

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](http://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).

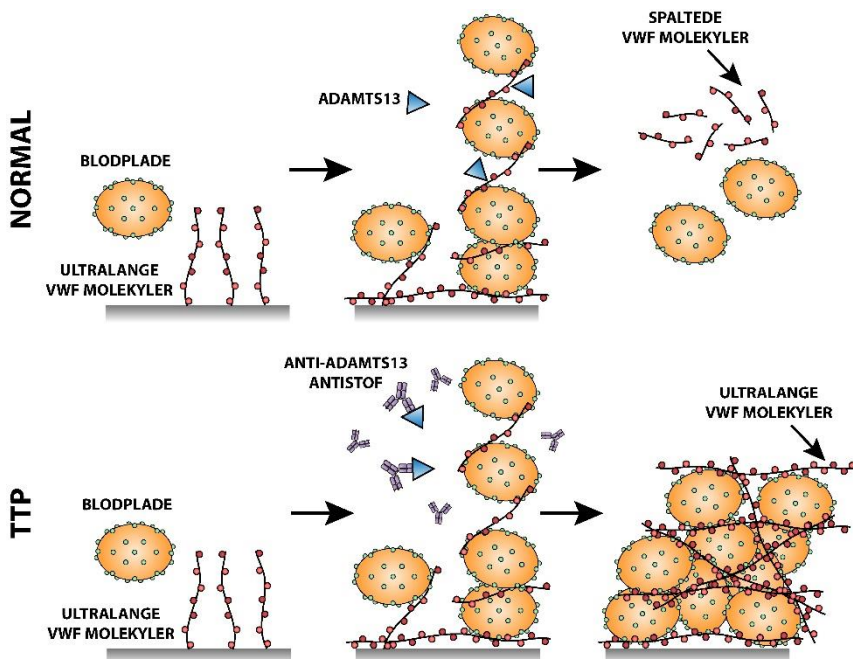
Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om caplacizumab anbefales som mulig standardbehandling.

## 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.

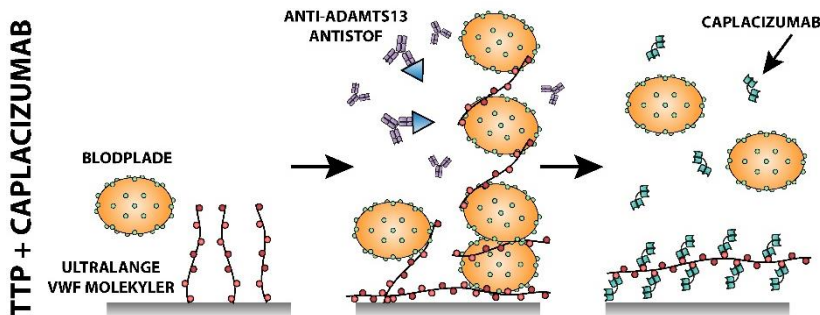
Plasmaudskiftning kan medføre komplikationer relateret til anlæggelse af centralvenekateter (f.eks. infektioner og blodpropper) eller til plasma (f.eks. allergiske reaktioner, forskydning af syre-base-forhold i blodet (alkalose), væskemangel, infektion). Komplikationer til plasmaudskiftning er observeret 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 mm<sup>3</sup>, 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  $\geq 10$  %, 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  $\geq 1$  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  $> \text{ULN}$ ).

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  $\text{mm}^3$ , 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 ublindt 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, opgjort 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 opgjort 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  $\text{LDH} > \text{ULN}$ ) 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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Jesper Stentoft Professor, overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Midtjylland
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
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)		
<b>1-årsoverlevelse</b>												
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
<b>Bivirkninger</b>												
1	randomised trial	serious	serious	not serious	serious	none					⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Responstrate (TTP recurrence)</b>												
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
<b>Refraktær sygdom</b>												
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**.