterne [2,5]. Patienterne er ca. 40 år gamle (median), når sygdommen diagnosticeres, og forekomsten er hyppigst blandt kvinder (ratio 2:1) [6].

5.1 Nuværende behandling

Målet med behandlingen er helbredelse.

aTTP behandles med daglig plasmaudskiftning, hvor en del af patientens plasma fjernes og erstattes af donorplasma. Behandlingen er dokumenteret effektiv og startes, så snart der er klinisk mistanke om aTTP [7].

Plasmaudskiftning fjerner ophobede ultralange von Willebrand faktor og cirkulerende autoantistoffer mod ADAMTS13 og tilfører blodet fungerende ADAMTS13. Over tid vil blodpladerne gendannes. Plasmaudskiftning fortsættes, indtil der er fundet normalt blodpladetal. Der er stor variation i, hvor mange plasmaudskiftninger der er nødvendige for at opnå normalt blodpladetal. Patienterne observeres med daglige blodprøver et stykke tid efter endt plasmaudskiftning på grund af risiko for tilbagefald af sygdommen.

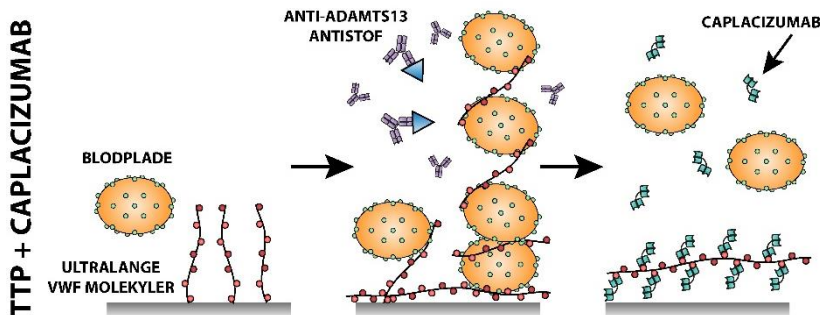
Plasmaudskiftning kan medføre komplikationer relateret til anlæggelse af centralvenekateter (f.eks. infektioner og blodpropper) eller til plasma (f.eks. allergiske reaktioner, forskydning af syre-base-forhold i blodet (alkalose), væskemangel, infektion). Komplikationer til plasmaudskiftning er observeret hyppigere blandt patienter med ADAMTS13-aktivitet under 10 % af den forventede normalværdi, hvilket kan skyldes, at disse patienter behøver plasmaudskiftning i en længere periode [4].

Immunsupprimerende behandling i form af glukokortikosteroid anbefales rutinemæssigt på grund af tilstandens autoimmune natur [8,9]. I henhold til klinisk erfaring kan der være brug for supplerende eller alternativ immunsuppression, enten fordi patienten ikke opnår tilfredsstillende bedring ved brug af glukokortikosteroid, eller fordi man ønsker at kunne reducere dosis af glukokortikosteroid. Rituximab, et anti-CD20-antistof, anvendes i tiltagende grad tidligt i behandlingen af aTTP. Effekten heraf er endnu ikke velundersøgt [10], men kliniske studier pågår [11]. Anden medikamentel immunsuppression kan også være effektiv, og der vil her ofte være tale om en afvejning mellem klinisk behov og risiko.

Cirka 17 % af patienterne bedres ikke med nuværende standardbehandling (dvs. har refraktær sygdom, defineret som manglende forbedring af blodpladetal efter syv dages behandling eller som manglende fordobling af blodpladetal indenfor fire dages behandling med samtidig eleveret P-LDH-niveau), og dødeligheden blandt disse er rapporteret til op mod 42 % [4].

5.2 Caplacizumab

Caplacizumab er et humaniseret antistofragment (nanobody), som binder til von Willebrand faktor. Herved hæmmes binding mellem von Willebrand faktor og blodplader, og yderligere dannelse af blodpropper reduceres (figur 2). Caplacizumab påvirker ikke den bagvedlæggende autoimmune reaktion, som er årsag til aTTP, men gives i tillæg til eksisterende behandling.



Figur 2. Caplacizumab binder til von Willebrand faktor og forhindrer interaktion mellem von Willebrand faktor og blodplader.

Behandling med caplacizumab påbegyndes med en dosis på 10 mg givet ved injektion i en blodåre før plasmaudskiftning. Behandlingen fortsættes med en daglig injektion af 10 mg under huden på maven efter daglig plasmaudskiftning og i 30 dage efter ophør af daglig plasmaudskiftning. Behandlingen med caplacizumab kan fortsætte i længere tid, hvis der fortsat er tegn på autoimmunologisk aktivitet.

Markedsføringstilladelsen for caplacizumab blev udstedt i august 2018.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning fra Sanofi Genzyme den 28. december 2018. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen som blev godkendt i Medicinrådet den 27. november 2018.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effekttørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier, der muliggør en sammenligning af caplacizumab og gældende standardbehandling (placebo) i tillæg til plasmaudskiftning og immunsupprimerende behandling, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Ansøger har identificeret tre relevante kilder, herunder EMAs public assessment report (EPAR), ét randomiseret fase II-studie samt én publiceret korrespondance til dette studie. Ét randomiseret fase III-studie er publiceret umiddelbart efter, at Medicinrådet modtog den endelige ansøgning og indgår i Medicinrådets vurdering. I ansøgningen fremgår data fra dette studie med reference til EPAR'en. Udover tillæg af dette studie har sekretariatet ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning.

De kliniske studier, som vurderingen baseres på, er følgende:

- TITAN - randomiseret kontrolleret fase II-studie af caplacizumab mod placebo. Data fra dette studie stammer fra publikationen samt en publiceret korrespondance [12,13] .
- HERCULES - randomiseret kontrolleret fase III-studie af caplacizumab mod placebo. Data i den endelige ansøgning fra dette studie stammer fra EPAR'en. Studiet er publiceret efter modtagelse af den endelige ansøgning og sekretariatet har krydstjekket data med EPAR'en og anvendt publikationen til vurdering af evidensens kvalitet [14,15].

8 Databehandling

Caplacizumab er sammenlignet med placebo i begge de fundne studier. Ansøger har foretaget en metaanalyse af data for 2 måneders overlevelse og 'TTP recurrence' fra disse studier. Fagudvalget har valgt at se bort fra denne metaanalyse på grund af forskelle i studiedesign og særligt problemer med integriteten af TITAN-studiet. Dette er nærmere beskrevet i afsnit 9.1.1.

For effektmålene 1-årsoverlevelse og responsrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab, som er defineret i protokollen, har ansøger leveret resultater på alternative effektmål. Disse er diskuteret i afsnit 9.1.2 ved gennemgangen af resultater for de respektive effektmål.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af caplacizumab i tillæg til gældende standardbehandling sammenlignet med gældende standardbehandling alene til patienter med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura?

Fagudvalget vurderer, at caplacizumab til patienter med aTTP giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** (meget lav evidens kvalitet).

9.1.1 Gennemgang af studier

En oversigt over studiekarakteristika fremgår af bilag 7.2 i den endelige ansøgning. De væsentligste karakteristika med betydning for vurderingen er beskrevet i de følgende afsnit.

TITAN

Karakteristika

TITAN er et randomiseret kontrolleret enkeltblindet fase II-studie, som har sammenlignet caplacizumab og placebo i tillæg til gældende standardbehandling.

75 patienter blev randomiseret 1:1 til behandling med caplacizumab (36 patienter) eller placebo (39 patienter) i tillæg til plasmaudskiftning og immunsupprimerende behandling. Doseringen af caplacizumab eller placebo var følgende: intravenøs loading dose på 10 mg før første plasmaudskiftning efter randomisering, herefter dagligt 10 mg subkutant senest 30 min efter plasmaudskiftning. Behandling med caplacizumab fortsatte i 30 dage efter endt plasmaudskiftning. Den maksimale behandlingsvarighed var 90 dage. Efter 1 og 12 måneder blev der fulgt op på patienterne.

Studiets primære effektmål var reduktion af tid til normalisering af blodpladetal. Sekundære effektmål omfattede forværringer (eksacerbationer, dvs. sygdomsforværring inden for 30 dage efter endt plasmaudskiftning), tilbagefald (relaps, forværring senere end 30 dage efter endt plasmaudskiftning), komplet remission (normaliseret blodpladetal og fravær af forværring), mængde og varighed af plasmaudskiftning, dødelighed og sikkerhed.

Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen (alle patienter der blev randomiseret til enten caplacizumab/placebo). Sikkerhedsanalyse er baseret på sikkerhedspopulationen (alle patienter som modtog mindst én dosis af caplacizumab eller placebo).

Population

Studiet inkluderede voksne patienter med en aTTP episode med et blodpladetal under 100.000 per mm³, uden aktiv blødning og med behov for plasmaudskiftning. Studiepopulationerne var balancerede ift. alder, kønsfordeling og andel patienter med tidligere TTP-episoder.

Der var 6 % i caplacizumabgruppen og 15 % i placebogruppen, der havde en ADAMTS13-aktivitet ≥ 10 %, hvilket indikerer, at diagnosen aTTP ikke kunne bekræftes. Der var 89 % i caplacizumabgruppen, der fik glukokortikosteroid samtidigt med plasmaudskiftning mod 92 % i placebogruppen. Der var 6 % i caplacizumabgruppen, der fik samtidig behandling med rituximab sammenlignet med 23 % i placebogruppen.

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika på studiepopulationen stemmer godt overens med den danske aTTP-population. Fagudvalget vurderer dog også, at der i klinisk praksis må forventes at være flere patienter, hvor en primær aTTP-mistanke afkræftes (efter svar på ADAMTS13-måling) efter behandling med plasmaudskiftning er opstartet.

Gennemførelse af studiet

Studiet blev stoppet før tid pga. rekrutteringsproblemer. Ifølge EMAs EPAR blev der lavet adskillige tillæg til protokollen undervejs, herunder ændring af det primære endepunkt inden inklusion af første patient. Flere statistiske analyser blev foretaget post hoc, og forekomsten af protokolbrud var høj. EMA konkluderer, at tolkningen af resultaterne samt studiets interne validitet er hæmmet i et omfang, som betyder, at data ikke fremgår af produktresuméet.

Data fra studiet er præsenteret i denne vurderingsrapport, men fagudvalget har gennemgående tillagt resultaterne en begrænset betydning i kategoriseringen af lægemidlets kliniske merværdi på grund af ovenstående faktorer.

HERCULES

Karakteristika

HERCULES er et randomiseret kontrolleret, dobbeltblindet fase III-studie, som har sammenlignet caplacizumab med placebo i tillæg til gældende standardbehandling.

145 patienter blev randomiseret 1:1 til behandling med caplacizumab (72 patienter) eller placebo (73 patienter) i tillæg til plasmaudskiftning og immunsupprimerende behandling. Doseringen af caplacizumab eller placebo var følgende: intravenøs loading dose på 10 mg før første plasmaudskiftning efter randomisering, herefter dagligt 10 mg subkutant senest 30 min efter plasmaudskiftning. Behandling med caplacizumab fortsatte i 30 dage efter endt plasmaudskiftning. På baggrund af risikofaktorer for forværring, så som vedvarende alvorlig ADAMTS13-mangel, kunne behandling med caplacizumab forlænges med op til 28 dage. I tilfælde af forværring (fald i blodpladetal som nødvendiggjorde genopstart af daglig plasmaudskiftning) blev patienterne skiftet til ublindt behandling med caplacizumab. Patienterne blev fulgt op 28 dage efter behandlingsperioden.

Dosering af glukokortikosteroid var ≥ 1 mg pr. kilo legemsvægt under daglig plasmaudskiftning og mindst én uge derefter. Andre immunsupprimerende behandlinger kunne gives, jf. klinisk praksis på det pågældende behandlingssted.

Studiets primære effektmål var tid til respons (tid fra første behandling med caplacizumab eller placebo til normalisering af blodpladetal med ophør af plasmaudskiftning senest fem dage derefter). Sekundære effektmål var bl.a. andel med TTP-relateret død, forværring eller ”major” tromboemboli under studiets behandlingstid, forværring på et hvilket som helst tidspunkt i studiets opfølgningstid (fremover benævnt TTP *recurrence*) og refraktær sygdom (manglende fordobling af blodpladetal efter fire dages behandling og LDH $>$ ULN).

Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen (alle patienter der blev randomiseret til enten caplacizumab/placebo). Sikkerhedsanalyse er baseret på sikkerhedspopulationen (alle patienter som modtog mindst én dosis af caplacizumab eller placebo).

Population

Studiet inkluderede voksne patienter med en aTTP episode med et blodpladetal under 100.000 per mm^3 , uden aktiv blødning, og som havde modtaget præcis én plasmaudskiftning.

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationens baseline karakteristika stemmer godt overens med den danske aTTP population.

Studiepopulationerne var balancerede ift. alder og kønsfordeling. Andelen med tidligere aTTP-episoder var 20 % lavere blandt patienter behandlet med caplacizumab (33% vs. 53%). ADAMTS13 var $<10\%$ hos 81% i caplacizumab-gruppen og 89% i placebo-gruppen. Der var 39% i caplacizumab-gruppen der fik behandling med rituximab samtidigt med plasmaudskiftning mod 48% i placebo-gruppen. Fagudvalget skønner, at disse forskelle mellem grupperne kan have haft betydning for effektstørrelserne i studiet, men omfanget er uvist.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

1-års overlevelse (kritisk)

Ansøger har leveret resultater for 2-månedersoverlevelse i stedet for 1-årsoverlevelse, som blev efterspurgt i protokollen. Da risikoen for tilbagefald og død er størst i de første måneder efter sygdomsdebut, er det ikke

sandsynligt, at en betydende forskel i overlevelse vil fremkomme efter 2-måneders opfølgning. Fagudvalget vurderer derfor, at resultater for 2-månedersoverlevelse kan anvendes til at vurdere langsigtet overlevelse. Resultaterne fremgår af tabel 1.

Tabel 1. Resultater: 2-månedersoverlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater - TITAN	Resultater - HERCULES
Absolutte forskelle	5 %-point for 1-års-overlevelse	2-månedersoverlevelse: 5,1 %-point [-3,3; 13,5]	2-månedersoverlevelse 2,7 %-point [-2,6; 8,0]
Relative forskelle		1,1 [1,0;1,1]	1,0 [1,0; 1,1]
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder grundlaget for vurderingen af 1-årsoverlevelse, som er fastsat i protokollen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative forskelle i effekt fra de to kliniske studier. Væsentlighedskriterierne fremgår ikke, idet fagudvalget har forbehold for tolkningen af resultaterne, jf. teksten nedenfor.

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at caplacizumab har ikkedokumenterbar merværdi på effektmålet 1-årsoverlevelse. I protokollen er angivet en mindste klinisk relevant forskel på 5 %-point for 1-årsoverlevelse som kritisk effektmål. Resultater fra TITAN-studiet indikerer en forskel på 5,1 %-point (ikke signifikant). I HERCULES-studiet rapporteres en absolut forskel på 2,7 %-point. På tværs af studierne TITAN og HERCULES rapporteres 1 dødsfald blandt patienter behandlet med caplacizumab og 5 dødsfald blandt patienter behandlet med placebo.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at caplacizumab har en ikkedokumenterbar merværdi på effektmålet 1-årsoverlevelse. Der er ikke påvist en forskel i 2-månedersoverlevelse.

Fagudvalget bemærker, at der ses en numerisk højere forekomst af dødsfald blandt patienter i placebogrupperne på tværs af de to studier. Hændelsesraterne er dog så små, at det ikke er muligt at konkludere en betydende effektforskel på baggrund af disse resultater. Som anført i protokollen var der i det største studie, HERCULES, mulighed for at ophæve blindingen ved forværring og derefter tilbyde patienten ublindet behandling med caplacizumab. Dette skete for 26 ud af 73 patienter i placebogruppen og 2 ud af 71 patienter i caplacizumabgruppen. Forværringer er forbundet med en øget risiko for død, men på grund af muligheden for skift til aktiv behandling med caplacizumab ved forværring formodes effekten af caplacizumab på overlevelse at være underestimeret. Studiet tillader dermed ikke en reel vurdering af overlevelse. Derfor vurderer fagudvalget, at caplacizumab har en **ikkedokumenterbar merværdi** på effektmålet 1-årsoverlevelse (meget lav evidenskvalitet), idet der gennemgående er lagt størst vægt på data fra HERCULES-studiet.

Bivirkninger

Andel patienter, som oplever mindst én grad 3-4 lægemiddelrelaterede uønskede hændelser, er angivet som kritisk effektmål i protokollen med en mindste klinisk relevant forskel på 10 %-point. Ansøger har leveret forskellige opgørelser af bivirkningsdata fra de to studier. Resultaterne fremgår i hver sin kolonne i tabel 2.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater – TITAN	Resultater – HERCULES
Absolutte forskelle	10 %-point		SAR: 20 %-point [6,25; 33,8] SAE: 4,7 [-17,3;26,7]	SAR: 8,5 %-point [-1,0;18,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. > 0,75 og risiko ≥ 5 %		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
	Ingen merværdi		SAR: 15,9 [0,9;267,3] SAE: 1,2 [0,6; 2,2]	SAR: 2,6 [0,8; 7,8]
	Negativ merværdi			
Evidensens kvalitet	Meget lav			

Første kolonne indeholder grundlaget for vurderingen af bivirkninger, som er fastsat i protokollen og metodehåndbogen. Anden og tredje kolonne indeholder data på de absolutte og relative forskelle i effekt fra de to kliniske studier. SAR: Serious adverse reactions, SAE: serious adverse events.

Baseret på de absolutte effektforskelle vurderer fagudvalget, at caplacizumab ingen klinisk merværdi har på forekomsten af bivirkninger. I TITAN-studiet var allokeringen kendt af investigatør, hvilket betyder, at vurderingen af hvorvidt uønskede hændelser er relateret til interventionen er biased. Resultater for andelen med alvorlige uønskede hændelser (SAE) er derfor også angivet for TITAN-studiet. Fagudvalget har valgt at lægge størst vægt på resultaterne fra HERCULES-studiet, hvor forskellen i andel patienter som oplever mindst én SAR er 8,5 %-point, altså mindre end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at caplacizumab ingen klinisk merværdi har på andelen, der oplever mindst én grad 3-4 lægemiddelrelateret hændelse. For alle relative effektforskelle er den nedre grænse for konfidensintervallet < 1, hvilket betyder, at en negativ merværdi ikke er entydigt påvist. De relative effektestimater fra TITAN-studiet er biased pga. manglende blinding, hvorfor vurderingen er baseret primært på resultater fra HERCULES-studiet, hvor 14,1 % i caplacizumabgruppen og 5,5 % i placebogruppen oplevede mindst én SAR.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget har orienteret sig i opgørelsen af bivirkninger rapporteret i HERCULES-studiet.

Bivirkningsprofilen afspejler overordnet, at behandling med caplacizumab er forbundet med en større risiko for blødninger, hvilket er forventeligt i forhold til lægemidlets virkningsmekanisme. 65 % i caplacizumabgruppen og 48 % i placebogruppen havde blødningsrelaterede uønskede hændelser af enhver grad. Alvorlige uønskede blødninger forekom hos 8 patienter (11 %) i caplacizumabgruppen og 1 patient (1 %) i placebogruppen. I placebogruppen var forekomsten af bivirkninger, som er typiske ved plasmaudskiftning, højere. Det bemærkes, at placebogruppen har fået foretaget flere udskiftninger og alene af den grund akkumulerer flere bivirkninger.

Samlet vurdering af bivirkninger

Samlet vurderer fagudvalget, at caplacizumab **ingen klinisk merværdi** har ift. forekomsten af alvorlige uønskede lægemiddelrelaterede hændelser (meget lav evidens kvalitet). Fagudvalget lægger vægt på, at en forskel i forekomsten af alvorlige bivirkninger er forventeligt i et placebokontrolleret studie og mener, at en

øget forekomst af bivirkninger er acceptabelt hos patienter i en akut livstruende tilstand, såfremt behandlingen samtidig tilbyder en betydelig effekt. Fagudvalget bemærker desuden, at den dobbeltblindede behandlingstid med caplacizumab eller placebo varierer betydeligt mellem grupperne (hhv. 23 dages behandling i placebogruppen mod 35 dage i caplacizumabgruppen). Placebogruppen er behandlet under dobbeltblinding i kortere tid på grund af muligheden for skift til ublindt behandling med caplacizumab ved forværring. Rapporteringen af bivirkninger under dobbeltblinding ville forventeligt være højere i placebogruppen, hvis en stor del af patienterne i placebogruppen ikke var skiftet til ublindt behandling. Forskellen i forekomsten af bivirkninger kan derfor være overestimeret i caplacizumabgruppen som konsekvens af studiets design.

Responstrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab (kritisk)

Respons er defineret som vedvarende normaliseret blodpladetal ($\geq 150.000/\mu\text{L}$) og LDH i plasma ($< 1,5 \times$ den øvre grænse for normalområdet (ULN)) efter ophør af plasmaudskiftning [16].

Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter, der har opnået respons 30 dage efter endt behandling med caplacizumab eller placebo, kan belyse, om caplacizumab forbedrer chancen for at overleve det akutte sygdomsforløb. Med nuværende behandling er risikoen for sygdomsforværring størst i de første 30 dage efter plasmaudskiftningen. Det skyldes, at patienten kan have opnået et normalt blodbillede ved hjælp af plasmaudskiftning, selvom der fortsat kan være aktiv bagvedliggende autoimmunologisk sygdom. I disse tilfælde vil blodpladerne igen blive bundet i nye blodpropper, når plasmaudskiftningen ophører, og blodpladetallet vil dermed falde igen. Med tillæg af caplacizumab under og i 30 dage efter plasmaudskiftning kan dannelsen af blodpropper potentielt forhindres i hele perioden med caplacizumab. Det kan betyde, at hos patienter, som fortsat har aktiv autoimmunologisk sygdom, vil forværring i form af fald i blodpladetal først kunne opstå, efter behandling med caplacizumab er ophørt, altså ikke umiddelbart efter endt plasmabehandling, men umiddelbart efter endt behandling med caplacizumab.

Det er fagudvalgets vurdering, at patienter, som har respons 30 dage efter endt behandling med caplacizumab, vil have minimal risiko for at dø som følge af deres episode med aTTP. Fagudvalget har derfor fastsat samme mindste klinisk relevante forskel for dette effektmål som for overlevelse, nemlig 5 %-point. Responsraten ønskes, jf. protokollen, opgjørt som andelen af patienter, som har respons ved 30 dage efter endt behandling med caplacizumab.

Da effektmålet ”responstrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab” ikke er opgjørt i studiet, har ansøger i stedet leveret data for TTP *recurrence*, defineret som antallet af forværringer og tilbagefald i hele studieperioden. Resultaterne fremgår af tabel 3. Fagudvalget har vurderet, at effektmålet TTP *recurrence* ikke direkte kan erstatte det ønskede effektmål. Det skyldes, at hændelsen forværring er relativt løst defineret (et fald i blodpladetal som giver anledning til genoptagelse af plasmaudskiftning). Forværringer varierer i alvorlighed og hvor svære, de er at behandle, og der kan være stor variation i, hvornår den behandlende læge vælger at genoptage plasmaudskiftning. Den egentlige risiko for komplikationer og død ved forværring vil således afhænge af alvorligheden af forværringen. Det er desuden fagudvalgets erfaring, at mange forværringer i klinisk praksis kan behandles med nuværende behandlingsmuligheder.

Fagudvalget har vurderet betydningen af de leverede resultater for TTP *recurrence* som beskrevet nedenfor i tabellen.

Tabel 3. Resultater: TTP recurrence

	Resultater – TITAN	Resultater – HERCULES
Absolutte forskelle	2,35 %-point [-18,3; 23,0]	-25,7 %-point [-39,5; 12,1]
Relative forskelle	1,1 [0,5; 2,2]	0,33 [0,2; 0,7]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Tabellen indeholder resultater for effektmålet TTP recurrence fra de to studier. De forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen fremgår ikke, idet der er tale om et alternativt effektmål til det ønskede responsrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab.

Da der er tale om resultater for et alternativt effektmål, vurderer fagudvalget, at caplacizumab har en **ikkedokumenterbar merværdi** på effektmålet responsrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab. Resultaterne for TTP recurrence fra TITAN-studiet viser en absolut forskel på 2,35 %-point mellem grupperne. Fagudvalget bemærker, at 11 patienter i hver gruppe oplevede TTP recurrence, og forskellen er dermed drevet af en lille forskel i antal patienter i hver gruppe (36 vs. 39). I HERCULES-studiet rapporteres en absolut forskel på -25,7 %-point i antal TTP recurrences og en relativ risiko på 0,33 (0,2;0,7).

Forskellen i andel med forværringer i HERCULES viser, at patienterne opnår en beskyttelse mod fald i blodpladetal under behandling med caplacizumab. Omfanget af den beskyttende effekt af caplacizumab er sløret af, at patienterne ved forværring er skiftet til ublindt aktiv behandling i studiet. Forværringer er generelt forbundet med en øget risiko for iskæmiske skader, øget behov for plasmaudskiftning og forlænget indlæggelsestid og i værste fald død. Denne sammenhæng er også påvist i HERCULES i form af dokumenteret reduktion i plasmaudskiftning og indlæggelsestid. Fagudvalget vurderer derfor, at den relativt store forskel i andel med TTP recurrence i studiet repræsenterer en værdi for patienterne, og at dette bør tages i betragtning ved kategoriseringen af lægemidlets samlede kliniske merværdi.

Refraktær sygdom (vigtigt)

Refraktær sygdom defineres som vedvarende nedsat blodpladetal (trombocytopeni), mangel på vedvarende forhøjelse af blodpladetal eller blodpladetal $< 50.000/\mu\text{L}$ og et vedvarende forhøjet LDH-niveau i plasma ($> 1,5 \times$ øvre normale grænse) på trods af fem plasmaudskiftninger og steroidbehandling [16]. Refraktær sygdom er dermed udtryk for manglende behandlingseffekt i den mest kritiske fase af sygdommen.

Ansøger har leveret data fra både TITAN og HERCULES, som fremgår af tabel 4. Definitionen af refraktær sygdom fra TITAN-studiet adskiller sig fra definitionen beskrevet ovenfor. Fagudvalget vurderer, at definitionen fra TITAN (fravær af fordobling i blodpladetal efter 4 dages standardbehandling med LDH $> \text{ULN}$) også kan accepteres, idet det afspejler en manglende behandlingseffekt i sygdommens mest kritiske fase.

Tabel 4. Resultater: refraktær sygdom

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater – TITAN	Resultater – HERCULES
Absolutte forskelle	5 %-point		-10,3 %-point [-20,7; 0,22]	-6,9 %-point [-13,1; -0,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. > 0,75 og risiko ≥ 5 %		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
	Ingen merværdi		0,12 [0,0; 2,2]	0,1 [0,0; 1,7]
	Negativ merværdi			
Evidensens kvalitet	Meget lav			

Første kolonne indeholder grundlaget for vurderingen af refraktær sygdom, som er fastsat i protokollen og metodehåndbogen. Anden og tredje kolonne indeholder resultater for de absolutte og relative forskelle i effekt fra de to kliniske studier.

Baseret på absolutte effektforskelle i andel patienter med refraktær sygdom vurderer fagudvalget, at caplacizumab har en lille klinisk merværdi. I begge studier er den absolutte forskel i andelen af patienter med refraktær sygdom større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. I HERCULES rapporteres en statistisk signifikant forskel (baseret på 0 patienter i caplacizumabgruppen og 5 i placebogruppen). I TITAN havde 4 patienter i placebogruppen og 0 patienter i caplacizumabgruppen refraktær sygdom (ikke signifikant).

Baseret på relative effektforskelle i andel patienter med refraktær sygdom vurderer fagudvalget, at caplacizumab ingen klinisk merværdi har på effektmålet refraktær sygdom. På grund af meget lave hændelsesrater er konfidensintervallerne for resultaterne meget brede. Der er derfor ikke påvist en betydende merværdi baseret på relative effektforskelle.

Samlet vurderer fagudvalget, at caplacizumab har en **lille klinisk merværdi** på effektmålet refraktær sygdom (meget lav evidens kvalitet). Fagudvalget har lagt vægt på resultaterne fra HERCULES. Hændelsesraten for refraktær sygdom er lav, hvilket resulterer i bredt konfidensinterval for den relative effektforskel. En statistisk signifikant og klinisk relevant forskel i absolutte værdier er påvist. Refraktær sygdom er forbundet med øget risiko for et kompliceret forløb med behov for yderligere immunsuppression og risiko for komplikationer. Fagudvalget bemærker, at resultaterne peger entydigt i retning af en fordel ved anvendelse af caplacizumab, men en signifikant forskel i relativ effekt er ikke påvist, og der er stor usikkerhed omkring estimerne på grund af meget få hændelser. Patienter med refraktær sygdom, altså de patienter, som ikke relativt hurtigt har effekt af behandlingen, har en forhøjet risiko for at dø af aTTP, og fagudvalget skønner derfor, at disse patienter kan have særligt gavn af behandling med caplacizumab.

Livskvalitet (vigtigt)

Der er ikke leveret data for livskvalitet.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Vurderingen af evidensens kvalitet er baseret på vurdering af HERCULES-studiet, idet TITAN-studiet ikke er tillagt væsentlig betydning i vurderingen. Evidensens kvalitet er nedgraderet som følge af:

- Risiko for bias pga. forskelle i immunsupprimerende behandling og tidligere TTP-episoder samt 'attrition bias' for effektmålene overlevelse, TTP *recurrence* og livskvalitet
- Inconsistency fordi vurderingen baseres på ét studie med 144 deltagere
- Indirectness for effektmålet TTP *recurrence* da dette er anvendt som indirekte mål for responsrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab
- Imprecision for alle effektmål fraset TTP *recurrence*, idet konfidensintervallerne generelt er så brede, at konklusionen om merværdi er forskellig i hver sin ende af konfidensintervallerne.

9.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at caplacizumab giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** for patienter med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (meget lav evidenskvalitet). Merværdien for hvert effektmål fremgår af tabel 5.

Tabel 5. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
1-årsoverlevelse	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Meget lav
Bivirkninger	Kritisk	Ingen merværdi	Meget lav
Responsrate 30 dage efter endt behandling	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Meget lav
Refraktær sygdom	Vigtigt	Lille	Meget lav
Livskvalitet	Vigtigt	Ingen data	Ingen data

Der er ikke påvist en betydende effektforskel på effektmålet overlevelse, men effekten kan være underestimeret i HERCULES-studiet, da patienter kunne skiftes til ublindt aktiv behandling med caplacizumab ved forværringer. Fagudvalget mener ikke, at forekomsten af alvorlige bivirkninger, herunder særligt blødninger, er af et omfang, som bør påvirke den samlede kategori negativt. Fagudvalget har overvejet betydningen af resultaterne for TTP *recurrence* og andelen med refraktær sygdom i fastsættelsen af den samlede kategori. En reduktion i andel med forværringer vil være forbundet med en reduktion i behovet for plasmaudskiftning, indlæggelsesdage på stationært afsnit og intensivt afsnit. Denne effekt er påvist i studiet i form af reducerede antal dage med plasmaudskiftning og indlæggelse. Patienter er særligt sårbare i de første dage efter sygdomsdebut, og patienter med refraktær sygdom har øget risiko for død. Fagudvalget tillægger derfor reduktionen i andelen med refraktær sygdom en vis betydning, men bemærker at der er meget få hændelser. Der er ikke leveret data for effektmålet livskvalitet, og det er derfor ikke muligt at vurdere, om caplacizumab reducerer graden af mén, særligt kognitive skader. Fagudvalget vurderer samlet set, at tillæg af behandling med caplacizumab har en ikkedokumenterbar klinisk merværdi for patienter med aTTP.

10 Andre overvejelser

Af den endelige ansøgning fremgår ansøgers svar på fagudvalgets spørgsmål, som er stillet i protokollens afsnit 6. Følgende er et kort resumé af hvert svar samt hvilken betydning, fagudvalget har tillagt informationen i vurderingen af lægemidlet.

1. Er der fare forbundet med at give caplacizumab til patienter, hvor diagnosen aTTP ikke kan bekræftes? Behandling med caplacizumab skal opstartes inden første plasmaudskiftning, og diagnosen aTTP vil ofte ikke være bekræftet så tidligt i forløbet. Fagudvalget er særligt opmærksomme på, at patienter med for eksempel andre mikroangiopatier, antifosfolipidsyndrom, kræft og meget stærkt forhøjet blodtryk kan udvise lignende symptombillede og kan have en forhøjet blødningstendens.

I både TITAN- og HERCULES-studierne var der kun få patienter, som fik caplacizumab, og som viste sig ikke at have aTTP. Hos disse patienter blev der ikke observeret nogle sikkerhedsproblemer ud over de forventede mukokutane blødninger, og ingen af dem havde brug for infusion af vWF-koncentrat. Med tanke på studieresultaterne, og at caplacizumab har en relativt kort halveringstid, vurderes det ikke at være farligt at give caplacizumab til patienter ved mistanke om aTTP, frem til at aTTP diagnosen be- eller afkræftes [15].

aTTP er en klinisk diagnose. I praksis indledes behandling akut, inden den bekræftende klinisk biokemiske diagnostik kan foreligge. Fagudvalget skønner, at op mod hver anden behandling for mistænkt aTTP indledes hos patienter, hvor mistanken efterfølgende ikke bekræftes ved ADAMTS13-måling. En betydelig andel af patienter vil, ved implementering af behandling med caplacizumab ved mistænkt aTTP, forventeligt få behandling uden at have aTTP. Det skønnes ikke at være forbundet med en betydende risiko og har derfor ikke haft indflydelse på vurderingen af klinisk merværdi.

2. Hvor mange patienter er i studierne opstartet på caplacizumab (eller placebo) efter hhv. 0, 1 og 2 plasmaudskiftninger?

TITAN-studiet: 2 patienter fik caplacizumab, og 4 patienter fik placebo efter 1. plasmaudskiftning. Resten af patienterne fik caplacizumab (34 patienter) eller placebo (35 patienter) før 1. plasmaudskiftning.

HERCULES-studiet: Patienter skulle have modtaget præcis én plasmaudskiftning inden inklusion i studiet.

Vurderingen af klinisk merværdi er primært baseret på resultater fra HERCULES, hvor antal plasmaudskiftninger før opstart af caplacizumab eller placebo er den samme for alle patienter. Antal plasmaudskiftninger før opstart af caplacizumab i studierne har derfor ikke haft betydning for vurderingen af klinisk merværdi.

3. Behandling med caplacizumab fortsættes i 30 dage, efter behandlingen med plasmaudskiftning er ophørt. Fagudvalget ønsker en redegørelse for rationale herfor, særligt hvad der ligger til grund for de 30 dage. Behandling med caplacizumab ud over de 30 dage efter plasmaudskiftning afhænger af målinger af ADAMTS13. Er der en grund til, at ADAMTS13 ikke kan evalueres løbende i de første 30 dage efter plasmaudskiftning med henblik på behandlingsophør?

Ansøger har svaret, at risikoen for forværringer er størst de første 30 dage efter en aTTP-episode, og der er på nuværende tidspunkt ikke data for andet end 30 dages behandling med caplacizumab efter stop af plasmaudskiftning.

Fagudvalget vurderer, at en løbende monitorering af ADAMTS13 kan have klinisk værdi med henblik på tidligere afslutning af behandling med caplacizumab.

4. Fagudvalget ønsker en opgørelse af antal patienter, der i studiet fik forlænget behandlingsperioden med caplacizumab, og hvor længe behandlingen fortsatte.

I HERCULES-studiet fik 20 patienter i caplacizumabgruppen forlænget behandlingen med caplacizumab ud over de 30 dage efter endt plasmaudskiftning. Heraf fik 2 patienter forlænget behandlingen med 1 uge, 4 patienter med 2 uger, 5 patienter med 3 uger og 9 patienter med 4 uger. Disse tal inkluderer dog også de patienter, der initialt fik placebobehandling, men krydsede over til caplacizumabgruppen pga. sygdomsforværring; derfor er det svært at tolke disse tal.

5. Fagudvalget ønsker at få belyst, om behandling med caplacizumab har givet anledning til, at patienterne i de to grupper har modtaget forskelligartet immunmodulerende behandling, som kan have betydning for vurderingen af caplacizumabs effekt. Fagudvalget ønsker derfor en opgørelse af antal patienter, der har modtaget behandling med rituximab i hver gruppe i studierne. Mængden af glukokortikosteroid eller anden medikamentel behandling, der er givet i hver gruppe, ønskes ligeledes opgjort.

Ansøger har ikke leveret information om mængden af immunsupprimerende behandling i de to grupper i studierne. Ansøger har leveret information om den andel, som har modtaget glukokortikosteroid, rituximab og andre immunsupprimerende behandlinger. Det bemærkes, at der tilsyneladende er givet mere immunsupprimerende behandling ud over glukokortikosteroid i caplacizumabgruppen i HERCULES-studiet, hvilket kan have haft betydning for effektstørrelserne. 39 % i caplacizumabgruppen og 48 % i placebogruppen fik behandling med rituximab, mens frekvensen af anvendelse af øvrige immunsupprimerende behandlinger er 4 gange højere i caplacizumabgruppen end i placebogruppen (samlet hhv. 12 tilfælde mod 3). Ud fra de publicerede data er det ikke muligt at vide, om der er forskel mellem grupperne i andelen af patienter, der har modtaget yderligere immunsuppression, og om der er givet sammenlignelige doser.

6. Risikoen for udvikling af antistoffer mod lægemidlet og betydningen heraf ønskes belyst. Har udvikling af antistoffer krævet højere dosering eller medført organpåvirkning? Målemetoden for antistoffer mod lægemidlet ønskes angivet.

TITAN-studiet: 3 patienter (9 %) i caplacizumabgruppen mod 0 patienter i placebogruppen udviklede antistoffer mod lægemidlet. Disse havde ingen neutraliserende effekt.

HERCULES-studiet: 3 patienter (9 %) i caplacizumabgruppen udviklede antistoffer, heraf havde 2 patienter (2,1 %) antistoffer med neutraliserende effekt. Ingen af de 3 patienter i caplacizumabgruppen, der havde forværring, havde antistoffer.

Antallet af patienter, der udviklede antistoffer mod lægemidlet, var således lav, og der sås ingen påvirkning af den kliniske effekt eller øget antal bivirkninger hos de få patienter, der udviklede antistoffer.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

aTTP er en meget alvorlig, sjælden sygdom, men op mod 90 % af patienterne opnår gode behandlingsresultater med nuværende behandling. Mulighederne for at vise forbedringer af f.eks. overlevelse i kliniske studier er derfor vanskelig. Fagudvalget har primært baseret vurderingen på det største kliniske studie, HERCULES. I dette studie ses en statistisk signifikant forskel i effektmålet TTP *recurrences* (forværringer), som ansøger har leveret data for i stedet for responsrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab. Hovedparten af forværringer (26 ud af 28) i placebogruppen har givet anledning til

overkrydsning til ublindat behandling med caplacizumab. Det forventes derfor, at effekten på overlevelse er underestimeret, idet forværringer generelt er forbundet med en øget risiko for sygelighed og død, men den kliniske betydning kan ikke afgøres. En reduktion i andel med forværringer vil desuden være forbundet med en reduktion i behovet for plasmaudskiftning, såvel som i antallet af indlæggelsesdage på stationært afsnit og på intensivt afsnit. Denne effekt er påvist i studiet i form af et reduceret antal dage med plasmaudskiftning og indlæggelse. Patienter er særligt sårbare i de første dage efter sygdomsdebut, og patienter med refraktær sygdom har øget risiko for død. Fagudvalget tillægger derfor reduktionen i andelen med refraktær sygdom en vis betydning på trods af få hændelser. Fagudvalget vurderer samlet set, at tillæg af behandling med caplacizumab har en ikkedokumenterbar klinisk merværdi.

Fagudvalget har på baggrund af de foreliggende data drøftet, om caplacizumab tilbyder merværdi for alle patienter med aTTP. Efter klinisk erfaring er patienterne ved debut heterogene, strækkende fra ganske lette tilfælde til patienter med svære iskæmiske symptomer fra flere organsystemer. Behandling med caplacizumab synes særligt indiceret i den sidstnævnte gruppe og i gruppen af refraktære patienter, da de lettere tilfælde oftest har tilstrækkelig effekt af gældende standardbehandling. I studierne er patienterne dog ikke stratificeret i forhold til alvorlighed, og fagudvalget kan derfor ikke angive specifikke kriterier for, hvilke patienter som vil være kandidater til behandlingen.

Der er stor variation i tid til opnåelse af respons på immunsupprimerende behandling og i varighed af plasmaudskiftning med standardbehandling. Ifølge SPC'et skal caplacizumab gives i 30 dage efter endt plasmaudskiftning, og behandlingen kan forlænges yderligere, f.eks. ved fortsat ADAMTS13 < 10 %. Fagudvalget skønner, at en løbende monitorering af ADAMTS13 i de 30 dages behandling efter endt plasmaudskiftning kan have klinisk værdi med henblik på tidligere afslutning af behandling med caplacizumab.

Fagudvalget vurderer, at caplacizumab i tillæg til gældende standardbehandling til patienter med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura, sammenlignet med gældende standardbehandling alene, giver en

- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi.** Evidensens kvalitet er meget lav.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet tilslutter sig fagudvalgets vurdering.

13 Referencer

1. Dawod M, Alhyari M, Kuriakose P. Patterns of Clinical Presentations of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Plasma Exchange Era. *Blood*. 2012;120(21).
2. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500–11.
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836–46.
4. European Medicines Agency (EMA). Caplacizumab. Eur public Assess Rep. 2017
5. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AAR. Prognostic Risk Stratified Score for Predicting Mortality in Hospitalized Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Nationally Representative data from 2007-2012. *Transfusion*. 2016;56(6):1451–8.
6. Bennett CL, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Gaining knowledge. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e210–1.
7. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 1991;325(6):393–7.
8. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. 2010;89(6):591–6.
9. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590–600.
10. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118(7):1746–53.
11. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121(11):1976–81.
12. 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;374(6):511–22.
13. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Correspondence: Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511–22.
14. 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;374(6):NEJMoa1806311.
15. European Medicines Agency EMA. Assessment report - Cablivi. 2018.
16. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312–22.

14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi

Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft Professor, overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Kasper Røikjær Jensen Afdelingslæge	Region Nordjylland
Henrik Frederiksen Professor, overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Mikkel Helleberg Dorff Overlæge	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Region Hovedstaden
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Danske Patienter
Ane Hornbæk Mortensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Klaus Rieneck Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Pernille Just Vinholt Afdelingslæge	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe Heidi Møller Johnsen (projekt- og metodeansvarlig) Nour Al-Hussainy (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.

Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

15.1 Cochrane Risk of Bias

Studie: HERCULES

Bias	Risiko for bias	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Uklar	Randomisering via IVRS. Der er potentielt betydende forskelle i andel med tidligere TTP-episoder mellem grupperne. Det kan have betydet, at patienter i caplacizumabgruppen var sværere at behandle og effekten af caplacizumab derfor underestimeret.
Allocation concealment (Selection bias)	Uklar	Ingen informationer herom
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav	Dobbeltblinding
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav	Dobbeltblinding
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Høj risiko for bias for effektmålene overlevelse, forværring og livskvalitet	Mulighed for skift til ublindt aktiv behandling ved forværring er anvendt markant mere i placeboarmen. Langsigtet virkning af caplacizumab er derfor svær at vurdere. Det forventes at medføre underestimering af forskelle i effekter på overlevelse og evt. livskvalitet, mens forværring kan være overestimeret.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav	
Other bias	Uklar	Der er tilsyneladende forskel i immunmodulerende behandling, hvilket kan have medført en overestimering af effekten af caplacizumab (flere i caplacizumabgruppen modtager tilsyneladende immunsuppression ud over glukokortikosteroid)

Der er ikke foretaget evidensvurdering af resultater fra TITAN-studiet, idet studiet er tillagt begrænset vægt i vurderingen som følge af problemer med studiets udførelse som beskrevet i afsnit 9.1.1.

15.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af caplacizumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Caplacizumab i komb. med standardbehandling	standardbehandling alene	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1-årsoverlevelse												
1	randomised trial	Serious	serious	not serious	serious	none	0/71	0/73	Not estimable (2 mdr OS: 1,0 [1,0;1,1])	Not estimable (2 mdr. OS: 2,7 [-2,6;8,0])	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bivirkninger												
1	randomised trial	serious	serious	not serious	serious	none					⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Responstrate (TTP recurrence)												
1	randomised trial	serious	serious	serious	not serious	none	9/71 (12,7 %)	28/73 (38,4 %)	0,33 [0,2;0,7]	-25,7 [-39,3; -12,1]	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Refraktær sygdom												
1	randomised trial	serious	serious	not serious	serious	none	0/71 (0,0 %)	5/73 (6,9 %)	0,1 [0,0;1,7]	-6,9 % [-13,1; -0,6]	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Caplacizumab i komb. med standardbehandling	standardbehandling alene	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Livskvalitet

1	randomised trial								not estimable		-	IMPORTANT
---	------------------	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Baggrund for evidensvurdering

Vurderingen af evidensens kvalitet er baseret på vurdering af HERCULES-studiet, idet TITAN-studiet ikke er tillagt væsentlig betydning i vurderingen. Evidensens kvalitet er nedgraderet som følge af:

- Risiko for bias for alle effektmål pga. forskelle i immunsupprimerende behandling og tidligere TTP-episoder mellem behandlingsarmene samt 'attrition bias' for effektmålene overlevelse, TTP *recurrence* og livskvalitet som følge af høj forekomst af overkrydsning til aktiv behandling i placeboarmen.
- Inconsistency fordi vurderingen baseres på ét studie med 144 deltagere.
- Indirectness for effektmålet TTP *recurrence* da dette er anvendt som indirekte mål for responsrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab.
- Imprecision for alle effektmål fraset TTP *recurrence*, idet konfidensintervallerne generelt er så brede, at konklusionen om merværdi er forskellig i hver sin ende af konfidensintervallerne.

Samlet vurdering: Evidensens kvalitet er **meget lav**.

Application for the assessment of clinically added value of caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	3
3	Summary.....	4
4	Literature search.....	6
4.1	Relevant studies	6
4.2	Main characteristics of included studies	7
5	Clinical questions.....	7
5.1	Outcomes and assessments	7
5.2	Clinical question	7
5.2.1	Presentation of relevant studies	8
5.2.2	Results per study – TITAN.....	10
5.2.3	Results per study - HERCULES.....	14
5.2.4	Meta-analyses of the TITAN and HERCULES studies	18
5.3	Additional considerations.....	21
6	References	25
7	Appendices	26
7.1	Literature search.....	26
7.2	Main study characteristics of included studies	29
7.2.1	TITAN study.....	29
7.2.2	HERCULES study.....	31
7.3	Statistical considerations.....	35

1 Basic information

TABLE 1-1 CONTACT INFORMATION

Name	Birgitte Fyhn
Title	
Area of responsibility	Head of Market Access and External Affairs
Phone	+45 24 88 60 32
E-mail	Birgitte.Fyhn@sanofi.com
Name	Anne Erichsen
Title	
Area of responsibility	Medical Lead Rare Blood Disorder
Phone	+ 45 26 73 68 66
E-mail	Anne.Erichsen@sanofi.com
Statistical and medical writing assistance for this application was provided by Larix A/S, Lyskær 8b, 2730 Herlev	

TABLE 1-2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	Cablivi®
Generic name	Caplacizumab
Marketing authorization holder in Denmark	Ablynx NV Technologiepark 21 9052 Zwijnaarde, Belgium
ATC code	B01AX07
Pharmacotherapeutic group	Other antithrombotic agents
Active substance	Caplacizumab
Pharmaceutical form	Powder and solvent for solution for injection. White lyophilised powder. The solvent is a clear, colourless liquid.
Mechanism of action	Caplacizumab is a humanised bivalent nanobody that consists of two identical humanised building blocks (PMP12A2hum1), genetically linked by a three-alanine linker, targeting the A1-domain of von Willebrand factor and inhibiting the interaction between von Willebrand factor and platelets. As such, caplacizumab prevents the ULvWF-mediated platelet adhesion, which is characteristic of aTTP. It also affects the disposition of von Willebrand factor, leading to transient reductions of total von Willebrand factor antigen levels and to concomitant reduction of factor VIII:C levels during treatment
Dosage regimen	<u>First dose:</u> IV injection of 10 mg of caplacizumab prior to PE. <u>Subsequent doses:</u> Daily SC administration of 10 mg of caplacizumab after completion of each PE for the duration of daily PE treatment, followed by daily SC injection of 10 mg of caplacizumab for 30 days after stopping daily PE treatment. If at the end of this period there is evidence of unresolved immunological disease, it is recommended to optimise the immunosuppression regimen and continue daily SC administration of 10 mg of caplacizumab until the signs of underlying immunological disease are resolved (e.g. sustained normalisation of ADAMTS13 activity level).
Therapeutic indication relevant for assessment (as	Cablivi is indicated for the treatment of adults experiencing an episode of aTTP, in conjunction with PE and immunosuppression

defined by the European Medicines Agency, EMA)	
Other approved therapeutic indications	None
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Powder and solvent for solution for injection. Each package contains 1 vial with powder, 1 syringe with solvent, 1 sterile vial adapter, 1 sterile needle and 2 alcohol swabs. Each vial of powder contains 10 mg caplacizumab. Each pre-filled syringe of solvent contains 1 ml of water for injections
Orphan drug designation	Yes

2 Abbreviations

AE	Adverse event
aTTP	acquired thrombotic thrombocytopenic purpura
CI	Confidence interval
DMC	Danish Medicines Council
ITT	Intention-to-treat
IV	Intravenous(ly)
LOCF	Last observation carried forward
mADA	modified ADA
MCID	Minimal clinically important difference
Nab	Neutralizing antibody
PE	plasma exchange
SC	Subcutaneous
SoC	Standard of care
ULvWF	ultra-large von Willebrand Factor
Vs	Versus

3 Summary

aTTP is a life-threatening, immune-mediated, thrombotic microangiopathy characterized by severe thrombocytopenia, hemolytic anemia, and organ ischemia. aTTP is caused by inhibitory autoantibodies to ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13), resulting in the impaired processing of ULvWF multimers. In ULvWF multimers, the platelet-binding A1 domain interacts spontaneously with platelets, resulting in platelet adhesion and the formation of long platelet strings and microthrombi. Currently, no medicines have been specifically approved for the treatment of aTTP. The mainstays of treatment are PE and immunosuppression. While the use of these therapies has substantially reduced disease-associated mortality, a high unmet medical need remains as the disease is still associated with significant morbidity and a mortality rate of up to 20%.

Caplacizumab is an anti-von Willebrand Factor Nanobody that immediately and directly prevents the interaction between platelets and the von Willebrand Factor A1 domain and the ensuing microvascular thrombosis.

Caplacizumab was approved by EMA 31 August 2018 with an indication for the treatment of adults experiencing an episode of aTTP, in conjunction with PE and immunosuppression.

Two randomised, controlled studies in patients with aTTP comparing caplacizumab treatment with placebo (in conjunction with PE and immunosuppression) have been reported. A phase 2 study (TITAN) with 75 randomised patients and a phase 3 study (HERCULES) with 145 randomised patients.

In the TITAN study, the 2-month survival was higher in the caplacizumab than in the placebo group with no deaths compared with 94.9% survival, respectively. Thus, the difference between groups in proportion of patients surviving approximately 2 months met the 5% MCID but did not reach statistical significance.

Due to the single-blind study design, the relationship to study drug was biased, and therefore overall serious adverse events were used, irrespective of study drug relationship: When excluding relapses and exacerbations of aTTP, serious TEAEs were reported in 37.1% of the patients in the caplacizumab treatment group and 32.4% of the patients in the placebo treatment group with an absolute risk difference of 4.7% for caplacizumab compared with placebo.

In the TITAN study, no patients in the caplacizumab group and 10.3% of the patients in the placebo group suffered from refractory disease leading to a reduction in absolute risk of refractory disease of 10.3% (exceeding the 5% MCID) and a relative risk of 0.1 in the caplacizumab group compared with placebo. The difference did not reach statistical significance.

In the TITAN study the overall proportion of patients with aTTP recurrence during the study (including the 1-month follow-up period) was 30.6% in the caplacizumab group and 28.2% in the placebo group with an absolute risk difference of 2.4% for caplacizumab compared with placebo. Recurrences of aTTP during the 30-day post-daily PE period treatment period (i.e., exacerbations) occurred in fewer patients in the caplacizumab treatment group (3 patients [8%]) compared with the placebo treatment group (11 patients [28%]). After cessation of the study drug, 8 patients in the caplacizumab group had a relapse during the 1-month follow-up period as compared with no patients in the placebo group. Seven out of the 8 patients with relapses had persistent low ADAMTS13 expression indicating unresolved underlying disease activity. This learning was used in the HERCULES study during which study drug treatment could be extended, based on risk factors for recurrence such as ADAMTS13 deficiency, and was to be accompanied by optimization of immunosuppression.

In the HERCULES study a higher proportion of patients survived the first 2 months after disease onset in the caplacizumab group than in the placebo group (98.6% and 95.9%, respectively) with an absolute risk difference of 2.7% which did not meet the 5% MCID.

Treatment with caplacizumab led to a higher proportion of patients experiencing serious adverse reactions with an absolute risk difference of 8.6%. This difference between treatments did not exceed the 10% MCID limit defined by the DMC and did not reach statistical significance.

The efficacy of caplacizumab was shown in the statistically significant absolute risk reduction of 25.7% in aTTP recurrence in the overall study period in the caplacizumab group compared with placebo and in the statistically significant absolute risk reduction of 6.9% in occurrence of refractory disease in the caplacizumab group compared with placebo exceeding the MCID of 5%. In line with the TITAN study, caplacizumab prevented exacerbations of aTTP (3 patients in the caplacizumab group vs. 28 patients in the placebo group). Treatment extension in HERCULES enabled the prevention of early relapses after stopping study drug in those subjects with unresolved underlying immunological disease activity. In line with the hypothesis, the relapses observed in patients after the end of caplacizumab treatment all occurred in patients where the ADAMTS13 activity level was still <10% when study drug was stopped indicating underlying disease activity. The aTTP relapses occurring after the end of caplacizumab treatment emphasize the importance of concomitant monitoring, e.g. for ADAMTS13 activity, and optimized immunosuppressive treatment of persistent disease activity as prerequisites for optimal use of caplacizumab.

Data from HERCULES and TITAN demonstrate that caplacizumab maintains platelet control while on treatment, although there might still be presence of underlying disease activity. The findings from the 2 studies support the use of caplacizumab in conjunction with PE and immunosuppressive therapy as seen by the reduced aTTP recurrence in the HERCULES study and the reduced risk of refractory disease observed in the caplacizumab groups. The lower number of deaths in the caplacizumab groups compared with placebo within the first 2 months after disease outbreak is also worth noticing.

Despite the mode of action of caplacizumab, the number of serious bleeding events was relatively low.

In both studies, treatment with caplacizumab reduced the time to platelet count response, consistent with the halting of platelet consumption in microthrombi. In addition, treatment with caplacizumab reduces the significant morbidity and mortality associated with aTTP as it is associated with clinically meaningful and statistically significant reductions in the proportion of subjects with TTP-related death, a recurrence of TTP, or at least one treatment-emergent major thromboembolic event, the proportion of subjects with a recurrence of TTP during treatment and overall, and the number of subjects with refractory disease. The impact of treatment with caplacizumab was also associated with less burdensome treatment for patients and a considerable reduction in the duration of ICU and hospital stays, and the number of days and volume of PE needed. Treatment with caplacizumab was well tolerated. Consistent with its mechanism of action, there was a modest increase in mostly mild mucocutaneous bleeding events. Its safety profile was otherwise reflective of the underlying immunological disease, and compared with the clinically meaningful benefits observed in patients with aTTP, this risk is considered acceptable.

4 Literature search

A systematic literature search was performed in PubMed and in Cochrane Library by two independent researchers. In addition, the caplacizumab EPAR [1] was consulted. The inclusion and exclusion criteria for the search and selection are provided in Table 7-1 and the databases and search strategy are summarized in Table 7-2. A total of 31 articles was found in the 2 databases, including articles based on a phase 2 study (TITAN) with caplacizumab. One additional study with caplacizumab (the phase 3 HERCULES study) was identified in the EPAR [1]. Out of the 32 hits, 25 were discarded as they were abstracts, non-English journals, reviews, a clinicaltrial.gov registration or duplicates. The remaining 8 records were screened on the title and abstract level, which excluded an additional 5 hits. This left 3 hits representing 2 studies: the main study results from the phase 2 TITAN[2], additional relevant outcome results from the TITAN study in a published correspondence[3] and main study results from the phase 3 HERCULES study in the EPAR[1].

In addition, after the date of the literature search, a manuscript on the main study results from the HERCULES study was accepted for publication and is expected online 9 Jan 2019.[4]

Both the TITAN and the HERCULES studies were randomised, controlled studies comparing caplacizumab with placebo in conjunction with PE and immunosuppressive therapy. See Figure 7-1 for the prisma flow chart for the literature search.

4.1 Relevant studies

The relevant studies included in this application for the assessment of the clinical question, as defined in the assessment protocol, are listed in Table 4-1.

TABLE 4-1 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, Peyvandi et al, N Engl J Med, 2016 [2] Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – Correspondence, N Engl J Med, 2016 [3]	TITAN	NCT01151423	September 2010 – April 2014
Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with caplacizumab. Manuscript accepted for publication, N Engl J Med, Expected online 2019.[4] Study results published in the Caplacizumab EPAR [1]	HERCULES	NCT02553317	November 2015 – August 2017

4.2 Main characteristics of included studies

Two randomised, controlled studies comparing caplacizumab with placebo in conjunction with PE and immunosuppressive therapy have been found. The main characteristics of each of the studies are summarized in appendix 7.2. The following tables are provided:

Table 7-5 Main study characteristics – TITAN study

Table 7-6 Main study characteristics – HERCULES study

5 Clinical questions

Section 5.1 summarises the outcomes and assessments performed as well as the availability of outcomes for each study and clinical question. The clinical question included in the assessment protocol is answered in section 5.2 with comparative analysis results from the individual studies presented in sections 5.2.2 and 5.2.3 and a meta-analysis presented in section 5.2.4.

5.1 Outcomes and assessments

The 5 outcomes to be evaluated for the clinical question, according to the assessment protocol for caplacizumab from the DMC, are shown in Table 5-1 together with the pre-defined MCID for each outcome.

TABLE 5-1 OUTCOMES AND MCIDS DEFINED IN THE ASSESSMENT PROTOCOL FOR AXI-CEL

Outcome	Importance	Definition and unit	MCID between groups
1-year survival	Critical	The proportion of patients alive 1 year after disease initiation	5%
Serious adverse reactions	Critical	The proportion of patients experiencing a grade 3 or 4 serious adverse reaction	10%
Response-rate 30 days after the last treatment with caplacizumab	Critical	The proportion of patients who have obtained a response 30 days after the last treatment with caplacizumab	5%
Refractory disease	Important	The proportion of patients with refractory disease according to the TTP working group consensus definition	5%
Quality of life	Important	Quality of life data on aspects of the patient's mental and physical health after aTTP, especially on whether the treatment can reduce cognitive deficits associated with aTTP	NA

The statistical methods used for estimation of absolute and relative differences in effect for both the comparative analyses per study and for the meta-analysis are described in appendix 7.3

5.2 Clinical question

What added clinical value does caplacizumab in addition to the current standard treatment provide compared with the current standard treatment alone for patients with aTTP?

Population

Adults with aTTP

Intervention

Daily injection of 10 mg caplacizumab in conjunction with PE and immunosuppressive therapy (glucocorticoid and/or rituximab treatment).

Comparator

Daily PE and immunosuppressive therapy (glucocorticoid and/or rituximab treatment)

Outcomes

See [Table 5-1](#) for the selected outcomes.

5.2.1 Presentation of relevant studies

Two randomised, controlled studies comparing caplacizumab with placebo in conjunction with PE and immunosuppressive therapy have been run. A phase 2 study (TITAN) and a phase 3 study (HERCULES). Brief presentations are provided below:

TITAN study

The TITAN study was a single-blind, parallel-design, randomised, placebo-controlled study at 56 sites worldwide with the aim of evaluating the efficacy and safety of caplacizumab administered as adjunctive treatment standard-of-care to patients with aTTP. In addition to standard-of-care treatment for aTTP (daily PE and immunosuppressive therapy), patients received an intravenous loading dose of caplacizumab (10 mg) or placebo anytime from 6 hours before to 15 minutes before the start of the first PE performed after enrolment. Throughout the PE treatment period, including tapering and PE performed for exacerbations, the study drug (10 mg) was administered subcutaneously daily within 30 minutes after the end of each exchange. Once-daily subcutaneous administration of the study drug (10 mg) was continued for 30 days after the last PE. The maximum duration of study-drug administration was 90 days.

The study was open for enrolment from October 2010 to January 2014, when recruitment was halted because of persistent recruitment challenges in this orphan disease setting. Seventy-five patients were randomised: 36 to the caplacizumab group and 39 to the placebo group.^[1]

For further details on the main study characteristics, see [Table 7-5](#).

HERCULES study

The HERCULES study was a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, study at 92 sites worldwide with the aim of evaluating the efficacy and safety of caplacizumab when administered in addition to standard-of-care treatment (PE and immunosuppressive therapy) in subjects with an acute episode of aTTP.

The design of Hercules was based on learnings from the TITAN study:

- Screening, informed consent and randomisation prior to start of plasma exchange were a barrier for recruitment. Therefore, it was mandatory in HERCULES that one PE had to be given prior to randomisation.
- It was also seen in the TITAN study that unresolved underlying disease activity, as indicated by continuous low ADAMTS13 activity during the treatment period, is a risk factor for relapse.

Therefore, in the HERCULES study, the study drug could be extended (max 4x7 days) in cases of unresolved, underlying disease.

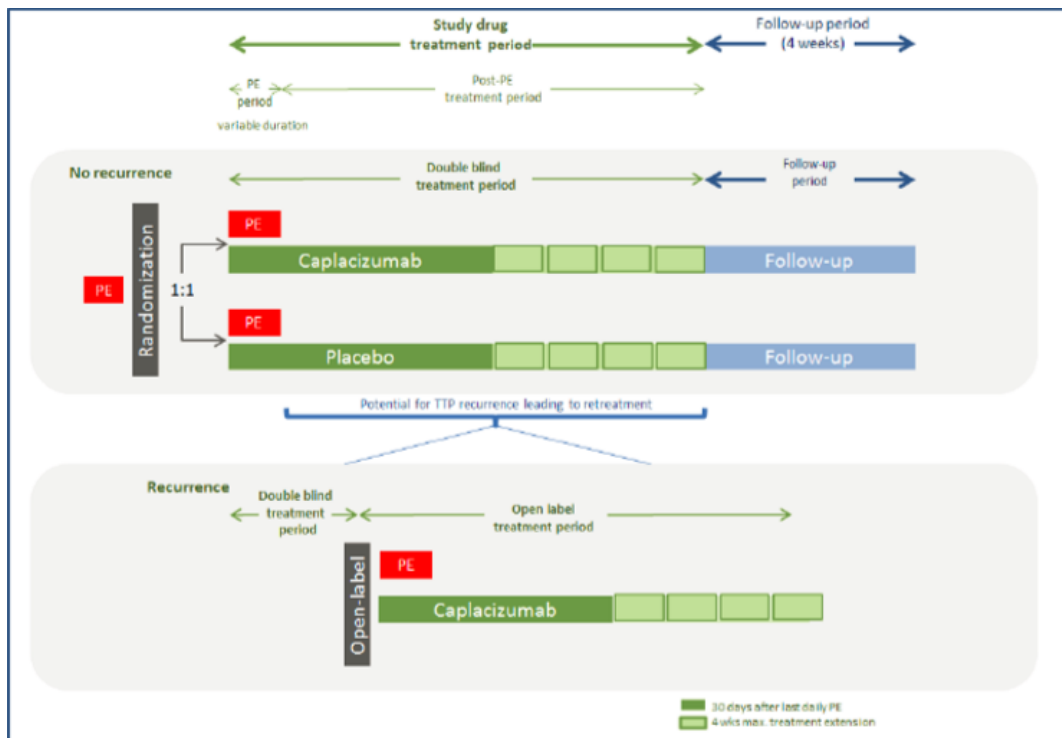
- The higher number of exacerbations in the placebo group in the TITAN study was the reason for enabling cross-over to open-label caplacizumab in case of first recurrence during the treatment period.

Thus, after confirmation of eligibility to study participation and after the start of PE treatment (the maximum time allowed between the start of first PE prior to randomisation and the start of the first PE after randomisation was 24 hours), subjects were randomised in a ratio of 1:1 to receive caplacizumab or placebo in addition to PE and corticosteroids. Daily PE was administered at 1-1.5 times the estimated plasma volume, until at least 2 days after platelet count normalisation and corticosteroids (prednisolone) at a dose of at least 1 mg/kg/day during the daily PE period and continued for the first week after the end of daily PE.[4]

All patients received the study drug up to 30 days after the end of daily PE. Risk-guided continuation for up to 28 additional days was possible in conjunction with optimized immunosuppression.

In the case of exacerbation or recurrence during the treatment period all patients were switched to open label caplacizumab (see Figure 5-1). Relapse during FU was treated according to standard of care. There was no re-initiation of study drug administration for subjects experiencing more than one exacerbation or relapse. The study randomised 145 patients (72 to caplacizumab and 73 to placebo) and treated 144 patients (1 patient withdrew consent prior to first dose of caplacizumab).[1] For further details of the main study characteristics, see Table 7-6.

FIGURE 5-1 HERCULES STUDY DESIGN



Source: EPAR [1]

5.2.2 Results per study – TITAN

2-month survival

1-year survival data are not currently available for the TITAN study. The mean overall duration of exposure was 38.6 days[1] + 28 days follow-up. During this period, two deaths occurred, both in the placebo group; one death was due to severe, refractory aTTP, and the other was due to cerebral haemorrhage.[2] Thus, after approximately 2 months, there had been no deaths in the caplacizumab group and 95% of the patients were alive in the placebo group, with an absolute risk difference of 5% and a relative risk of 1 (Table 5-2).

As additional information, though not valid as an approximation of 1-year survival data, 61.1% of the caplacizumab patients and 53.8% of the placebo patients attended the 12 month follow-up visit.[1]

Serious adverse reactions – serious adverse events

The TITAN study was a single-blind study and consequently the assessment of relatedness was biased in this study. Serious adverse reactions were reported in 20.0% of the patients in the caplacizumab group and 0% in the placebo group with an increase in relative risk of 15.9% (Table 5-2). Due to the biased assessment of relationship to study drug in the TITAN study, overall serious adverse events are presented in the following, irrespective of study drug relationship:

When excluding relapses and exacerbations of aTTP, serious TEAEs were reported in 37% of the patients in the caplacizumab treatment group and 32.4% of the patients in the placebo treatment group[2] with an absolute risk difference of 4.7% and a relative risk of 1.2 for caplacizumab compared with placebo (Table 5-2).

The outcomes of all serious adverse events that occurred in patients receiving caplacizumab were reported as recovered/resolved. The outcome of the serious adverse events that occurred in patients treated with placebo were reported as recovered/resolved except for the 2 fatal events (both occurring between the end of study drug treatment up to and including 1-month follow-up).[1]

Safety profile

Overall, bleeding-related TEAEs were numerically more common in the caplacizumab arm, with 19 patients (54%) vs. placebo, 14 patients (38%). The majority of bleeding events were mild (80% (53/66) in the caplacizumab group and 89% (31/35) in placebo) or moderate in severity (17% (11/66) in caplacizumab and 9% (3/35) in placebo).[1]

The most common bleeding-related TEAEs in the caplacizumab treatment group were epistaxis (31%), gingival bleeding (14%), bruising (11%), petechiae (11%), and hematoma (11%), all with mild to moderate severity. The most common preferred terms in the placebo treatment group were epistaxis and hematoma, both occurring at an incidence of 11%.[1]

With the exception of procedural complications (bruising), 11 vs 5%, and epistaxis (31% vs 11%), other system organ class/preferred terms that were more frequent in the caplacizumab arm were: gynaecological bleeding (11% vs 5%), skin and subcutaneous tissue disorders (17% vs 5%) and haemorrhage/hematoma UNS, 17% vs 11% (including one intra-abdominal hematoma for caplacizumab).[1]

Based on the pharmacologic effect of caplacizumab, it was expected that caplacizumab treatment would be associated with an increased risk of bleeding. But although bleeding events were observed more frequently in the caplacizumab group than in the placebo group, these events were generally mild and did not require

treatment, despite the combination of a low platelet count at treatment initiation and caplacizumab-induced inhibition of von Willebrand factor.[2]

Regarding CNS, one subarachnoid haemorrhage was reported for caplacizumab, and one cerebral haemorrhage (fatal) and one haemorrhagic stroke in the placebo group.[1]

Serious bleeding events

Serious bleeding-related adverse events were reported in 2 patients in each study group: subarachnoid and retinal hemorrhage and metrorrhagia in the caplacizumab group and cerebral hemorrhage and hematuria in the placebo group. No patient received factor VIII or von Willebrand factor for a bleeding event.[2]

Response-rate 30 days after the last treatment with caplacizumab – aTTP recurrence

The DMC has requested an assessment of how aTTP patients treated with caplacizumab fare after the end of treatment. As no endpoint in the study match the response-rate at 30 days after the last treatment with caplacizumab, we have tried to address the question by looking at the proportion of patients with aTTP recurrence during the entire study period instead, including the 28-day treatment free follow-up. aTTP recurrence was calculated as the number of exacerbations and relapses during the entire study period including follow-up:

In the TITAN study the overall proportion of patients with aTTP recurrence during the study (including the 1-month follow-up period) was 30.6% in the caplacizumab group and 28.2% in the placebo group with an absolute risk difference of 2.4% and a relative risk of 1.1 for caplacizumab compared with placebo (Table 5-2). Recurrences of aTTP during the 30-day post-daily PE period treatment period (i.e., exacerbations) occurred in fewer patients in the caplacizumab treatment group (3 patients [8%]) compared with the placebo treatment group (11 patients [28%]). After cessation of the study drug, 8 patients in the caplacizumab group had a relapse during the 1-month follow-up period as compared with no patients in the placebo group. Seven out of these 8 patients had a relapse within 10 days after cessation of caplacizumab and exhibited persistent ADAMTS13 activity of <10% from baseline through the last measurement on treatment, indicating unresolved, underlying disease activity.[2]

Refractory disease

Proportion of patients with refractory disease was not reported in the main publication for the TITAN study[2] but was later provided in a correspondence with the journal editor[3].

As the TITAN study was conducted from September 2010 to April 2014, the consensus definition by Scully et al. [5] was not yet available. A relevant definition, available in literature, was used at that time [6]: Absence of platelet-count doubling after 4 days of standard treatment, with LDH level >ULN. Based on this definition, the following data were available for refractory disease:

No patients in the caplacizumab group and 10.3% of the patients in the placebo group suffered from refractory disease leading to reduction in absolute risk of refractory disease of 10.3% and a relative risk of 0.1 in the caplacizumab group compared with placebo. The difference did not reach statistical significance (Table 5-2).

In the correspondence, the percentage of patients reporting refractory disease is 11% as it is based on the safety population [3].

Quality of life

No data available for quality of life data in relation to the patient's level of physical or mental functioning.

Conclusion

In the TITAN study, the 2-month survival was higher in the caplacizumab than in the placebo group with no deaths compared with 95% survival (2 deaths) with an absolute risk difference of 5.1%, thus meeting the 5% MCID but not statistical significance.

Serious adverse reactions were reported in 20.0% of the patients in the caplacizumab group and 0% in the placebo group with an absolute risk difference of 20.0% and an increase in relative risk of 15.9%. Due to the single-blind study design, the relationship to study drug was biased, and therefore overall serious adverse events were used, irrespective of study drug relationship: When excluding relapses and exacerbations of aTTP, serious TEAEs were reported in 37% of the patients in the caplacizumab treatment group and 32.4% of the patients in the placebo treatment group with a risk difference of 4.7% for caplacizumab compared with placebo.

Bleeding events were observed more frequently in the caplacizumab group than in the placebo group, but the events were generally mild and did not require treatment, despite the combination of a low platelet count at treatment initiation and caplacizumab-induced inhibition of von Willebrand factor. Serious bleeding-related adverse events were reported in 2 patients in each study group.

No patients in the caplacizumab group and 10.3% of the patients in the placebo group suffered from refractory disease leading to reduction in absolute risk of refractory disease of 10.3% and a relative risk of 0.1 in the caplacizumab group compared with placebo. The difference did not reach statistical significance.

The overall proportion of patients with aTTP recurrence during the study (including the 1-month follow-up period) was 30.6% in the caplacizumab group and 28.2% in the placebo group with an absolute risk difference of 2.4% for caplacizumab compared with placebo. Recurrences of aTTP during the 30-day post-daily PE period treatment period (i.e., exacerbations) occurred in fewer patients in the caplacizumab treatment group (3 patients [8%]) compared with the placebo treatment group (11 patients [28%]). After cessation of the study drug, 8 patients in the caplacizumab group had a relapse during the 1-month follow-up period as compared with no patients in the placebo group. Seven out of these 8 patients had a relapse within 10 days after cessation of caplacizumab and exhibited persistent ADAMTS13 activity of <10% from baseline through the last measurement on treatment, indicating unresolved, underlying disease activity.

Based on this learning, HERCULES was designed so that the study drug could be extended (max 4x7 days) in cases of unresolved, underlying disease.

In addition, the higher number of exacerbations seen in the placebo group compared with the caplacizumab group was the reason behind enabling the patients to cross-over to open-label caplacizumab in case of first recurrence during the treatment period.

TABLE 5-2 RESULTS IN THE TITAN STUDY FOR CLINICAL QUESTION 5.2

Trial name:		TITAN [2].								
NCT number:		NCT01151423								
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect (risk ratio or effect ratio)			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Ratio	95% CI	P value	
2-month survival ^a	Caplacizumab	36	100.0% (90.4; 100.0)	5.1%	-3.3; 13.5	0.23	1.1	1.0; 1.1	0.16	Appendix 7.3
	Placebo	39	94.9% (83.1; 98.6)							
Serious adverse reactions [1] (Note: biased as <i>single-blind</i> study)	Caplacizumab	35	20.0% (10.0; 35.9)	20.0%	6.25; 33.8	0.00	15.9	0.9; 267.3	0.055	Appendix 7.3
	Placebo	37	0.0% (0.0; 9.4)							
Serious adverse events	Caplacizumab	35	37.1% (23.2; 53.7)	4.7%	-17.3; 26.7	0.68	1.2	0.6; 2.2	0.68	Appendix 7.3
	Placebo	37	32.4% (19.6; 48.5)							
<i>aTTP recurrence</i> is provided as response-rate 30 days after the last treatment with caplacizumab is not available. ^b See text for discussion.	Caplacizumab	36	30.6% (18.0; 46.9)	2.35%	-18.3; 23.0	0.82	1.1	0.5; 2.2	0.82	Appendix 7.3
	Placebo	39	28.2% (16.5; 43.8)							
Refractory disease (Note: From correspondence [3]. Definition based on Soucemarianadin et al. 2015 [6] ^c	Caplacizumab	36	0.0% (0.0; 9.6)	-10.3%	-20.7; 0.22	0.055	0.12	0.0; 2.2	0.15	Appendix 7.3
	Placebo	39	10.3% (4.1; 23.6)							
Quality of life	Caplacizumab	36	Not available	-	-	-	-	-	-	
	Placebo	39								

^a Based on a mean treatment exposure in caplacizumab arm of 38.6 days + 28 days follow-up []. ^b *aTTP recurrence* was defined as a new drop in platelet count after initial platelet count normalization, necessitating re-initiation of PE. According to the consensus terminology [5], recurrences within 30 days after end of daily PE were exacerbations, while those occurring more than 30 days after end of daily PE were relapses. Therefore, *aTTP recurrence* was calculated as the number of exacerbations and relapses during the entire study period including follow-up. ^c Absence of platelet-count doubling after 4 days of standard treatment with LDH >ULN). *aTTP*: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

5.2.3 Results per study - HERCULES

2-month survival

1-year survival data are currently not available. A prospective follow-up study for patients who completed the HERCULES study with the aim of evaluating long-term safety and efficacy of caplacizumab is ongoing.[1]

In the HERCULES study, the median duration of exposure to caplacizumab was 35 days (range 1 to 65) and 23 days (range 2 to 66) for placebo. After the last treatment, a 28-day follow-up period was entered [1] Consequently, the mean study duration was approximately 2 months in the HERCULES study.

During the entire study period four patients died, one (1.4%) in the caplacizumab group (during the treatment-free follow-up period, due to severe cerebral ischemia assessed as unrelated to caplacizumab), and three (4.1%) in the placebo group (all during the study drug treatment period; due to massive ischemic stroke, worsening aTTP with coma and death, and severe hypoxia with bleeding into the lung). All four deaths were adjudicated as aTTP-related.[4]

Consequently, the proportion of patients alive after 2 months was 99% in the caplacizumab group and 96% in the placebo group with an absolute risk difference of 3%, which did not meet the 5% MCID, and a relative risk of 1.

Serious adverse reactions

Due to the study design, which included a switch to open-label caplacizumab in cases of recurrence while on double-blind study drug (and almost all recurrences occurring in the placebo group), the median total treatment duration during the double-blind treatment period was longer in the caplacizumab group than in the placebo group (35 vs and 23 days). This difference in exposure should be taken into account when considering the incidence of events.

Serious adverse reactions were reported in more of the patients in the caplacizumab group than in placebo, but with 8.6% (Table 5-4) the difference did not exceed the 10% MCID and did not reach statistical significance.

Safety profile

As seen in Table 5-3, a higher proportion of patients experienced serious adverse events, deaths and events leading to withdrawal of study drug in the placebo group compared with the caplacizumab group. Per protocol, recurrences had to be reported as serious adverse events, and were numerically the main driver in the placebo group.[4]

Removing events of aTTP and microangiopathy, treatment-emergent serious adverse events were reported in 19 (27%) subjects in the caplacizumab arm and 9 (12%) patients in the placebo arm. The higher frequency of these serious adverse events in the caplacizumab arm seemed to be mainly related to bleeding events but a slightly higher fraction in the cardiac disorders system organ class was also noted. The majority of preferred terms were unrelated to caplacizumab treatment and their temporal occurrence were not suggestive of a specific pattern. The reasons for the imbalance between study arms are not clear.[1]

If removing aTTP and thrombotic microangiopathy, no major difference between groups in terms of treatment-emergent thromboembolic events were noted.[1]

TABLE 5-3 SUMMARY TABLE OF TREATMENT -EMERGENT ADVERSE EVENTS DURING THE OVERALL STUDY PERIOD

Number of subjects with, n (%)	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)	Double-Blind Placebo (N = 73)
At least one TEAE	69 (97.2)	71 (97.3)
At least one SAE	28 (39.4)	39 (53.4)
At least one TEAE leading to death	1 (1.4)	3 (4.1)
At least one TEAE for which the study drug was withdrawn	5 (7.0)	9 (12.3)
At least one TEAE that was considered at least possibly treatment-related	41 (57.7)	32 (43.8)
At least one SAE that was considered at least possibly treatment-related	10 (14.1)	4 (5.5)
At least one bleeding event (SMQ "Haemorrhage")	49 (69.0)	49 (67.1)
At least one bleeding event (CRF documented event with increased bleeding tendency)	47 (66.2)	36 (49.3)

Abbreviations: N = total number of subjects in treatment group; n = number of subjects with events; CRF = case report form; SAE = serious adverse event; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
 Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety population as the denominator.

Source: EPAR, Table 17[1]

Serious bleeding events

The frequency of bleeding events considered indicative of an increased bleeding tendency was higher in the caplacizumab arm. Treatment-related serious bleeding events were reported for 8 subjects (11%) in the double-blind caplacizumab group and 3 subjects (4%) in the double-blind placebo group; epistaxis was reported in 4 subjects (6%) in the double-blind caplacizumab group and 0 subjects in the double-blind placebo group.[1]

Response-rate 30 days after the last treatment with caplacizumab – aTTP recurrence

The DMC has requested an assessment of how aTTP patients treated with caplacizumab fare after the end of treatment. As no endpoint in the study match the response-rate at 30 days after the last treatment with caplacizumab, we have tried to address the question by looking at the proportion of patients with aTTP recurrence during the entire study period, including the 28-day treatment free follow-up instead. aTTP recurrence was calculated as the number of exacerbations and relapses during the entire study period including follow-up:

Based on learnings from the TITAN study, study drug treatment could be extended in HERCULES, based on risk factors for recurrence such as ADAMTS13 deficiency, and was to be accompanied by optimization of immunosuppression in the overall study period.

During the entire study period, a lower proportion of patients experienced recurrence of aTTP in the caplacizumab group compared with placebo (12.7% compared with 38.4%) (Table 5-4). All recurrences in the placebo group occurred within 30 days (range 2 to 25 days) after end of daily PE, meeting the definition of exacerbation. Of the recurrences in the caplacizumab group, three were exacerbations (two possibly triggered by concurrent infection, one related to non-adherence); the other six occurred during the follow-up period (from 2 to 10 days after the end of treatment), and hence were relapses.[4] In all six of these patients, the ADAMTS13 activity level was still <10% when study drug was stopped, indicating that the underlying disease was not yet resolved.

Altogether, the addition of caplacizumab to PE and glucocorticoids led to a substantial statistically significant 25.7% absolute risk reduction for aTTP recurrence in the HERCULES study (Table 5-4).

Altogether, the addition of caplacizumab to PE and glucocorticoids led to a substantial statistically significant 25.7% absolute risk reduction for aTTP recurrence in the HERCULES study (Table 5-4). The low number of recurrences confirmed the efficacy of caplacizumab in inhibiting the interaction between ULvWF multimers and platelets. The aTTP relapses occurring in patients with low ADAMTS13 activity after the end of caplacizumab treatment emphasize the importance of concomitant monitoring for ADAMTS13 activity, and optimized immunosuppressive treatment of persistent disease activity as prerequisites for optimal use of caplacizumab.[1]

Refractory disease

No caplacizumab-treated patient developed refractory disease (as defined by Scully et al. 2017[5]), while five patients on placebo did, resulting in a statistically significant absolute risk reduction of 6.9% exceeding the MCID of 5% and a relative risk of 0.1 (Table 5-4).

Quality of life

No data are currently available for quality of life data in relation to the patient's level of physical or mental functioning. However, a prospective post-HERCULES follow-up study for patients who completed the HERCULES study with the aim of evaluating long-term safety and efficacy of caplacizumab, has as one of its objectives the aim to characterise the long term impact of TTP disease by looking at a cognitive assessment (Repeatable Battery for the Assessment of Neuro-psychological Status) at baseline and month 36 and a quality of life assessment (Short Form 36 health Survey questionnaire) among other objectives.

Conclusion

In the HERCULES study, the proportion of patients alive after 2 months was 99% in the caplacizumab group and 96% in the placebo group with an absolute risk difference of 3% which did not meet the 5% MCID.

Treatment with caplacizumab led to a higher proportion of patients experiencing serious adverse reactions. The increase from placebo did not exceed the 10% limit defined by the DMC and did not reach statistical significance. As expected, when removing events of aTTP and microangiopathy, the higher frequency of the serious adverse events in the caplacizumab arm seemed to be mainly related to bleeding events but a slightly higher fraction in the cardiac disorders SOC was also noted. The majority of preferred terms were unrelated to caplacizumab treatment and their temporal occurrence were not suggestive of a specific pattern. Treatment-related serious bleeding events were reported for 8 subjects (11%) in the double-blind caplacizumab group and 3 subjects (4%) in the double-blind placebo group.

The efficacy of caplacizumab was shown in the statistically significant 26% absolute risk reduction in aTTP recurrence in the caplacizumab group compared with placebo and in the statistically significant absolute risk reduction of 6.9% in occurrence of refractory disease in the caplacizumab group compared with placebo exceeding the MCID of 5%. The relapses observed in patients after the end of caplacizumab treatment all occurred in patients where the ADAMTS13 activity level was still <10% when study drug was stopped. The aTTP relapses occurring after the end of caplacizumab treatment emphasize the importance of concomitant monitoring, e.g. for ADAMTS13 activity, and optimized immunosuppressive treatment of persistent disease activity as prerequisites for optimal use of caplacizumab.

TABLE 5-4 RESULTS IN THE HERCULES STUDY FOR CLINICAL QUESTION 5.2

Trial name: HERCULES [1].										
NCT number: NCT02553317										
Outcome	Study arm	N ^a	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect (risk ratio or effect ratio)			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Ratio	95% CI	P value	
2-month survival ^b (1-year survival not available).	Caplacizumab	71	98.6% (92.4; 99.8)	2.7%	-2.6; 8.0	0.32	1.0	1.0; 1.1	0.3	Appendix 7.3
	Placebo	73	95.9% (88.6; 98.6)							
Serious adverse reactions	Caplacizumab	71	14.1% (7.8; 24.0)	8.6%	-1.0; 18.2	0.08	2.6	0.8; 7.8	0.10	Appendix 7.3
	Placebo	73	5.5% (2.2; 13.3)							
aTTP recurrence is provided as response-rate 30 days after the last treatment with caplacizumab is not available. ^c See text for discussion.	Caplacizumab	71	12.7% (6.8; 22.4)	-25.7%	-39.3; -12.1	0.00	0.33	0.2; 0.7	0.00	Appendix 7.3
	Placebo	73	38.4% (28.1; 49.8)							
Refractory disease (Definition based on Scully et al. 2017 [5])	Caplacizumab	71	0.0% (0.0; 5.1)	-6.9%	-13.1; -0.6	0.03	0.1	0.0; 1.7	0.11	Appendix 7.3
	Placebo	73	6.9% (3.0; 15.1)							
Quality of life	Caplacizumab	71	Not available	-	-	-	-	-	-	
	Placebo	73								

^a Treated patients – 1 subject discontinued after randomisation but before treatment and is therefore not part of ITT ^b Based on a mean treatment exposure in caplacizumab arm of 35 (range 1 to 65) days + 28 days follow-up ^c aTTP recurrence was defined as a new drop in platelet count after initial platelet count normalization, necessitating re-initiation of PE. According to the consensus terminology [5], recurrences within 30 days after end of daily PE were exacerbations, while those occurring more than 30 days after end of daily PE were relapses. Therefore, aTTP recurrence was calculated as the number of exacerbations and relapses during the entire study period including follow-up

5.2.4 Meta-analyses of the TITAN and HERCULES studies

A meta-analysis was performed for all outcomes that were available based on identical definitions and conditions for both studies. This was true for 2-month survival and aTTP recurrence. See [Table 5-5](#) for an overview of the results.

2-month survival

No clinically relevant differences were found for the pooled studies between the caplacizumab group compared with placebo for 2-month survival with absolute risk difference of 0.03 ([Table 5-5](#) and [Figure 7-2](#)).

Of note, when considering only the deaths occurring in the double-blind/single-blind treatment periods for the 2 studies, an integrated analysis on the randomised subjects from the Phase II TITAN and Phase III HERCULES studies, published in an abstract[9], found a statistically significant difference in mortality rate between the 2 groups with 0 deaths in the caplacizumab group and 4 deaths in placebo and a p value of 0.05 ([Table 5-6](#)) (based on a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by study (TITAN vs. HERCULES)).

aTTP recurrence

The meta-analysis for aTTP recurrence did not find a consistent difference between treatment groups when pooling the 2 studies ([Figure 7-3](#)): The fixed effect model found a statistically significant absolute risk difference of -0.17 in favour of caplacizumab compared with placebo. The more conservative random effects model found non-statistically significant absolute risk difference of -0.13 ([Table 5-5](#)).

The results of the fixed effect model are supported by a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by study (TITAN vs. HERCULES) on the randomised subjects from the Phase II TITAN and Phase III HERCULES studies, published in an abstract[9]. Here a statistically significant difference (P= 0.004) between caplacizumab and placebo was found for TTP recurrence during the entire study period ([Table 5-6](#)). It should be noted that only 19 patients are included in the caplacizumab pool as 1 patient in the TITAN study had both an exacerbation and a relapse.

Serious adverse reactions

No pooling was done for the serious adverse reactions as the single-blind study design of the TITAN study made the relationship to study drug biased.

Refractory disease

No meta-analysis was done for the 2 studies as the published results were based on 2 different definitions because of the temporal difference of when the studies were run.

An integrated analysis on the randomised subjects from the Phase II TITAN and Phase III HERCULES studies on refractory disease has been published in an abstract.[9] Refractory disease was based on the following definition: The absence of platelet count doubling after 4 days of standard treatment, and LDH >ULN. With 0 versus 7 patients in the caplacizumab group compared with placebo, a statistically significant difference (P= 0.009) was found between treatment groups in favour of caplacizumab ([Table 5-6](#)) (based on a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by study (TITAN vs. HERCULES)).

TABLE 5-5 RESULTS PER PICO FOR CLINICAL QUESTION 5.2

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Risk ratio	CI	P value	
2-month survival	HERCULES and TITAN	0.03	-0.01; 0.08		RR: 1.04	0.99; 1.08		See appendix 7.3 and Figure 7-2
aTTP recurrence in entire study	HERCULES and TITAN	-0.13	-0.40; 0.15		RR: 0.60	0.19; 1.91		See appendix 7.3 and Figure 7-3

TABLE 5-6 INTEGRATED EFFICACY ENDPOINTS OF THE RANDOMISED SUBJECTS FROM THE TITAN AND HERCULES STUDIES

Efficacy endpoints	Caplacizumab (N=108)	Placebo (N=112)
Primary endpoint Time to platelet count response ^a : caplacizumab vs. placebo Platelet count normalization ratio (95% CI) P value	1.65 (1.24-2.20) 0.0006	
<i>TTP recurrence during the entire study period^c – no. (%)</i> P value	19 (17.6)	39 (34.8) 0.0040
<i>Refractory to treatment^d – no. (%)</i> P value	0	7 (6.3) 0.0089
<i>Mortality rate – no. (%)</i> During the DB/SB treatment period P value	0	4 (3.6) 0.0477
During the entire study period P value	1 (0.9) ^e	5 (4.5) ^f 0.1086
<i>Number of days of Plasma Exchange during the treatment period^g – Mean (± Standard Deviation)</i>	6.5 (4.5)	10.4 (7.7)

^a TITAN: Response was defined by a recovery of platelets count $\geq 150,000/\mu\text{L}$. This response had to be confirmed at 48 hours after the initial reporting of platelet count recovery equal to or above $150,000/\mu\text{L}$ by a de novo measure of platelets count $\geq 150,000/\mu\text{L}$ and LDH ≤ 2 x upper limit of normal range. HERCULES:

Response was defined as initial platelet count $\geq 150,000/\mu\text{L}$ with subsequent stop of daily PE within 5 days

^b Based on standardized MedDRA queries (SMQ) in TITAN (post-hoc); confirmed after adjudication in HERCULES

^c Recurrence was defined as a new drop in platelet count after initial platelet count normalization, necessitating re-initiation of plasma exchange. Recurrences within 30 days after end of daily plasma exchange are exacerbations, while those occurring more than 30 days after end of daily plasma exchange are relapses.

^d Defined as the absence of platelet count doubling after 4 days of standard treatment, and LDH > upper limit of normal (ULN)

^e The subject in the caplacizumab group died due to cerebral ischemia, starting 6 days after completing study drug treatment.

^f One TITAN patient died two days after permanent study drug treatment discontinuation, and is counted as a death during the follow-up period

^g Including open-label caplacizumab treatment for those subjects in HERCULES who switched due to an exacerbation during the DB treatment period

DB: double blind; SB: single blind

Source: Modified Table 2 from abstract [9]

5.3 Additional considerations

Caplacizumab treatment in non-aTTP patients

aTTP is a clinical diagnosis, and that this is how it was studied in the TITAN and HERCULES studies. In these studies, only a very limited number of patients were present without ADAMTS13 deficiency at baseline and here no safety issues were seen after treatment with caplacizumab, beyond the expected mucocutaneous bleeding events. The majority of patients were aTTP patients: In TITAN, ADAMTS13 activity at baseline was <10% for 58 (77%) of those enrolled[2] and in HERCULES, ADAMTS13 activity at baseline was <10% in 125 (86%) of those enrolled [4], confirming the clinical diagnosis.

In pharmacokinetic studies, following IV administration in healthy volunteers, caplacizumab displayed non-linear pharmacokinetics and followed a two-compartment model, characteristic of target-mediated drug disposition (i.e. the pharmacokinetics of caplacizumab are dependent on the expression of the target von Willebrand factor).[7] Following administration of SC caplacizumab 10 mg once daily in healthy volunteers, C_{max} was reached 6–7 h post-dose, with steady-state reached following the first administration. Caplacizumab is rapidly and almost completely absorbed in the systemic circulation following SC administration, with a central volume of distribution of 6.33 L in patients with aTTP.[7] The elimination half-life of caplacizumab is concentration- and target-level dependent; the level of von Willebrand factor antigen present determines the level of caplacizumab target complex retained in the circulation. Target-bound caplacizumab is thought to be catabolised hepatically, while unbound caplacizumab is thought to undergo renal clearance.

Caplacizumab is short acting and treatment can be stopped if the diagnosis is not confirmed, with return to normal values after a few days. If needed, the use of von Willebrand Factor concentrate could be considered to correct haemostasis. [7] A full recovery of PD markers was seen after 7 days. Based on current data, we do not assess that it is harmful for non-aTTP patients to receive treatment with caplacizumab.

Experience with caplacizumab treatment after patients have had plasma exchanges

In the TITAN study, a total of 69 patients had not undergone a PE session before enrolment. Among these patients, the median time to a response was 3.0 days (95% confidence interval [CI], 2.7 to 3.9) in the caplacizumab group and 4.9 days (95% CI, 3.2 to 6.6) in the placebo group. Six patients had undergone a PE session before enrolments; among these patients, the median time to a response was 2.4 days (95% CI, 1.9 to 3.0) in the caplacizumab group and 4.3 days (95% CI, 2.9 to 5.7) in the placebo group.[2]

In the HERCULES study, it was an inclusion-criteria that the patients had to have received 1 PE treatment prior to randomisation.[1]

Thus, when looking at the combined patient populations from the 2 studies, roughly half the patients received caplacizumab prior to their first PE and half received treatment after their first PE.

Rationale for a 30-day caplacizumab treatment regimen

The 30-day treatment regimen was used as 30 days is the risk period for exacerbations as described in the guidelines.[5, 8] Exacerbations are continuing features of the presenting episode, whereas relapses are considered new episodes. Data from George 2004[8], as well as TITAN and HERCULES data, confirm that exacerbations occur in this 30-day window, mainly in the first two weeks after stopping PE.

Theoretically, ADAMST13 can be continuously monitored but it does not make sense to do it daily. In case of unresolved underlying autoimmune disease, it is important to continue treatment together with optimization of immunosuppression. There are currently no data available on caplacizumab treatment other than at least 30 days after stopping daily PE.

Information on patients with extended caplacizumab treatment periods

In the HERCULES study, treatment extension beyond 30 days after end of daily PE was observed for 20 subjects in the caplacizumab arm and 5 in the placebo group; here, the considerably higher number of subjects switching to caplacizumab open-label in the placebo arm must be considered (26 vs 2 in the caplacizumab arm).[1]

In the caplacizumab arm, 9 subjects received the maximum duration of treatment, 30 + 28 days, 5 subjects had 3 weeks of treatment extensions, 4 subjects had 2 weeks of treatment extensions and 2 subjects had 1 week of treatment extension (Table 5-7).

TABLE 5-7 SUMMARY TABLE OF TREATMENT EXTENSIONS AND STUDY TERMINATION

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).

Source: EPAR, Table 7 [1]

The possible impact on caplacizumab treatment of different forms of immunosuppressive therapy

In the TITAN study, corticosteroids during daily PE was received by 32 (88.9%) patients in the caplacizumab group and 36 (92.3) in the placebo group. Rituximab during daily PE was received by 2 (5.6%) patients in the caplacizumab group and 9 (23.1%) in the placebo group. [table S2, supplement to 2]

In the HERCULES study, in the overall study period, slightly more patients in the placebo arm received rituximab (49% vs 40%) while other immunosuppressive medication, mainly mycophenolate mofetil, was more commonly delivered in the caplacizumab arm (14% vs 6%).

During the double-blind daily PE period 30% of subjects in the placebo arm vs 17% in the caplacizumab arm received rituximab. During the double-blind *post* daily PE period roughly equal fractions in the study arms received rituximab, 35-37%. For context, during the double-blind treatment period, the median (min; max) duration of study drug treatment was 35 (1; 65) days for the DB caplacizumab group and 23 (2; 66) days for the double-blind placebo group.

During the open-label treatment period >40% of subjects received rituximab. During the follow-up period immunosuppressive medications were taken by a considerably larger fraction of subjects in the caplacizumab arm, 75% vs 52% in the placebo group, while rituximab was used by 18% and 25%, respectively. Given the option of open-label caplacizumab, which was taken by a considerably proportion of the patients in the placebo arm, these numbers are very difficult to interpret.[1]

Caplacizumab treatment and antidrug antibody development

Antibody development and impact on drug efficacy or patient safety

In the TITAN study, TE ADA (defined as post dose emergence of ADA not directed against the pre-Ab binding region) were detected in 3 (9%) of the patients in the caplacizumab treated group and no TE ADA was detected in the placebo treated patients. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles were not affected, indicating that there was no neutralizing activity. One caplacizumab-treated patient had a moderate allergic dermatitis that was reported as a serious adverse event.[2]

In the HERCULES study, in the overall study period in patients treated with caplacizumab, TE ADA were detected in 3 (3.1%) of the patients (Table 5-8). TE ADA were further characterized as having neutralizing potential (Nab) and were detected in 2 (2.1%) in the caplacizumab treated patients. TE ADA responses and TE Nab detection were noted at higher frequencies in the caplacizumab group as compared to placebo, but absolute numbers were low. No influence of pre-Ab or TE ADA on time to platelet count response was found. No TE ADA were detected in any of the 3 subjects with exacerbation in the caplacizumab arm.[1]

In conclusion, no impact on clinical efficacy was observed in either of the studies and no serious adverse events were reported in subjects with TE ADA. Overall the number of patients developing anti-drug antibodies were low and no dose adjustments were needed in these patients.

TABLE 5-8 INCIDENCE OVER THE DIFFERENT TREATMENT GROUP, ANALYSIS PERIODS AND BIOANALYTICAL METHODS

Antibody type; n (%)	Double Blind Period		Open Label Period		Overall Study Period
	Placebo (N=73)	Caplacizumab (N=71)	OL after Placebo (N=26)	OL after Caplacizumab (N=2)	All treated with Caplacizumab (N=97)
Pre-Ab positive	46 (63.0)	43 (60.6)	12 (46.2)	2 (100)	55 (56.7)
Drug induced TE ADA positive	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (3.8)	0	3 (3.1)
TE NAb positive (with alternative NAb assay)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (7.7)	0	4 (4.1)
TE NAb positive (with functional NAb assay)	0	1 (1.4)	1 (3.8)	0	2 (2.1)

Abbreviations: Ab=antibody; ADA=anti-drug antibodies; NAb=neutralizing antibody; OL=open-label; TE=treatment-emergent

Source: EPAR, Table 13 [1]

Anti-drug antibody response assays

In the TITAN study, anti-drug antibody serum levels were evaluated by validated assays, using a screening confirmation-titration assay approach. Serum samples were incubated overnight with a mixture of biotinylated and sulpho-tagged caplacizumab. The immune complexes were captured on a MA[®]96-well Streptavidin high bind plate (Meso Scale Discovery, Rockville, MD, USA) and the plate was read on the SECTOR Imager 2400 plate reader (MesoScale Discovery). Confirmation of Ab specificity was performed through drug displacement.[supplement to 2]

In the HERCULES study, determination of ADA was done using a validated screening, confirmation and titration ADA bridging assay, with further characterization by mADA assay (a proprietary assay developed by Ablynx that sensitively detects ADA to other regions of the Nanobody than the pre-existing antibodies [pre-Ab] binding region) and potentially with a NAb assay.

A tiered ADA evaluation approach was followed. In a first step, all samples were analysed in the conventional ADA assay, detecting both pre-Ab and TE ADA. In a next step, ADA positive samples were further analysed in the mADA assay. This assay is a characterization assay using an alanine-extended detection tool and has been developed to specifically detect TE ADA that is not pre-Ab. Since pre-Ab is predominantly binding to the C-terminal region of the Nanobody and since this binding is greatly reduced for the Nanobody C-terminally extended by 1 Alanine, signals originating from pre-Ab are reduced to background signals in the mADA assay. Consequently, comparison of ADA and mADA assay results allows differentiation between pre-Ab (either present in the patient or received during PE) and TE ADA directed to other regions of the Nanobody, here further referred to as drug-induced TE ADA. Only TE ADA restricted to the pre-Ab binding region are left undetected using the mADA assay and cannot be differentiated from pre-Ab. Drug concentrations in the ADA samples were below the drug tolerance levels of both ADA and mADA assay. Though drug concentrations were not expected to interfere with ADA detection, titers could have been underestimated if drug was present in the sample.

ADA positive samples were further evaluated for their neutralizing potential using 2 NAb assays, the functional and the alternative NAb assay.

The functional NAb assay is an ELISA based on von Willebrand Factor-platelet interactions. This drug-sensitive assay was applied on follow-up (drug-wash-out) samples only. The alternative NAb assay is an

epitope characterization assay solely detecting ADA binding to the Complementarity Determining Regions (CDRs) of the Nanobody (i.e. ADA with neutralizing potential), and was applied for characterization of samples taken during caplacizumab treatment period.

6 References

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Cablivi. EMA/490172/2018. 28 June 2018. Accessed 3 December 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D; TITAN Investigators. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1505533.
3. Abdelghany MT, Baggett MV. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2497. doi: 10.1056/NEJMc1603180.
4. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H and Zeldin RK for the HERCULES Investigators. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with caplacizumab. Accepted for publication in *N Engl J Med*. Expected online 9 Jan 2019.
5. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017 Feb;15(2):312-322. doi: 10.1111/jth.13571.
6. Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, Pichereau C, Maury E, Pène F, Halimi JM, Presne C, Thouret JM, Veyradier A, Coppo P. Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Eur J Haematol*. 2016 Aug;97(2):183-91. doi: 10.1111/ejh.12706. Epub 2016 Jan 6.
7. European Medicines Agency. EPAR – Product information. Summary of product characteristics. Cablivi. Last updated: 04/12/2018. Accessed 12 December 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_en.pdf
8. George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. *Semin Hematol*. 2004 Jan;41(1):60-7.
9. Peyvandi F, Cataland S, Scully M, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Minkue J, Callewaert F, and De Winter H, for the HERCULES Investigators. Integrated Efficacy Results from the Phase II and Phase III Studies with Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Abstract. ASH 2018, paper 112177.

7 Appendices

7.1 Literature search

TABLE 7-1 INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA FOR SCREENING AND ASSESSMENT

Inclusion criteria	<p>Population: Adults with thrombotic thrombocytopenic purpura</p> <p>Interventions: Caplacizumab in conjunction with PE and immunosuppression</p> <p>Comparators: PE and immunosuppression</p> <p>Outcomes: 1-year survival, serious adverse reactions, response rate at 30 days after end of treatment, refractory disease and quality of life</p> <p>Settings (if applicable): Not defined</p> <p>Study design: Randomised controlled trials</p> <p>Language restrictions: English</p> <p>Other search limits or restrictions applied: Trials only</p>
Exclusion criteria	<p>Population: Children with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</p> <p>Interventions: Other than indicated as inclusion criteria</p> <p>Comparators: Other than indicated as inclusion criteria</p> <p>Outcomes: Not applicable</p> <p>Settings (if applicable): Studies performed exclusively outside of Europe or USA/Canada</p> <p>Study design: Trials that are not randomised and controlled</p> <p>Language restrictions: Not English</p> <p>Other search limits or restrictions applied: None</p>

TABLE 7-2 DATABASES AND SEARCH STRATEGY

Database	Date of search	Time period covered	Number of search results	Applied search strings
PubMed via https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced	4 Dec 2018	No limits applied	17	See Table 7-3
Cochrane Library via http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	4 Dec 2018	No limits applied	14	See Table 7-4

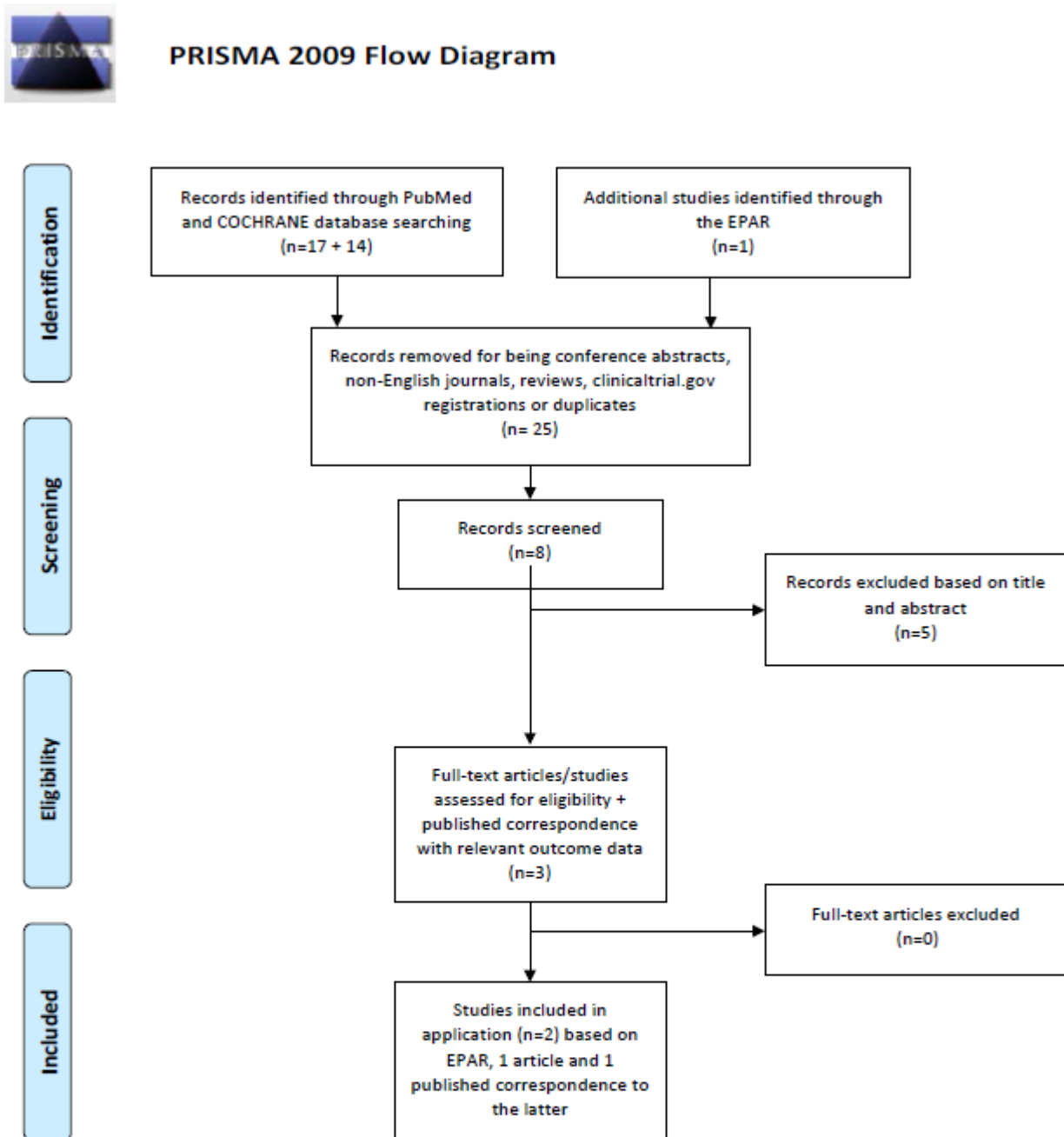
TABLE 7-3 PUBMED SEARCH STRING

<p>Search (((caplacizumab OR cablivi) OR (caplacizumab OR cablivi[MeSH Terms]))) AND (((thrombotic thrombocytopenic purpura) OR thrombotic thrombocytopenic purpura[MeSH Terms]) OR thrombotic thrombocytopenic purpuras[MeSH Terms]))</p>
--

TABLE 7-4 COCHRANE SEARCH STRING

#1	caplacizumab or cablivi	Limits	16
#2	thrombotic thrombocytopenic purpura	Limits	202
#3	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic] explode all trees	MeSH ▼	31
#4	#2 OR #3	Limits	202
#5	#1 AND #4	Limits	14

FIGURE 7-1 PRISMA FLOW CHART FOR LITERATURE SEARCH



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

7.2 Main study characteristics of included studies

7.2.1 TITAN study

TABLE 7-5 MAIN STUDY CHARACTERISTICS – TITAN STUDY

Trial name (official title from clinicaltrials.gov)	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
NCT number	NCT01151423
Objective (from clinicaltrials.gov)	To determine whether anti-von Willebrand factor Nanobody is safe and effective as adjunctive treatment in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura
Publications – title, author, journal, year	<p>Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichts H, Duby C, Tersago D; TITAN Investigators. N Engl J Med. 2016 [2]</p> <p>Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, Callewaert F, De Winter H, Zeldin RK. J Thromb Haemost. 2017</p> <p>The predictive value of ADAMTS13 activity for treatment monitoring of patients with acquired TTP: data from the phase II TITAN trial with caplacizumab. Callewaert, F, Ulrichts, H, Kremer Hovinga, J. A, De Swert, K, Tersago, D. J Thromb Haemost. 2015</p> <p>The TITAN trial--assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Holz JB. Transfus Apher Sci. 2012</p>
Study type and design	A single-blind, parallel-design, randomised, placebo-controlled phase 2 study at 56 sites worldwide. The single-blind design was necessary because the results of an assay of von Willebrand factor–ristocetin cofactor activity, a pharmacodynamic marker- were available to the study investigators.
Follow-up time	1- and 12-month follow-up
Population (inclusion and exclusion criteria) (from clinicaltrials.gov)	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 18 years of age or older Men or women willing to accept an acceptable contraceptive regimen Patients with clinical diagnosis of aTTP Necessitating PE (one, single PE session prior to randomisation into the study is allowed) Patient accessible to follow-up Obtained, signed and dated informed consent <p><u>Exclusion Criteria</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Platelet count greater or equal to 100,000/μL Severe active infection indicated by sepsis (requirement for pressors with or without positive blood cultures) Clinical evidence of enteric infection with E.coli 0157 or related organism Anti-phospholipid syndrome Diagnosis of disseminated intravascular coagulation (DIC) Pregnancy or breast-feeding

	<ol style="list-style-type: none"> 7. Haematopoietic stem cell or bone marrow transplantation-associated thrombotic microangiopathy 8. Known congenital TTP 9. Active bleeding or high risk of bleeding 10. Uncontrolled arterial hypertension 11. Known chronic treatment with anticoagulant treatment that can not be stopped safely 12. Severe or life-threatening clinical condition other than aTTP that would impair participation in the trial 13. Subjects with malignancies resulting in a life expectation of less than 3 months 14. Subjects with known or suspected bone marrow carcinosis 15. Subjects who cannot comply with study protocol requirements and procedures 16. Known hypersensitivity to the active substance or to excipients of the study drug 17. Severe liver impairment, corresponding to grade 3 toxicity defined by the CTCAE (common terminology criteria for adverse events) scale 18. Severe chronic renal impairment
<p>Intervention</p>	<p>In addition to standard-of-care treatment for aTTP (daily PE and immunosuppressive therapy), patients received an intravenous loading dose of caplacizumab (10 mg) or placebo anytime from 6 hours before to 15 minutes before the start of the first PE performed after enrolment. Throughout the PE treatment period, including tapering and PEs performed for exacerbations, the study drug (10 mg) was administered subcutaneously daily within 30 minutes after the end of each exchange. Once-daily subcutaneous administration of the study drug (10 mg) was continued for 30 days after the last PE. The maximum duration of study-drug administration was 90 days.</p>
<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p><u>Primary outcome measures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of time-to-recovery [time frame: after completion of PE, followed by confirmation 48h later] <p><u>Secondary outcome measures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of number of relapses [time frame: 12 months] • Reduction of number of exacerbations [time frame: 30 days after the last daily PE session]
<p>Method of analysis</p>	<p>The primary endpoint was evaluated with the use of a Kaplan– Meier analysis stratified for the absence or presence of one plasma-exchange session before randomisation, with a one-sided log-rank test used to assess superiority at a 2.5% significance level. No adjustment was made for multiple comparisons for any of the end points that were analysed. All efficacy analyses were performed on the intention-to-treat population (comprising all patients who were randomly assigned to a study group), and safety and immunogenicity analyses were performed on the safety population (comprising all patients who received at least one dose of the study drug).</p>
<p>Subgroup analyses</p>	<p>All available ADAMTS13 activity data have been evaluated in relation with clinical remission or recurrent aTTP disease up to the 12-month follow-up period (if available), to evaluate the potential of ADAMTS13 activity as biomarker for underlying disease activity. ADAMTS13 activity values <10% were considered as indicative for an active unresolved underlying autoimmune disorder. The time of occurrence of the exacerbation or relapse in a patient was correlated with the available ADAMTS13 activity data (profile) and study drug treatment duration. For relapse episodes, the following interpretation was applied: if a relapse event during the 1-month follow-up period was preceded by a continuous severe deficiency in ADAMTS13 activity (<10%) during the treatment period, the relapse event was considered as a relapse of the presenting TTP episode; if the relapse event during the 1-month follow-up or beyond was preceded by a normalization of ADAMTS13 activity during the 30 day post-PE treatment period (≥10% at least for the last measurement preceding treatment stop), then the relapse episode was considered as a de novo TTP</p>

	<p>relapse episode. For the evaluation of the predictive value of the marker the following ADAMTS13 activity data points were considered: the last available sampling point for ADAMTS13 activity before the end of the 30-day study drug treatment period was used to correlate the underlying disease activity with the presence or absence of a relapse episode. For patients with exacerbations (which occurred variably during the 30-day study drug treatment period), no fixed visit was used to link ADAMTS13 activity with the exacerbation. If available, the ADAMTS13 activity value closest to the exacerbation was used for the data interpretation. All patients with available ADAMTS13 activity data were considered. Patients with missing data (e.g. no data during the treatment period) were excluded from the evaluation.</p>																																																																								
<p>Baseline characteristics</p>	<p>Table 1. Baseline Characteristics and Therapy in the Intention-to-Treat Population.*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Caplacizumab (N=36)</th> <th>Placebo (N=39)</th> <th>Total (N=75)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age (range) — yr</td> <td>41 (19–72)</td> <td>42 (21–67)</td> <td>42 (19–72)</td> </tr> <tr> <td>Female sex — no. (%)</td> <td>24 (67)</td> <td>20 (51)</td> <td>44 (59)</td> </tr> <tr> <td>Race — no. (%) †</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> White</td> <td>32 (89)</td> <td>34 (87)</td> <td>66 (88)</td> </tr> <tr> <td> Black</td> <td>4 (11)</td> <td>5 (13)</td> <td>9 (12)</td> </tr> <tr> <td>Presenting episode of TTP — no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Initial</td> <td>24 (67)</td> <td>27 (69)</td> <td>51 (68)</td> </tr> <tr> <td> Recurrent</td> <td>12 (33)</td> <td>12 (31)</td> <td>24 (32)</td> </tr> <tr> <td>Mean platelet count (range) — per mm³ ‡</td> <td>21,100 (2000–70,000)</td> <td>28,000 (5000–84,000)</td> <td>24,600 (2000–70,000)</td> </tr> <tr> <td>Mean LDH (range) — U/liter §</td> <td>1277 (240–3874)</td> <td>1270 (247–4703)</td> <td>1274 (240–4703)</td> </tr> <tr> <td>ADAMTS13 activity — no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <10%</td> <td>28 (78)</td> <td>30 (77)</td> <td>58 (77)</td> </tr> <tr> <td> ≥10%</td> <td>2 (6)</td> <td>6 (15)</td> <td>8 (11)</td> </tr> <tr> <td> Missing data</td> <td>6 (17)</td> <td>3 (8)</td> <td>9 (12)</td> </tr> <tr> <td>PE tapering — no. (%)</td> <td>11 (31)</td> <td>11 (28)</td> <td>22 (29)</td> </tr> <tr> <td>Glucocorticoids during daily PE — no. (%)</td> <td>32 (89)</td> <td>36 (92)</td> <td>68 (91)</td> </tr> <tr> <td>Rituximab during daily PE — no. (%) ¶</td> <td>2 (6)</td> <td>9 (23)</td> <td>11 (15)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Baseline was defined as before the first administration of the study drug. The intention-to-treat population included all patients randomly assigned to a study group, including three patients who did not receive the assigned study drug. There were no significant differences between the study groups in the listed baseline characteristics except as noted below. LDH denotes lactate dehydrogenase, PE plasma exchange, and TTP thrombotic thrombocytopenic purpura.</p> <p>† Race was determined by the investigator.</p> <p>‡ Data on platelet count were available for 72 patients (35 in the caplacizumab group and 37 in the placebo group).</p> <p>§ Data on LDH were available for 69 patients (34 in the caplacizumab group and 35 in the placebo group).</p> <p>¶ The proportion of patients who received rituximab during daily PE differed significantly between the two groups (P=0.03). The imbalance may have been a site effect, since one site used rituximab as part of the standard of care starting at the beginning of daily plasma exchange, and this site recruited seven patients, five of whom were randomly assigned to the placebo group.</p>	Characteristic	Caplacizumab (N=36)	Placebo (N=39)	Total (N=75)	Mean age (range) — yr	41 (19–72)	42 (21–67)	42 (19–72)	Female sex — no. (%)	24 (67)	20 (51)	44 (59)	Race — no. (%) †				White	32 (89)	34 (87)	66 (88)	Black	4 (11)	5 (13)	9 (12)	Presenting episode of TTP — no. (%)				Initial	24 (67)	27 (69)	51 (68)	Recurrent	12 (33)	12 (31)	24 (32)	Mean platelet count (range) — per mm ³ ‡	21,100 (2000–70,000)	28,000 (5000–84,000)	24,600 (2000–70,000)	Mean LDH (range) — U/liter §	1277 (240–3874)	1270 (247–4703)	1274 (240–4703)	ADAMTS13 activity — no. (%)				<10%	28 (78)	30 (77)	58 (77)	≥10%	2 (6)	6 (15)	8 (11)	Missing data	6 (17)	3 (8)	9 (12)	PE tapering — no. (%)	11 (31)	11 (28)	22 (29)	Glucocorticoids during daily PE — no. (%)	32 (89)	36 (92)	68 (91)	Rituximab during daily PE — no. (%) ¶	2 (6)	9 (23)	11 (15)
Characteristic	Caplacizumab (N=36)	Placebo (N=39)	Total (N=75)																																																																						
Mean age (range) — yr	41 (19–72)	42 (21–67)	42 (19–72)																																																																						
Female sex — no. (%)	24 (67)	20 (51)	44 (59)																																																																						
Race — no. (%) †																																																																									
White	32 (89)	34 (87)	66 (88)																																																																						
Black	4 (11)	5 (13)	9 (12)																																																																						
Presenting episode of TTP — no. (%)																																																																									
Initial	24 (67)	27 (69)	51 (68)																																																																						
Recurrent	12 (33)	12 (31)	24 (32)																																																																						
Mean platelet count (range) — per mm ³ ‡	21,100 (2000–70,000)	28,000 (5000–84,000)	24,600 (2000–70,000)																																																																						
Mean LDH (range) — U/liter §	1277 (240–3874)	1270 (247–4703)	1274 (240–4703)																																																																						
ADAMTS13 activity — no. (%)																																																																									
<10%	28 (78)	30 (77)	58 (77)																																																																						
≥10%	2 (6)	6 (15)	8 (11)																																																																						
Missing data	6 (17)	3 (8)	9 (12)																																																																						
PE tapering — no. (%)	11 (31)	11 (28)	22 (29)																																																																						
Glucocorticoids during daily PE — no. (%)	32 (89)	36 (92)	68 (91)																																																																						
Rituximab during daily PE — no. (%) ¶	2 (6)	9 (23)	11 (15)																																																																						

7.2.2 HERCULES study

TABLE 7-6 MAIN STUDY CHARACTERISTICS – HERCULES STUDY

<p>Trial name (official title from clinicaltrials.gov)</p>	<p>A Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.</p>
<p>NCT number</p>	<p>NCT02553317</p>

Objective	To evaluate the efficacy and safety of caplacizumab in more rapidly restoring normal platelet counts as measure of prevention of further microvascular thrombosis
Publications – title, author, journal, year	Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with caplacizumab. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H and Zeldin RK for the HERCULES Investigators. Accepted for publication in N Engl J Med. Expected online 9 Jan 2019.[4]
Study type and design	This was a randomised, double-blind, placebo-controlled study at 92 sites worldwide. Patients were randomly assigned to caplacizumab or placebo, in addition to daily PE and corticosteroids. Randomisation was stratified based on neurological involvement (Glasgow Coma Scale ≤ 12 and >13). Patients received an IV loading dose of caplacizumab (10 mg) or placebo before the first on-study PE. Subsequent doses (10 mg) were administered SC, daily, until 30 days after the end of daily PE, Initial i.v. dose followed by daily s.c. injections for a maximum period of 6 months. An independent data and safety monitoring board reviewed safety. A blinded, independent endpoint adjudication committee reviewed all potential major thromboembolic events and assessed the relatedness of deaths to aTTP.
Follow-up time	There was a 28-day follow-up period after end of treatment. Any recurrences during this follow-up were treated with standard of care, without re-initiation of study drug.
Population (inclusion and exclusion criteria) (from clinicaltrials.gov)	<p><u>Inclusion Criteria</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adult male or female ≥ 18 years of age at the time of signing the informed consent form 2. Clinical diagnosis of acquired aTTP (initial or recurrent), which includes thrombocytopenia and microscopic evidence of red blood cell fragmentation (e.g., schistocytes) 3. Requires initiation of daily PE treatment and has received 1 PE treatment prior to randomisation 4. Others as defined in the protocol <p><u>Exclusion Criteria</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ 2. Serum creatinine level $>200 \mu\text{mol}/L$ in case platelet count is $> 30 \times 10^9/L$ 3. Known other causes of thrombocytopenia 4. Congenital aTTP (known at the time of study entry). 5. Pregnancy or breast-feeding 6. Subjects who were previously enrolled in a clinical study with caplacizumab and received caplacizumab or for whom the assigned treatment arm is unknown 7. Others as defined in the protocol
Intervention	Patients were randomly assigned to caplacizumab or placebo, in addition to daily PE (at 1-1.5 times the estimated plasma volume, until at least 2 days after platelet count normalization) and corticosteroids (predniso(lo)ne at a dose of at least 1 mg/kg/day during the daily PE period and continued for the first week after end of daily PE). Patients received an IV loading dose of caplacizumab (10 mg) or placebo before the first on-study PE. Subsequent doses (10 mg) were administered SC, daily, until 30 days after the end of daily PE, for a maximum period of 6 months. There was a 28-day follow-up period after end of treatment. Any recurrences during this follow-up were treated with standard of care, without re-initiation of study drug.
Primary and secondary endpoints (from clinicaltrials.gov)	<p><u>Primary outcome measures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to platelet count response [time frame: For maximum 6 months] <p><u>Secondary outcome measures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with aTTP-related death, a recurrence of aTTP, or at least one treatment-emergent major thromboembolic event during the study drug treatment period (including extensions) [time frame: From Day 1 until last dosing]

	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with a recurrence of aTTP in the overall study period [time frame: From Day 1 until last follow-up visit (28 days after last dosing)] • Proportion of subjects with refractory aTTP, defined as absence of platelet count doubling after 4 days of standard treatment, and LDH > ULN [time frame: Day 5] • Time to normalization of all 3 of the following organ damage marker levels [time frame: From Day 1 until last follow-up visit (28 days after last dosing)] • Time to normalization of all 3 of the following organ damage marker levels: Time to LDH equal or lower than 1 time the upper limit of normal (ULN) and cardiac Troponin I (cTnl) equal or lower than 1 time ULN and serum creatinine equal or lower than 1 time ULN • (Serious) adverse events [time frame: From Day 1 until last follow-up visit (28 days after last dosing)]
<p>Method of analysis [1]</p>	<p>The ITT population was used for selected general outputs (e.g., disposition) and for the main efficacy analysis. The modified ITT (mITT) population (All randomised subjects who received at least 1 administration of study drug, as randomised) was used for selected (sensitivity) analysis of efficacy.</p> <p>The Safety Population (all subjects who received at least 1 administration of study drug, as treated) was used for analysis of safety.</p> <p>Analyses were handled differently before and after switch to open-label caplacizumab after recurrence, as specified below.</p> <p>Before switch to open-label caplacizumab the treatment group as assigned by the randomisation was used (i.e., as-randomised analysis) for efficacy. For safety, PK, PD, disease-related markers and immunogenicity analyses the treatment that was actually used by the subject was applied (i.e., astreated analysis).</p> <p>Differences between as-treated and as-randomised were flagged in the listing on subject allocation.</p> <p>After switch to open-label caplacizumab an all-treated analysis was conducted in a separate pooled open-label caplacizumab treatment group, unless specified otherwise. For some specific analyses, e.g., for immunogenicity analyses, this pooling was not done. As a consequence, if open-label period is represented according to the randomised treatment, the actual treatment (caplacizumab) can differ from represented treatment group (placebo or caplacizumab).</p>
<p>Subgroup analyses</p>	<p>Not applicable</p>

Baseline characteristics[4]	Characteristic	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)
		Mean age (range) – year	45 (18-77)
	Female sex – no. (%)	49 (68)	51 (70)
	Mean Body Mass Index (range) - kg/m ²	30 (18-53)	30 (19-59)
	Race or ethnic group – no. (%) [§]		
	White	47 (68)	50 (78)
	Black	15 (22)	13 (20)
	Asian	4 (6)	0
	Hispanic or Latino	4 (6)	2 (3)
	Presenting episode of TTP – no. (%)**		
	Initial	48 (67)	34 (47)
	Recurrent	24 (33)	39 (53)
	Median platelet count (range) – 10 ⁹ /L [†]	24 (3-119)	25 (9-133)
	Median LDH (range) – U/L [†]	449 (120-2525)	403 (151-3343)
	Median cTnl (range) – µg/L [†]	0.09 (0.01-75.96)	0.07 (0.01-7.28)
	Median creatinine (range) – µmol/L [†]	77 (35-717)	82 (52-482)
	ADAMTS13 activity – no. (%) ^{††}		
	< 10%	58 (82)	65 (90)
	≥ 10%	13 (18)	7 (10)
	missing	1	1
	Glasgow Coma Scale Score – no. (%)		
	≤ 12	6 (8)	5 (7)
	13-15	65 (91)	67 (93)
	missing	1	1
	Immunosuppression – no. (%)		
	Corticosteroids	69 (95.8)	71 (97.3)
	Rituximab	28 (38.9)	35 (47.9)
	<i>Frontline (started by study day 3)</i>	9 (12.5)	16 (21.9)
	<i>During daily PE (started after study day 3)</i>	3 (4.2)	7 (9.6)
	<i>Post-daily PE</i>	11 (15.3)	6 (8.2)
	<i>Exacerbation - during daily PE</i>	0	1 (1.4)
	<i>Exacerbation - post-daily PE</i>	0	2 (2.7)
	<i>During follow-up</i>	5 (6.9)	3 (4.1)
	Mycophenolate mofetil	6 (8.3)	0
	Hydroxychloroquine	2 (2.8)	1 (1.4)
	Bortezomib	2 (2.8)	0
	Cyclophosphamide	1 (1.4)	1 (1.4)
	Ciclosporin	1 (1.4)	1 (1.4)
	Other treatments for TTP – no. (%)		
	Splenectomy		
	<i>Status post-splenectomy at study start</i>	0	5 (6.8)
	<i>Splenectomy during study</i>	2 (2.8)	1 (1.4)
	Immunoglobulin concentrate infusion	4 (5.6)	0
	Immunoadsorption	1 (1.4)	0

7.3 Statistical considerations

The statistical methodology followed the specifications in the assessment protocol for caplacizumab.

Analyses by study and treatment group

For the analyses by study and treatment group, the percentage and corresponding 95% confidence intervals were calculated based on the number of events and number of subjects. The confidence intervals were calculated using the normal approximation without a continuity correction.

Comparisons of treatment groups within study

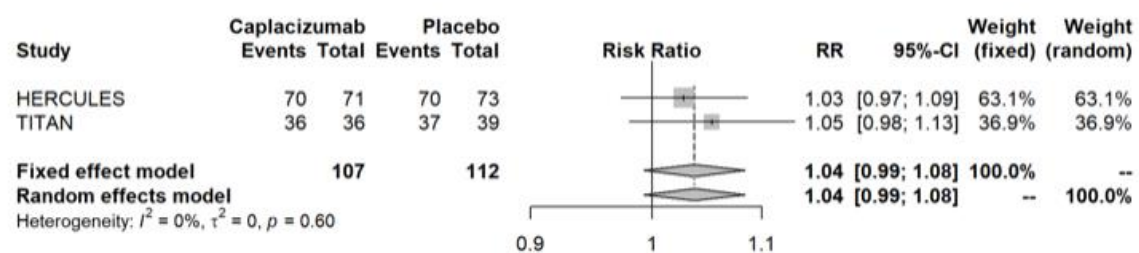
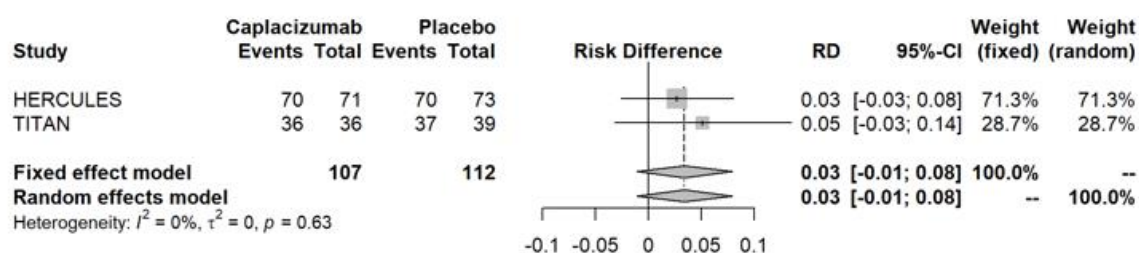
For the comparisons of treatment groups within each study,

- the risk differences given in percent points, corresponding 95% confidence intervals and p-values were calculated using the normal approximation. The risk differences were calculated as caplacizumab minus placebo. In case of zero cell count then 0.5 was added to all cell frequencies.
- the relative risks, corresponding 95% confidence intervals and p-values were calculated using the normal approximation. The relative risks were calculated as caplacizumab divided by placebo. In case of zero cell count then 0.5 is added to all cell frequencies.

Meta-analysis of 2-month survival

The results of the meta-analyses were illustrated using Forest plots. Both a random as well as a fixed effect model were applied. The results of both models are shown in the Forest plots. Furthermore, the meta-analyses were based on both the risk differences as well as relative risks leading to the two following Forest plots

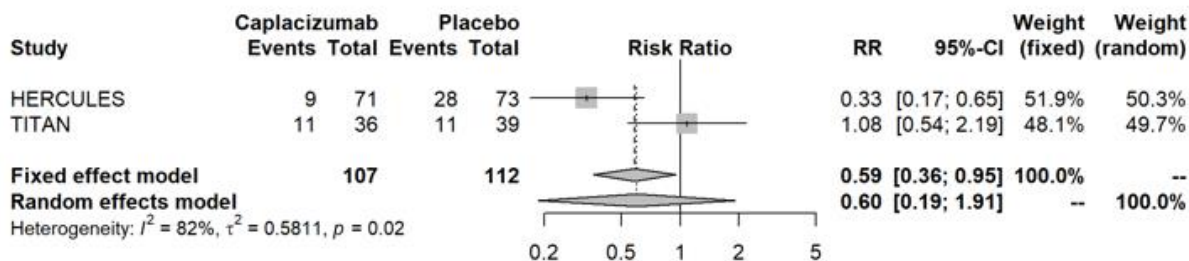
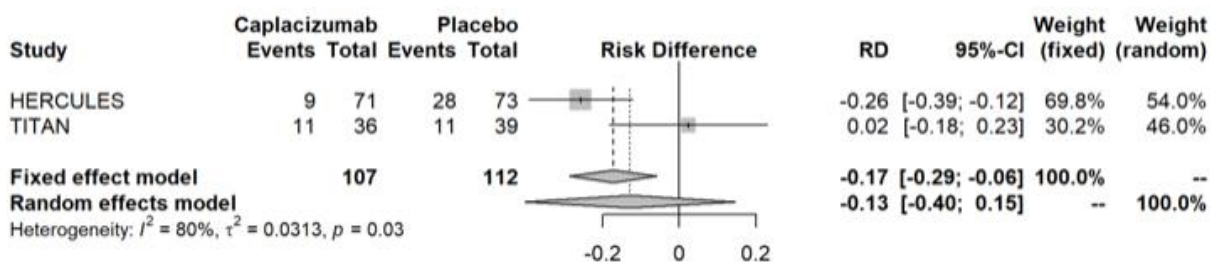
FIGURE 7-2 FOREST PLOTS BASED ON RISK DIFFERENCE AND RISK RATIO FOR 2-MONTH SURVIVAL



Meta-analysis of aTTP recurrence

Again, the results of the meta-analyses were illustrated using Forest plots. Both a random as well as a fixed effect model were applied. The results of both models are shown in the Forest plots. Furthermore, the meta-analyses were based on both the risk differences as well as relative risks leading to the two following Forest plots.

FIGURE 7-3 FOREST PLOTS BASED ON RISK DIFFERENCE AND RISK RATIO FOR ACQUIRED TTP RECURRENCE



Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for caplacizumab til behandling af erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura

Handelsnavn	Cablivi®
Generisk navn	Caplacizumab
Firma	Sanofi
ATC-kode	B01AX07
Virkningsmekanisme	Caplacizumab binder til ultralange von Willebrand faktor molekyler og hæmmer interaktion mellem von Willebrand faktor og blodplader. Herved hæmmes dannelsen af blodpropper.
Administration/dosis	Caplacizumab påbegyndes med en dosis på 10 mg givet ved injektion i en blodåre før plasmaudskiftning. Behandlingen fortsættes med en daglig injektion af 10 mg under huden på maven efter daglig plasmaudskiftning og i 30 dage efter ophør af daglig plasmaudskiftning. Om nødvendigt kan behandlingen med caplacizumab forlænges.
Godkendt EMA-indikation	Cablivi er indiceret til behandling af voksne, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression.
Godkendelsesdato	27. november 2018
Offentliggørelsesdato	28. november 2018
Dokumentnummer	34120
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Caplacizumab	6
3	Klinisk spørgsmål.....	6
3.1	<i>Hvad er den kliniske merværdi af caplacizumab i tillæg til gældende standardbehandling sammenlignet med gældende standardbehandling alene til patienter med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura?</i>	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	7
4	Litteratursøgning	9
	Kriterier for udvælgelse af litteratur.....	10
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13

Forkortelser

ADAMTS13: *A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin motif repeats 13*

ARR: Absolut risikoreduktion

aTTP: Erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*)

CI: Konfidensinterval

EMA: Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*)

EPAR: *European public assessment report*

GRADE: System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

HR: *Hazard ratio*

ITT: *Intention-to-treat*

LDH: Laktatdehydrogenase

OR: *Odds ratio*

PICO: Population, intervention, komparator og outcome

RR: Relativ risiko

SMD: *Standardized Mean Difference*

ULN: Øvre grænse for normalområdet (*upper limit of normal*)

vWF: von Willebrand-faktor

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af caplacizumab som mulig standardbehandling af patienter med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende caplacizumab modtaget den 11. august 2018.

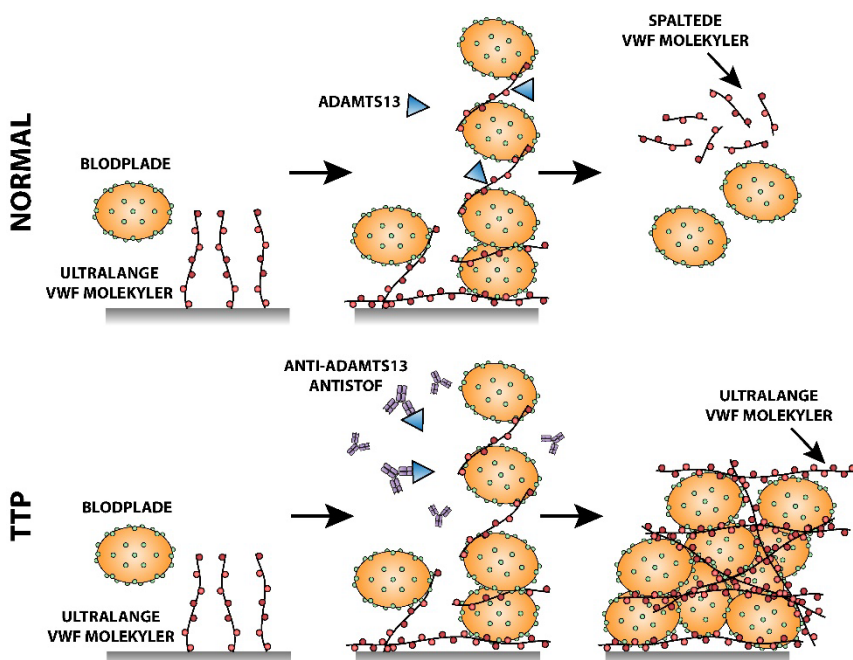
Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning om vurdering af den kliniske merværdi af caplacizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse af forskellen mellem caplacizumab i kombination med gældende standardbehandling og gældende standardbehandling alene, omfattende både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP, *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*) er en akut livstruende tilstand med ukontrolleret dannelse af blodpropper i de små blodkar.

Under normale forhold producerer blodkarvæggen glykoproteinet von Willebrand faktor. Dets funktion er blandt andet at binde blodplader til karvæggen for at standse blødning ved vævsskader. Von Willebrand faktor produceres som ultralange molekyler, som spaltes til mindre dele af enzymet ADAMTS13.

Sygdommen aTTP skyldes en autoimmun reaktion, hvor patientens immunsystem danner antistoffer mod ADAMTS13, som derfor ikke kan spalte de ultralange molekyler. Når de ikke spaltes, opstår en ukontrolleret binding af blodplader, som resulterer i dannelse af mange små blodpropper (figur 1).



Figur 1.

Øverst: Under normale forhold spalter ADAMTS13 ultralange von Willebrand faktor (vWF).

Nederst: Ved aTTP er ADAMTS13 bundet af autoantistoffer og kan derfor ikke spalte vWF. Blodplader binder til de lange von Willebrand faktor molekyler og der dannes talrige små blodpropper.

Blodpladerne samles i de mange blodpropper, hvilket fører til svær blodplademangel i det cirkulerende blod (trombocytopeni). Blodpropperne kan nedsætte eller ophæve blodtilførslen, og dermed ilttilførslen, til organer, hyppigst hjernen, hjertet og nyrerne, og patienten kan i værste fald dø. Den nedsatte ilttilførsel til organerne medfører et forskelligartet symptombillede. Hyppigst ses blandt andet mavesmerter, feber, påvirkning af hjernen og dens funktioner i form af f.eks. hovedpine og forvirring. Nyresvigt, hudblødninger og ødelæggelse af røde blodlegemer kan forekomme. Oftest opstår symptomerne akut, men en del af patienterne har symptomer i flere uger, før diagnosen stilles [1].

På grund af det forskelligartede symptombillede vil patienter kunne være henvist til forskellige afdelinger. Under den primære udredning vil man finde blodplade- og blodmangel og derfor mistænke blodsygdom. Specialister i blodsygdomme vurderer det samlede blodbillede med blodtællinger, måling af LDH (et enzym som er forhøjet i plasma, når der sker øget nedbrydning af røde blodlegemer og ved vævsskade) i plasma og mikroskopi af blodet. Findes der her karakteristiske forandringer, der tyder på aTTP, vil man måle ADAMTS13-niveauet i plasma og endeligt bekræfte diagnosen. I de fleste tilfælde ses et overbevisende klinisk billede og plasmaudskiftning og immundæmpende behandling iværksættes, inden svaret på ADAMTS13-målingen foreligger.

En betydelig andel af patienterne får varige mén. Det kan f.eks. være kognitiv påvirkning, forhøjet blodtryk og alvorlig depression. En mindre andel får varig lammelse eller hjertesvigt. 40 % af patienterne vil opleve et eller flere nye tilfælde af aTTP (relaps) efter at have været sygdomsfri [2,3].

Forekomsten af aTTP-episoder er 1,5 til 6 patienter pr. million indbyggere om året i Europa [2,4]. Efter kontakt med danske klinikere skønner ansøger, at der er 15-20 patienter om året i Danmark. Uden behandling dør cirka 90 % af patienterne, og selv med nuværende behandling dør 10-20 % af patienterne [2,5]. Patienterne er ca. 40 år gamle (median), når sygdommen diagnosticeres, og forekomsten er hyppigst blandt kvinder (ratio 2:1) [6].

2.1 Nuværende behandling

Målet med behandlingen er helbredelse.

aTTP behandles med daglig plasmaudskiftning, hvor en del af patientens plasma fjernes og erstattes af donorplasma. Behandlingen er dokumenteret effektiv og startes, så snart der er klinisk mistanke om aTTP [7].

Plasmaudskiftning fjerner ophobet ultralange von Willebrand faktor og cirkulerende autoantistoffer mod ADAMTS13 og tilfører blodet fungerende ADAMTS13. Over tid vil blodpladerne gendannes. Plasmaudskiftning fortsættes, indtil der er fundet normalt blodpladetal. Der er stor variation i, hvor mange plasmaudskiftninger der er nødvendige for at opnå normalt blodpladetal. Patienterne observeres med daglige blodprøver et stykke tid efter endt plasmaudskiftning på grund af risiko for tilbagefald af sygdommen.

Plasmaudskiftning kan medføre komplikationer relateret til anlæggelse af centralvenekateter (f.eks. infektioner og blodpropper) eller til plasma (f.eks. allergiske reaktioner, forskydning af syre-base-forhold i blodet (alkalose), væskemangel, infektion). Komplikationer til plasmaudskiftning er observeret hyppigere blandt patienter med ADAMTS13-aktivitet under 10 % af den forventede normalværdi, hvilket kan skyldes, at disse patienter behøver plasmaudskiftning i en længere periode [4].

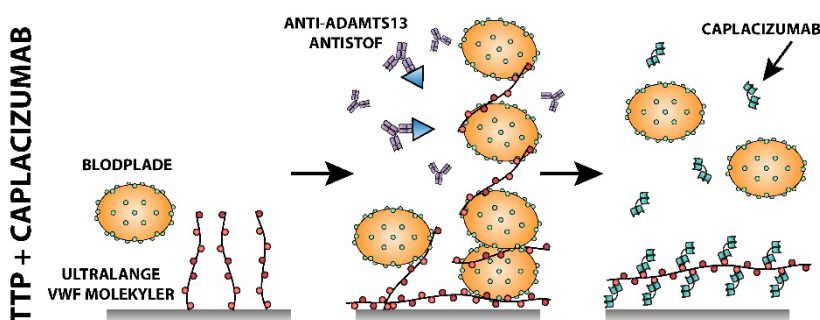
Immunsupprimerende behandling i form af glukokortikosteroid anbefales rutinemæssigt på grund af tilstandens autoimmune natur [8,9]. I henhold til klinisk erfaring kan der være brug for supplerende eller alternativ immunsuppression, enten fordi patienten ikke opnår tilfredsstillende bedring ved brug af glukokortikosteroid, eller fordi man ønsker at kunne reducere dosis af glukokortikosteroid. Rituximab, et anti-CD20-antistof, anvendes i tiltagende grad tidligt i behandlingen af aTTP. Effekten heraf er endnu ikke

velundersøgt [10], men kliniske studier pågår [11]. Anden medikamentel immunsuppression kan også være effektiv, og der vil her ofte være tale om en afvejning mellem klinisk behov og risiko.

Cirka 17 % af patienterne bedres ikke med nuværende standardbehandling (dvs. har refraktær sygdom, defineret som manglende forbedring af blodpladetal efter syv dages behandling eller som manglende fordobling af blodpladetal indenfor fire dages behandling med samtidig eleveret P-LDH-niveau), og dødeligheden blandt disse er rapporteret til op mod 42 % [4].

2.2 Caplacizumab

Caplacizumab er et humaniseret antistoffragment (nanobody), som binder til von Willebrand faktor. Herved hæmmes binding mellem von Willebrand faktor og blodplader, og yderligere dannelse af blodpropper reduceres (figur 2). Caplacizumab påvirker ikke den bagvedlæggende autoimmune reaktion, som er årsag til aTTP.



Figur 2. Caplacizumab binder til von Willebrand faktor og forhindrer interaktion mellem von Willebrand faktor og blodplader.

Behandling med caplacizumab påbegyndes med en dosis på 10 mg givet ved injektion i en blodåre før plasmaudskiftning. Behandlingen fortsættes med en daglig injektion af 10 mg under huden på maven efter daglig plasmaudskiftning og i 30 dage efter ophør af daglig plasmaudskiftning. Behandlingen med caplacizumab kan fortsætte i længere tid, hvis der fortsat er tegn på autoimmunologisk aktivitet.

Markedsføringstilladelsen for caplacizumab blev udstedt i august 2018.

3 Klinisk spørgsmål

3.1 Hvad er den kliniske merværdi af caplacizumab i tillæg til gældende standardbehandling sammenlignet med gældende standardbehandling alene til patienter med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura?

Population

Voksne med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP)

Intervention

Caplacizumab 10 mg dagligt (som beskrevet under 2.2) i tillæg til gældende standardbehandling (som beskrevet i afsnit 2.1).

Komparator

Placebo i tillæg til gældende standardbehandling (som beskrevet i afsnit 2.1).

Effektmål

Se afsnit 3.2.

3.2 Valg af effektmål

De valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori fremgår af tabel 1.

For alle effektforskelle ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål. Begrundelsen for de valgte effektmål er beskrevet nedenfor tabellen.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
1-årsoverlevelse	Kritisk	Dødelighed	Andel af patienter som er i live 1 år efter sygdomsdebut	5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som oplever en eller flere grad 3-4 lægemiddelrelaterede uønskede hændelser	10 %-point
Responstrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som har respons ved 30 dage efter endt behandling	5 %-point
Refraktær sygdom	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med refraktær sygdom i henhold til International TTP Working Group konsensus definition	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	Se beskrivelse nedenfor	Se beskrivelse nedenfor

Kritiske effektmål

1-årsoverlevelse

10-20 % af patienterne dør på trods af nuværende standardbehandling. Da sygdommen er akut livstruende, og behandlingsmålet er helbredelse, er overlevelse et kritisk effektmål for vurdering af et lægemiddel til behandling af denne sygdom. Fagudvalget ønsker, at overlevelsen opgøres som andelen af patienter, som er i live et år efter sygdomsdebut og finder, at en absolut forskel på 5 %-point mellem grupperne er klinisk relevant.

Af den foreløbige ansøgning fremgår studiedesigns for de studier, der ligger til grund for godkendelsen af caplacizumab. I hovedstudiet ophævede man blindingen hos patienter med sygdomsforværring og gav dem alle ublindat behandling med caplacizumab. Det er derfor ikke muligt at få et retvisende billede af overlevelsen alene ved hjælp af effektmålet 1-årsoverlevelse, da det ikke er muligt at vide, om patienter, som skifter fra placebo til ublindat caplacizumab, ville have været døde, hvis de ikke havde skiftet behandling. Fagudvalget har derfor valgt at supplere vurderingen med to øvrige mål, som kan belyse patienternes prognose – responstrate ved 30 dage efter endt behandling og forekomsten af refraktær sygdom. Rationalerne for disse effektmål er beskrevet under 'vigtige effektmål'.

Bivirkninger

Som kvantitativt mål for bivirkninger anvendes andelen af patienter, der oplever mindst én grad 3-4 lægemiddelrelateret uønsket hændelse.

Lægemiddelrelaterede uønskede hændelser omfatter enhver uønsket hændelse, som i studiet vurderes at være relateret til behandlingen. På grund af sygdommens livstruende karakter ønsker fagudvalget kun at medtage alvorlige bivirkninger (grad 3-4) i vurderingen. Fagudvalget vurderer, at en betydelig stigning i andelen, der oplever alvorlige bivirkninger, vil kunne accepteres. Det skyldes, at caplacizumab gives i tillæg til den eksisterende behandling og kun i en begrænset periode. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der oplever mindst én grad 3-4 lægemiddelrelateret uønsket hændelse, anses for at være klinisk relevant.

Fagudvalget ønsker derudover en præsentation af bivirkningsprofilen med henblik på at kunne vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med en beskrivelse af bivirkningsprofilen for caplacizumab.

Caplacizumab virker ved at forhindre, at blodplader binder til von Willebrand faktor. Patienter med aTTP har blodplademangel og derfor i forvejen en øget blødningsrisiko. Det er fagudvalgets bekymring, at behandling med caplacizumab kan medføre en øget risiko for alvorlige blødninger. Derfor ønsker fagudvalget, at ansøger redegør for hyppigheden og betydningen af alvorlige blødninger ved anvendelse af caplacizumab.

Vigtige effektmål

Responsrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab

Respons er defineret som vedvarende normaliseret blodpladetal ($\geq 150.000/\mu\text{L}$) og LDH i plasma ($< 1,5 \times$ den øvre grænse for normalområdet (ULN)) efter ophør af plasmaudskiftning [12].

Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter, der har opnået respons 30 dage efter endt behandling, kan belyse, om caplacizumab forbedrer chancen for at overleve det akutte sygdomsforløb. Med nuværende behandling er risikoen for sygdomsforværring størst i de første 30 dage efter plasmaudskiftningen. Det skyldes, at patienten kan have opnået et normalt blodbillede ved hjælp af plasmaudskiftning, selvom der fortsat kan være aktiv bagvedliggende autoimmunologisk sygdom. I disse tilfælde vil blodpladerne igen blive bundet i nye blodpropper, når plasmaudskiftningen ophører, og blodpladetallet vil dermed falde. Med tillæg af caplacizumab under og i 30 dage efter plasmaudskiftning kan dannelsen af blodpropper potentielt forhindres i hele perioden med caplacizumab. Det kan betyde, at hos patienter, som fortsat har aktiv autoimmunologisk sygdom, vil forværring i form af fald i blodpladetal først kunne opstå, efter behandling med caplacizumab er ophørt, altså ikke umiddelbart efter endt plasmabehandling, men umiddelbart efter endt behandling med caplacizumab.

Det er fagudvalgets vurdering, at patienter, som har respons 30 dage efter endt behandling med caplacizumab, vil have minimal risiko for at dø som følge af deres episode med aTTP. Fagudvalget har derfor fastsat samme mindste klinisk relevante forskel for dette effektmål som for overlevelse, nemlig 5 %-point. Responsraten ønskes opgjort som andelen af patienter, som har respons ved 30 dage efter endt behandling med caplacizumab.

Refraktær sygdom

Refraktær sygdom defineres som vedvarende nedsat blodpladetal (trombocytopeni), mangel på vedvarende forhøjelse af blodpladetal eller blodpladetal $< 50.000/\mu\text{L}$ og et vedvarende forhøjet LDH-niveau i plasma ($>$

1,5 x øvre normale grænse) på trods af fem plasmaudskiftninger og steroidbehandling [12]. Refraktær sygdom er dermed udtryk for manglende behandlingseffekt i den mest kritiske fase af sygdommen.

Da cirka 17 % af patienterne har refraktær sygdom med nuværende behandling og dermed en betydelig forhøjet risiko for at dø af aTTP [4] er det væsentligt at belyse, om caplacizumab kan reducere andelen af patienter, som ikke responderer på behandlingen indenfor få dage. Disse patienter vil desuden ofte blive behandlet med meget intensiv immunsupprimerende behandling, som kan være forbundet med alvorlige bivirkninger. Fagudvalget mener derfor, at en reduktion af andelen af patienter med refraktær sygdom kan belyse, om caplacizumab har potentiale til at reducere mængden af immunhæmmende behandling. Fagudvalget vurderer, at en forskel i andelen af patienter med refraktær sygdom på 5 %-point er klinisk relevant, svarende til den mindste klinisk relevante forskel for 1-årsoverlevelse.

Livskvalitet

Da aTTP er forbundet med varige mén, er det væsentligt at vurdere, om patienter behandlet med caplacizumab oplever en mindre reduktion i livskvalitet end patienter, som ikke modtager caplacizumab.

Gængse livskvalitetsmål opsamles som regel ved at foretage en måling af patientens livskvalitet før og efter en given behandling og bestemme ændringen i livskvalitetsscoren som følge af behandlingen. For at kunne vurdere effekten af caplacizumab på livskvalitet ville det derfor være nødvendigt at have en måling af patienternes livskvalitet før deres episode med aTTP, hvilket naturligvis ikke kan lade sig gøre. Fagudvalget vil derfor acceptere livskvalitetsdata af enhver form, som kan belyse patientens mentale og fysiske funktionsniveau efter aTTP. Fagudvalget ønsker særligt at se data, som belyser, om tillæg af caplacizumab til behandlingen kan reducere kognitive funktionsnedsættelser som følge af aTTP. Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for effektmålet livskvalitet, fordi der ikke er specificeret et bestemt redskab til måling heraf.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment report (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret- (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH og Supplementary Concept) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel*	Indikation**
Caplacizumab, Cablivi	Trombotisk trombocytopenisk purpura

*Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.

** Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres i udgangspunktet på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs public assessment report (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Der skal udarbejdes prisma-flowdiagram for udvælgelse af litteratur.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol), antallet af patienter i hver gruppe samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker, at følgende adresseres i den endelige ansøgning:

- Er der fare forbundet med at give caplacizumab til patienter, hvor diagnosen aTTP ikke kan bekræftes? Behandling med caplacizumab skal opstartes inden første plasmaudskiftning, og diagnosen aTTP vil ofte ikke være bekræftet så tidligt i forløbet. Fagudvalget er særligt opmærksomme på, at patienter med for eksempel andre mikroangiopatier, antifosfolipidsyndrom, kræft og meget stærkt forhøjet blodtryk kan udvise lignende symptombillede og kan have en forhøjet blødningstendens.
- Hvor mange patienter er i studierne opstartet på caplacizumab (eller placebo) efter hhv. 0, 1 og 2 plasmaudskiftninger?
- Behandling med caplacizumab fortsættes i 30 dage, efter behandlingen med plasmaudskiftning er ophørt. Fagudvalget ønsker en redegørelse for rationalet herfor, særligt hvad der ligger til grund for de 30 dage. Behandling med caplacizumab ud over de 30 dage efter plasmaudskiftning afhænger af målinger af ADAMTS13. Er der en grund til, at ADAMTS13 ikke kan evalueres løbende i de første 30 dage efter plasmaudskiftning med henblik på behandlingsophør?
- Fagudvalget ønsker en opgørelse af antal patienter, der i studiet fik forlænget behandlingsperioden med caplacizumab, og hvor længe behandlingen fortsatte.
- Fagudvalget ønsker at få belyst, om behandling med caplacizumab har givet anledning til, at patienterne i de to grupper har modtaget forskelligartet immunmodulerende behandling, som kan have betydning for vurderingen af caplacizumabs effekt. Fagudvalget ønsker derfor en opgørelse af antal patienter, der har modtaget behandling med rituximab i hver gruppe i studierne. Mængden af glukokortikosteroid eller anden medikamentel behandling, der er givet i hver gruppe, ønskes ligeledes opgjort.
- Risikoen for udvikling af antistoffer mod lægemidlet og betydningen heraf ønskes belyst. Har udvikling af antistoffer krævet højere dosering eller medført organpåvirkning? Målemetoden for antistoffer mod lægemidlet ønskes angivet.

7 Referencer

1. Dawod M, Alhyari M, Kuriakose P. Patterns of Clinical Presentations of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Plasma Exchange Era. *Blood*. 2012;120(21).
2. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500–11.
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836–46.
4. European Medicines Agency (EMA). Caplacizumab. Eur public Assess Rep. 2017.
5. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AAR. Prognostic Risk Stratified Score for Predicting Mortality in Hospitalized Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Nationally Representative data from 2007-2012. *Transfusion*. 2016;56(6):1451–8.
6. Bennett CL, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Gaining knowledge. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e210–1.
7. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 1991;325(6):393–7.
8. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. 2010;89(6):591–6.
9. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590–600.
10. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118(7):1746–53.
11. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121(11):1976–81.
12. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312–22.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi

Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Kasper Røijkær Jensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Frederiksen <i>Professor, overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Mikkel Helleberg Dorff <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Region Hovedstaden
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Danske Patienter
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Klaus Rieneck <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Pernille Just Vinholt <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Heidi Møller Johnsen (projekt- og metodeansvarlig) Nour Al-Hussainy (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)