

# Hälsoekonomisk bedömning av Cablivi (kaplacizumab)

Pulver eller vätska till injektionsvätska, lösning

## **Utvärderad indikation**

Behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg med en episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabyte och immunosuppressiv behandling.

Datum för beslut av underlag: 2021-06-01

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Martin Moberg (medicinsk utredare), Emma Olin (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

Företag: Sanofi AB

Diarienummer: 3871/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Förvärvad trombotisk trombocytopen purpura, aTTP, är en mycket ovanlig och potentiellt livshotande sjukdom med akut insjuknande där antikropps bildning stör koagulationssystemet. Detta ger upphov till akut utbredd blodproppsbildning i kapillärer, hemolytisk anemi och trombocytopeni. Symtombilden varierar men kan inkludera njurpåverkan och neurologiska symtom, venös tromboembolism, stroke och hjärtinfarkt. Efter tillfrisknande kan patienterna ha kvardröjande komplikationer och försämrad livskvalitet.
- Cablivi (kaplacizumab) är avsett för behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg med en episod av aTTP, tillsammans med plasmabyte och immunsuppressiv behandling.
- Kaplacizumab hämmar interaktionen mellan von Willebrands faktor och trombocyter vilket motverkar den koagulation som vid aTTP orsakas av låg aktivitet hos enzymet ADAMTS<sub>13</sub>.
- Relevant jämförelsealternativ är ingen tilläggsbehandling till plasmabyte och immunsuppressiv behandling.
- Kaplacizumab har i kliniska studier, som tillägg till plasmabyte och immunsuppressiv behandling, visats ha bättre effekt än placebo avseende tid till normalisering av trombocyter och risk för exacerbationer. Tillägg av kaplacizumab bedöms även kunna minska risken för akut aTTP-relaterad död, men det är osäkert hur stor denna effekt är. Det råder även osäkerhet kring vad den akuta dödligheten är i svensk klinisk praxis med gängse behandling.
- Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling jämförs med enbart standardbehandling för patienter med aTTP. Enligt företagets beräkningar uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till 663 976 kronor.
- Priset för Cablivi som används i den hälsoekonomiska modellen är 35 962 kronor (företagets pris) per förpackning (10 mg 1-pack).
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i storleken på skillnad i mortalitet vid behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling jämfört med enbart standardbehandling.
- TLV justerar antaganden om mortalitetsrisk och återfall i företagets grundscenario. I TLV:s scenarioanalyser uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till mellan cirka 600 000 och 2,3 miljoner kronor.

- Sammantaget bedömer TLV att underlaget är förknippat med mycket höga osäkerheter. Mortalitetsrisken är den enskilt mest drivande parametern. TLV redovisar en serie scenarioanalyser som innefattar antaganden om en mortalitetsrisk på mellan tio till 20 procent vid standardbehandling och där den relativa risken varieras för att ge en förståelse för vad kostnaden per vunnet QALY kan uppgå till vid behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling jämfört med enbart standardbehandling.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag Cablivi .....</b>	<b>1</b>
2.1	Förvärvad trombotisk trombocytopen purpura .....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>15</b>
3.1	Effektått .....	15
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>22</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	22
4.2	TLV:s analyser .....	23
4.3	Budgetpåverkan.....	27
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	27
<b>5</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>29</b>

# 1 Bakgrund

---

TLV har tidigare utvärderat en subventionsansökan för Cablivi för samma indikation (dnr 2144/2019) men företaget återkallade sin ansökan innan beslut fattades.

## 2 Medicinskt underlag Cablivi

---

### 2.1 Förvärvad trombotisk trombocytopen purpura

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens hemsida för ovanliga diagnoser om inte annat uppges [1].

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) är en form av trombotisk mikroangiopati, ett begrepp för sjukdomar där det uppstår skador i kärlväggarna och bildas blodproppar i de minsta blodkärlen (kapillärer). Kännetecknande är blodbrist (anemi) till följd av att de röda blodkropparna sönderfaller (hemolys), brist på blodplättar (trombocytopeni), feber, njurpåverkan och neurologiska symtom. Alla dessa fem symtom och tecken behöver dock inte finnas för att ställa diagnosen.

Sjukdomen kan vara livshotande och uppkomma när som helst under livet. Insjuknandet är oftast akut och det kan uppstå symtom från flera organ som hjärna, njurar, hjärta, tarmar, mjälte, bukspottkörtel och binjurar. Ibland finns en utlösande faktor, till exempel en infektion, inflammation eller graviditet. En del har återkommande episoder av sjukdomen.

Trombotisk trombocytopen purpura är antingen ärftlig eller förvärvad. Den ärftliga formen kallas även medfödd trombotisk trombocytopen purpura och orsakas av mutationer i en gen som kodar för enzymet ADAMTS13. Enzymet klyver ett stort proteinkomplex som kallas von Willebrandfaktorn. Vid skada i kärlväggarna frisläpps von Willebrandfaktorn och genom att proteinet binder till trombocyter bildas en liten blodpropp för att täppa till skadan. Om ADAMTS13 saknas eller har nedsatt funktion klyvs inte von Willebrandfaktorn adekvat och binder då fler trombocyter än normalt. Detta leder till att det bildas blodproppar i kapillärerna i olika organ.

Den förvärvade formen är autoimmun och orsakas av cirkulerande autoantikroppar (antikroppar mot kroppsegna ämnen) som sänker aktiviteten hos ADAMTS13 eller avlägsnar enzymet från blodcirkulationen.

Utan rätt behandling kan trombotisk trombocytopen purpura ha ett mycket allvarligt förlopp och därför är det viktigt med tidig diagnos. Oftast behandlas sjukdomen med plasmabyte eller tillförsel av blodplasma i kombination med andra åtgärder. Ibland behövs intensivvård.

aTTP innebär en akut risk för död och en risk för kvardröjande morbiditet. Symtomen varierar mellan patienter, både i manifestation och intensitet. Vid insjuknandet har cirka 60 procent av patienterna neurologiska symtom som kan variera från huvudvärk, synbesvär till strokesymtom, kramper och medvetlöshet [2]. Mellan 10–27 procent har tecken på akut njurskada och cirka 25 procent har kardiellt engagemang av varierande svårighetsgrad [2].

Uppgifter om den akuta dödligheten vid en aTTP-episod varierar i den internationella litteraturen men beskrivs vanligtvis ha minskat från 90 procent till mellan 10 och 20 procent efter införandet av plasmabyte och immunsuppressiv behandling [3-6]. Det saknas samlad statistik för den akuta mortaliteten vid en aTTP-episod i Sverige idag. Företagets underlag inkluderar en systematisk sammanställning av internationell vetenskaplig litteratur från 1970-talet och framåt som anger den genomsnittliga dödligheten till 13,2 procent under den akuta fasen vid en initial aTTP-episod och senare återfall. Variationen mellan de ingående studiernas upplägg och resultat varierade dock från 0–57 procent (se avsnitt 2.4.2). Företaget har även lämnat in

en rapport från läkare vid Skåne universitetssjukhus och Karolinska universitetssjukhuset som visar att mortaliteten vid behandling av aTTP vid dessa center var 15 respektive 33 procent mellan 2016 och 2019 (se avsnitt 2.4.2).

De flesta dödsfallen inträffar inom 30 dagar från diagnos och mediantiden till döden är nio dagar. Behandlingsrefraktär sjukdom<sup>1</sup> förekommer i cirka 17 procent av aTTP-fallen och är en indikator för dålig prognos för överlevnad med en dödlighet på uppemot 42 procent enligt CHMP:s utvärderingsrapport av Cablivi (EPAR). Patienter i remission löper risk för kvardröjande morbiditet och återfall. Långsiktiga komplikationer inkluderar kognitiv funktionsnedsättning, depression, högt blodtryck och njursvikt [6-11]. Risken för återfall har skattats vara mellan 10–84 procent, där variationen delvis återspeglar skillnad i de bakomliggande studiernas uppföljningslängd [källa: Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s utvärderingsrapport, EPAR]. Återfallen uppstår vanligen inom ett till två år men har rapporterats så sent som 30 år efter föregående aTTP-episod.

Internationellt beräknas den årliga incidensen till 3–18 fall per miljon invånare med variation mellan olika befolkningsgrupper. Det saknas exakta uppgifter om hur många som årligen insjuknar i aTTP i Sverige. Sjukdomen förekommer oftast hos vuxna och är något vanligare hos kvinnor och hos personer med afrikanskt ursprung. I Europa och USA insjuknar de flesta i åldern 30–50 år. [12]

Behandling inleds baserat på klinisk diagnos som verifieras med test för ADAMTS13-aktivitet där kraftigt sänkta nivåer, vanligtvis definierat som värden under tio procent, stärker misstanken om aTTP [2, 12]. För behandlingsrekommendationer, se avsnitt 2.3.1.

Europeiska hematologiföreningen har bistått standardiseringen av begrepp på området [13] varav de i Tabell 1 är centrala för behandlingsutfallet.

**Tabell 1 Definitioner på behandlingsutfall**

Begrepp	Definition
Klinisk respons	Bibehållen normalisering av trombocyter och laktatdehydrogenas <sup>2</sup> (LD) efter avslutat plasmabyte
Klinisk remission	Klinisk respons som varar i mer än 30 dagar efter avslutat plasmabyte
Exacerbation	Uppnådd klinisk respons följt av minskning av trombocyter, en ökning av LD och ett behov av att återuppta plasmabyte inom 30 dagar efter det senaste plasmabytet
Återfall	En minskning av trombocyter med eller utan kliniska symtom över 30 dagar efter senaste plasmabytet
Refraktär TTP	Ihållande trombocytopeni, avsaknad av stegring av trombocytantal eller trombocytantal under $50 \times 10^9$ per liter och ett ihållande förhöjt LD trots fem plasmabyten och behandling med kortikosteroider

## 2.2 Läkemedlet

Cablivi tilldelades sär-läkemedelsstatus den 30 april 2009 och erhöll europeiskt marknadsgodkännande den 31 augusti 2018 via den centrala proceduren.

Cablivi innehåller den aktiva substansen kaplacizumab som består av flera sammansatta antikroppsfragment och binder till von Willebrands faktor.

### 2.2.1 Indikation

Cablivi är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg med en episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabyte och immunosuppressiv behandling.

<sup>1</sup> Definierat som avsaknad av förbättring efter sju dagars standardbehandling alternativt som inte uppnådd fördubbling av trombocyter efter fyra dagars standardbehandling tillsammans med förhöjda laktatdehydrogenas- (LD) nivåer

<sup>2</sup> LD-status är ett laboratorietest som indikerar hemolys.



## 2.2.2 Verkningsmekanism

Kaplacizumab hämmar interaktionen mellan von Willebrands faktor och trombocyter vilket motverkar den koagulation som orsakas av låg aktivitet hos enzymet ADAMTS13 vid aTTP.

## 2.2.3 Dosering/administrering

Cablivi tillhandahålls som pulver och vätska för injektionslösning. Den rekommenderade doseringen av Cablivi är:

Första dosen: Intravenös injektion av 10 mg kaplacizumab före plasmabyte.

Därpå följande doser: Daglig subkutan injektion av 10 mg kaplacizumab efter genomförandet av varje plasmabyte under hela tidsperioden för daglig plasmabytesbehandling, följt av dagliga subkutana injektioner av 10 mg kaplacizumab under 30 dagar efter att plasmabytesbehandlingen har upphört.

Om det vid slutet av den här perioden finns tecken på kvarvarande immunologisk sjukdom rekommenderas det att man optimerar den immunsuppressiva behandlingen och fortsätter med de dagliga subkutana injektionerna av 10 mg kaplacizumab tills tecknen på den bakomliggande immunologiska sjukdomen har försvunnit (till exempel en normalisering av aktivitetnivån hos ADAMTS13).

I det kliniska utvecklingsprogrammet har kaplacizumab administrerats dagligen upp till 65 dagar. Det finns inga data på upprepad behandling med kaplacizumab.

## 2.3 Behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt företaget följer svensk vård av tillståndet behandlingsalgoritmen från den brittiska hematologföreningen *British Society of Haematology*, men med mer frekvent användning av rituximab under sjukhusvistelse (2–4 gånger per vecka i Sverige jämfört med en gång per vecka i Storbritannien). Kaplacizumab och rituximab ska sättas in så tidigt som möjligt och kaplacizumab redan vid klinisk misstanke om TTP.

### **Socialstyrelsen [14]**

Enligt Socialstyrelsens text om aTTP från oktober 2018 i databasen för sällsynta tillstånd, behandlas personer med en akut episod av aTTP oftast med daglig plasmaferes, även kallat plasmabyte, fram till normalisering av trombocythalten och därefter ytterligare några dagar. Andra behandlingar som tas upp redovisas i nedan.

Tabell 2 Behandlingar utöver plasmaferes

Behandling	Användningssätt
Kortikosteroider	Ges samtidigt som plasmabehandling för att minska antalet cirkulerande antikroppar mot ADAMTS13.
Rituximab	Sätts in efter plasmabyte och då upp till fyra gånger med en veckas mellanrum för att minska antalet B-celler och därmed mängden antikroppar.
Splenektomi	Kan övervägas om de ovanstående behandlingarna inte gett ökad ADAMTS13-aktivitet.
Bortezomib	Kan användas för att dämpa antikroppssvar om övriga behandlingar inte har haft effekt, men har dock framkallat TTP-liknande tillstånd.
N-acetylcystein	Har använts i enstaka fall.

### **Nationella behandlingsriktlinjer från Svensk förening för hematologi [2]**

Svensk förening för hematologi utgav 2019 riktlinjer gällande behandling av aTTP hos vuxna. I korthet understryker riktlinjerna vikten av att behandling sätts in i ett tidigt skede innan den kliniska diagnosen bekräftats med ADAMTS13-aktivitetsmätning. Behandlingen ska inriktas både på skadlig trombotisk mikroangiopati, autoimmunitet samt eventuell bakomliggande sjukdom och bör fortgå tills komplett sjukdomskontroll uppnåtts. Trombotisk mikroangiopati ska enligt riktlinjerna behandlas med plasmabyte och eventuellt kaplacizumab och autoimmuniteten behandlas med kortison och rituximab.

### **ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [14]**

ISTH publicerade i juni 2020 riktlinjer för behandling av TTP som togs fram av en multidisciplinär panel i juni 2018. Rekommendationen är att kaplacizumab kan användas vid första akuta episoden eller vid återfall som tillägg till immunsuppressiv behandling och rituximab. Detta var en villkorlig rekommendation vilket betyder att åtgärden är en av flera åtgärder som en behandlande läkare kan överväga.

Panelen antog att tillägg av kaplacizumab ger störst nytta i den tidiga fasen av en akut TTP-episod varför insättning bör ske baserat på klinisk diagnos och man underströk vikten av att snabbt kunna identifiera patienter med stor sannolikhet att ha aTTP samt att tillgången till snabb och pålitlig testning av ADAMTS13.

Panelen noterade att evidensen för användning av kaplacizumab var måttlig. En källa till osäkerhet som lyfts fram i artikeln är den låga mortaliteten i de två studiernas båda behandlingsarmar (se avsnitt 2.4.1) vilket skulle kunna vara tecken på selektionsbias för mindre allvarlig sjukdom hos studiedeltagarna än vad som är förväntat i klinisk praxis. Vidare skriver panelen att även om kaplacizumab minskade risken för exacerbationer jämfört med placebo så hade gruppen med kaplacizumab-behandling även fler återfall efter avslutad behandling än placebo-gruppen. Detta, menar artikelförfattarna, kan tyda på att kaplacizumab gör patienterna mer benägna för återfall eftersom grundproblemet med antikroppssvar mot ADAMTS13 inte åtgärdas av behandlingen. Slutligen anmärktes att kostnaden för Cablivi inte var känd vid tidpunkten för rekommendationen och panelen underströk vikten av hälsoekonomisk utvärdering av behandlingen.

#### **2.3.2 Jämförelsealternativ**

Företaget anger att det relevanta jämförelsealternativet till Cablivi är ingen tilläggsbehandling till plasmabyte och immunsuppressiv behandling, vilket företaget menar är standardbehandling av tillståndet idag.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är ingen tilläggsbehandling till plasmabyte och immunsuppressiv behandling eftersom detta är standardbehandling för tillståndet i Sverige idag och att Cablivi skulle ges som tillägg till denna behandling.

## **2.4 Klinisk effekt och säkerhet**

### **2.4.1 Kliniska studier**

Två randomiserade, placebokontrollerade studier har utvärderat den relativa effekten hos kaplacizumab (Cablivi) jämfört med placebo när dessa ges som tillägg till plasmabyte och immunsuppressiv behandling.

Företaget har dessutom kommit in med tre publicerade *real world data*-studier för att visa vilken effekt tillägg av kaplacizumab kan ha i en europeisk klinisk kontext.

**Tabell 3 Sammanfattning över aktuella studier**

Studie	Studiedesign	Studiebehandling	Studiepopulation	Utfall
TITAN [15]	Enkelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multicenter, parallellgruppsstudie. (fas 2)  Uppföljningslängd: 12 månader.  Primärt effektmått: tid till återhämtad trombocytnivå.	Lokal gängse behandling för aTTP (plasmabyte var ett krav) med tillägg av: 1) Kaplacizumab 10 mg/dag 2) Placebo  (tilläggsbehandlingen skedde under plasmabyte och ytterligare 30 dagar)	N=75 Vuxna med klinisk aTTP-diagnos som behöver minst en omgång plasmaferes.	Kaplacizumab-gruppen hade en kortare tid till normalisering av trombocytnivå jämfört med placebo.  Fler exacerbationer i placebogruppen, men fler återfall i kaplacizumab-gruppen.
HERCULES [16]	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multicenter, parallellgruppsstudie. (fas 3)  Uppföljningslängd: upp till 58 dagar efter sista plasmabyte.	Plasmabyte och glukokortikoider med tillägg av: 1) Kaplacizumab 10 mg/dag 2) Placebo  Tilläggsbehandlingen skedde under plasmabyte och ytterligare 30 dagar. Rituximab var tillåtet per behov.	N=145 Vuxna (och barn från 2 år på vissa centra) med klinisk aTTP-diagnos och som hade fått plasmabyte vid ett tillfälle.	Kaplacizumab-gruppen hade en kortare mediantid till normalisering av trombocyter än placebogruppen.  Ett dödsfall i kaplacizumab-gruppen och tre i placebogruppen.  Fler exacerbationer i placebogruppen.
Coppo et al 2021 [17]	Fransk observationsstudie från ett <i>compassionate use</i> -program mellan 2018 och 2019 där patienter med TTP erhöll kaplacizumab. Utfallet jämfördes med historiska kontroller som ej behandlats med kaplacizumab.	Plasmabyte samt kaplacizumab, rituximab och kortikosteroider.	N=90 Patienter med ADAMTS13-bekräftad aTTP i Frankrike.  180 historiska kontroller.	Median uppföljningstid var 127 dagar.  Andelen patienter med utfall av det primära utfallsmåttet dödsfall eller refraktär sjukdom inom 30 dagar var 2,2%. Andelen dödsfall inom 30 dagar var 1,1% (ett fall). Andelen med exacerbation var 3,4%. Andelen med återfall var 13,3%.
Dutt et al 2021 [18]	Brittisk retrospektiv studie av patienter som behandlats med kaplacizumab 2018–2020. Jämförelse med resultat i HERCULES-studien och historiska kontroller.	Plasmabyte samt kaplacizumab, rituximab (99%) och kortikosteroider (99%).	N=85 81 vuxna och fyra barn som behandlats med kaplacizumab. Patienterna var relativt svårt sjuka (26% krävde intubering pga. neurologisk försämring).	Median uppföljningstid var 80 dagar.  Totalt 5 patienter (6%) dog två (2%) hade exacerbation under behandling med kaplacizumab. Hos fyra av patienterna som dog sattes kaplacizumab in mer 48 timmar efter initiering av plasmabyte. Andelen med återfall var 4%.

Völker et al 2020 [19]	Tysk retrospektiv observationsstudie av patienter som behandlades med kaplacizumab från juni 2018 till december 2019.	Kaplacizumab samt plasmabyte (96,7%), kortikosteroider (98,3%) och rituximab (80,0%).	N=60 Patienter med aTTP som behandlats med kaplacizumab.	Median uppföljningstid var 108,5 dagar.  En patient dog (1,7%) och två (3,3%) hade exacerbation under behandling med kaplacizumab. Behandlingsrefraktär sjukdom noterades hos 31,6% av patienterna och 3,3% hade återfall.
------------------------	---	---	---	--

## TITAN-studien

### Metod

Detta var en randomiserad enkel-blindad, placebokontrollerad, parallellgrupps fas 2-studie med syfte undersöka effekten av kaplacizumab som tillägg till standardbehandling vid en akut episod aTTP.

Studien omfattade 75 patienter från 32 center i Europa, Israel och USA. Patienterna randomiserades i relation 1:1 till kaplacizumab eller placebo i tillägg till regional standardbehandling inklusive plasmabyte. Studiepatienterna skulle ha en kliniskt diagnosticerad aTTP som kräver plasmabyte.

Patienterna fick inledningsvis en intravenös dos av 10 mg kaplacizumab eller placebo innan första plasmabytet och därefter dagliga subkutana doser à 10 mg fram till 30 dagar efter sista plasmabytet. Vid exacerbation behandlades patienterna med plasmabyte och kaplacizumab eller placebo enligt den tidigare randomiseringen. Patienter som fick återfall (mer än 30 dagar efter sista plasmabytet) behandlades utan tillägg av kaplacizumab. Uppföljning gjordes vid en och tolv månader efter studiestart. Det primära effektmåttet är tiden till normalisering av trombocyter vilket definierades som ett trombocytantal på minst  $150 \times 10^9$  per liter

### Resultat

Patienternas medelålder var 41 år, andelen kvinnor var 59 procent, genomsnittligt trombocytantal var  $24,6 \times 10^9$  per liter och 77 procent hade en ADAMTS13-aktivitet under tio procent. Median behandlingstid med kaplacizumab var 36 dagar med ett intervall på 3–77 dagar.

Tiden till normalisering av trombocyter var kortare i kaplacizumab-gruppen; 3,0 dagar jämfört med placebogruppens 4,9 dagar ( $p < 0,005$  Log-Ranktest).

Utfallet i sekundära effektparametrar redovisas i Tabell 4 och visar att numeriskt fler patienter hamnade i remission i kaplacizumab-gruppen. Det inträffade fler exacerbationer i placebo-gruppen, men antalet återfall var fler i kaplacizumab-gruppen.

**Tabell 4 Resultat för utvalda sekundära utfallsmått**

Utfallsmått	Kaplacizumab (n=36)	Placebo (n=39)
Dödsfall, n (%)	0 (0)	2 (5)
Klinisk remission, n (%)	29 (81)	18 (46)
Exacerbationer, n (%)	3 (8)	11 (28)
Återfall månad 12, n (%)	11 (31)	3 (8)
Genomsnittligt längd plasmabyte, dagar (intervall)	6 (3–15)	8 (2–35)

Hos sju av de elva patienterna i kaplacizumab-gruppen med återfall inträffade händelsen återfallet tio dagar efter kaplacizumab-behandlingens avslut. Samtliga av dessa patienter hade en ADAMTS13-aktivitet under tio procent från baslinjen fram tills sista mätningen innan återfallet, vilket kan indikera en underliggande oavbruten sjukdomsaktivitet. De övriga fyra

patienterna i gruppen med återfall fick detta 30 till 167 dagar efter att behandlingen avslutades, vilket enligt EMA:s utvärderingsrapport skulle kunna utgöra nya aTTP-episoder snarare än ett återfall av den tidigare episoden.

Blödningsrelaterade oönskade händelser, de flesta med mild till måttlig intensitet, var vanligare med kaplacizumab än med placebo (54% respektive 38% av patienterna). Frekvensen oönskade händelser var liknande i båda grupperna.

Sammanfattningsvis gav kaplacizumab en snabbare normalisering av trombocyter under den akuta aTTP-episoden än placebo och numeriskt färre dödsfall och exacerbationer. Dock fick en högre andel av patienterna i kaplacizumab-gruppen återfall efter avslutad behandling, och denna grupp uppvisade även en ökad blödningsbenägenhet.

Enligt EMA:s utvärderingsrapport så begränsas TITAN-studiens interna validitet och tolkningen av resultaten av det stora antalet allvarliga protokollavvikelser och de många protokolländringar som gjordes under studiens gång. På grund av detta får studiens data inte användas i produktinformation. EMA drog även slutsatsen att det stora antalet återfall efter avslutad behandling med kaplacizumab indikerar att den optimala användningen av läkemedlet inte ännu hade etablerats vid tiden för denna studie.

## **HERCULES-studien**

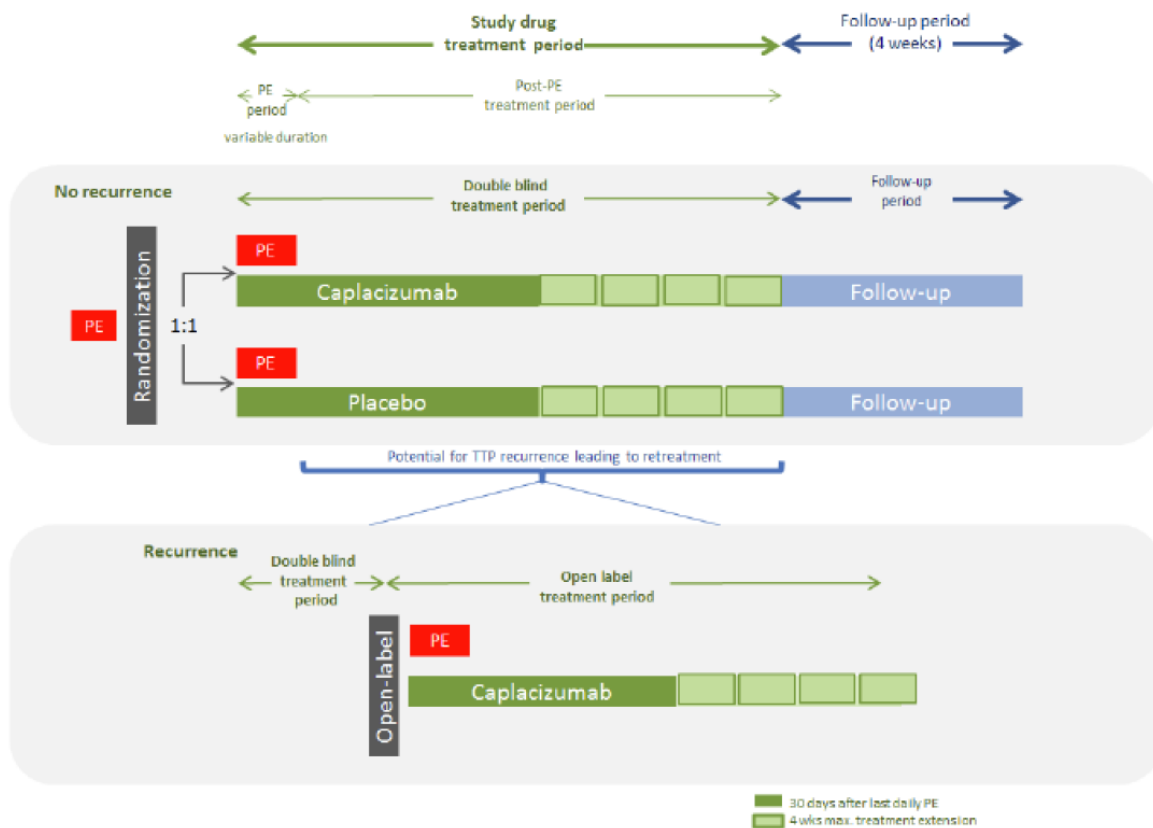
### **Metod**

Detta var en fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgruppsstudie med syftet att utvärdera effekt och säkerhet hos behandling med kaplacizumab i tillägg till standardbehandling av patienter med en aTTP-episod.

Studien omfattar 145 patienter från 92 center i Australien, Europa, Israel, Nordamerika och Turkiet. Studiepatienterna skulle vara minst 18 år med en klinisk diagnosticerad aTTP som kräver dagligt plasmabyte. Exklusionskriterier inkluderade kända differentialdiagnoser, medfödd TTP, graviditet samt andra kliniska tillstånd som medför en betydande risk för död inom sex månader.

Standardbehandling bestod i studien av dagligt plasmabyte fram tills två dagar efter att trombocytantalet överstigit  $150 \times 10^9$  per liter. Kortikosteroider på åtminstone 1 mg/kg/dag skulle inledas under perioden med plasmabyte och fortgå minst en vecka efter sista plasmabytet varefter nedtrappning av kortikosteroider var upp till läkarens bedömning. Användning av rituximab eller andra immunsuppressiva läkemedel var tillåtna i enlighet med lokal praxis.

Patienterna randomiserades i förhållande 1:1 till att dagligen erhålla antingen placebo eller kaplacizumab 10 mg från och med inledning av plasmabyte till 30 dagar efter sista plasmabytet. Behandlingen med studieläkemedel (kaplacizumab eller placebo) kunde förlängas med upp till 28 dagar baserat på en riskbedömning som beaktade ADAMTS13-aktivitet samt tecken och symptom på fortsatt sjukdomsaktivitet. Vid vecka tre under 30-dagarsperioden skulle läkaren överväga optimering av immunsuppressiv behandling, exempelvis återintroducera eller öka dos av kortikosteroider eller rituximab. Studiedesignen beskrivs i Figur 1.



**Figur 1 Schematisk översikt av HERCULES-studiens design (PE=plasmabyte)**

I studien definierades "exacerbation" som återkommande trombocytopeni efter initialt återställande av trombocytantal (patienten måste ha haft minst en dag utan plasmabyte) som inträffar under 30-dagarsperioden efter avslutat plasmabyte. "Återfall" definieras som återkommande trombocytopeni efter 30-dagarsperioden efter avslutat plasmabyte.

Första gången en patient utvecklade en exacerbation (oavsett initial behandlingsarm) överfördes patienten till en räddningsarm ("open label" i Figur 1 ovan) där en ny omgång plasmabyte inleddes på samma sätt som inledningsvis i studien men med tillägg av kaplacizumab 10 mg/dag för samtliga drabbade oavsett tidigare randomisering. Om fler exacerbationer inträffade skedde behandling enligt lokalt standardförfarande utan kaplacizumab och detsamma gällde patienter med återfall efter avslutad behandling med studieläkemedel.

Studiens primära effektmått var tiden till normalisering av trombocytantal. Sekundära effektmått inkluderar aTTP-relaterade dödsfall, upprepade aTTP, allvarliga tromboemboliska händelser och refraktär sjukdom. Statistiska tester utfördes enligt en fördefinierad hierarkisk ordning baserad på bedömd klinisk relevans hos de olika utfallsmåtten. Ordningen var (1) skillnad i tid till normalisering av trombocyter, (2) skillnad i kompositmått bestående av aTTP-relaterad död, exacerbationer eller större tromboembolisk händelse under den randomiserade fasen, (3) skillnad i andel patienter med exacerbationer eller återfall och (4) skillnad i andel patienter med behandlingsrefraktär sjukdom.

### Resultat

Av de 145 randomiserade patienterna erhöll 71 kaplacizumab och 73 placebo utan tydliga skillnader i baslinjekarakteristika mellan grupperna. Genomsnittlig ålder var 46 år, andelen kvinnor var 67 procent, genomsnittligt trombocytantal var  $36 \times 10^9$  per liter, 43 procent hade haft tidigare aTTP-episoder, 62 procent bedömdes ha en mindre svår sjukdomsform och 86 procent hade en ADAMTS13-aktivitet under tio procent. Användningen av rituximab var 39 procent i kaplacizumab-gruppen respektive 48 procent i placebogruppen.

Median behandlingstid med kaplacizumab i den randomiserade fasen var 35 dagar (intervall 1–65). En till synes större andel av patienterna i kaplacizumab-gruppen fullföljde hela studien – 80,6 procent i kaplacizumab-gruppen jämfört med 68,5 procent i placebogrupper. Den vanligaste angivna anledningen till avhopp var biverkningar.

Tiden till normalisering av trombocyter var signifikant kortare för kaplacizumab-gruppen (median 2,7 dagar [intervall 1,9–2,8]) än för placebogrupper (median 2,9 dagar [intervall 2,7–3,6]) ( $p=0,0099$ , stratifierat logranktest).

Tabell 5 visar resultat för utvalda sekundära effektvariabler. Andelen patienter med exacerbationer var numeriskt sett högre i placebogrupper (38 procent) än i kaplacizumab-gruppen (4 procent). Återfall drabbade sex patienter (8 procent) i kaplacizumab-gruppen och ingen i placebo-gruppen. Av de sex patienterna med återfall genomgick fyra den maximala förlängningen av studiebehandlingen med ytterligare 28 dagar. Jämförelser mellan behandlingsgrupperna försvåras av att en betydande andel av patienterna (36 procent) i placebogrupper överfördes till den öppna räddningsarmen med kaplacizumab efter en exacerbation. Av samma anledning är studieresultatet gällande TTP-relaterade dödsfall i placebogrupper svårtolkade.

**Tabell 5 Resultat för utvalda sekundära utfallsmått (ITT-populationen)**

Utfallsmått	Kaplacizumab (n=71)	Placebo (n=73)
<b>Kompositmått av TTP-relaterade dödsfall, större tromboembolisk händelse* och exacerbationer, n (%)</b>	9 (12)	36 (49) $p < 0,001$
TTP-relaterade dödsfall, n (%)	0 (0) †	3 (4)
Exacerbationer, n (%)	3 (4)	28 (38)
Större tromboembolisk händelse, n (%)	6 (8)	6 (8)
<b>Kompositmått av exacerbationer eller återfall, n (%)</b>	9 (12)	28 (38) $p < 0,001$
Exacerbationer, n (%) [samma som ovan]	3 (4)	28 (38)
Återfall under uppföljningsperioden, n (%)	6 (8) ‡	0
<b>Behandlingsrefraktär sjukdom, n (%)</b>	0 (0)	3 (4) $p=0,06$
Mediantid till normalisering av organskademarkörer, dagar (95% KI)	2,86 (1,93–3,86)	3,36 (1,88–7,71)

\* Större tromboembolisk händelse definierades som hjärtinfarkt, cerebrovaskulär olycka, lungemboli eller djup ventrombos.

† Ett dödsfall på grund av inträffade i kaplacizumab-gruppen efter avslutad studiebehandling. EMA anger att detta var relaterat till TTP.

‡ Fyra av de sex patienterna med återfall hade genomgått den maximalt tillåtna förlängningen på studiebehandlingen på 28 dagar.

Andra sekundära resultat var generellt numeriskt till fördel för kaplacizumab över placebo även om ingen formell jämförelse gjordes utanför de fyra variabler som ingick i den hierarkiska testningen. Genomsnittligt antal dagar med plasmabehandling var 5,8 dagar (95% konfidensintervall 4,8–6,8) respektive 9,4 dagar (7,8–11,0), medelvärde på utbytt plasmavolym 21,3 liter (18,1–24,6) respektive 35,6 liter (27,6–44,2) och genomsnittlig inläggningslängd var 9,9 dagar (8,5–11,3) respektive 14,4 dagar (12,0–16,9). Andelen patienter som lades in på intensivvårdsavdelning var lika mellan grupperna (39 mot 37 procent), men antalet dagar i intensivvård var numeriskt något högre i placebogrupper (median 3 dagar (1–10) jämfört med 5 dagar (1–47)).

Aktiviteten hos ADAMTS13 var i genomsnitt åtta procent vid baslinjen i båda behandlingsgrupperna. En vecka efter sista plasmabytet var motsvarande aktivitet 90 procent i kaplacizumab-gruppen. Hos de patienter i placebogrupper vars trombocyt nivå återställdes var ADAMTS13-aktiviteten 88 procent vid motsvarande tidpunkt. På grund av den stora andelen i placebogrupper som överfördes till räddningsbehandling med kaplacizumab så finns ingen relevant uppgift om ADAMTS13-aktiviteten i denna grupp.

Fyra patienter dog i studien, tre i placebogrupper och en i kaplacizumab-gruppen. Den senare patienten dog av hjärnblödning och klassades som aTTP-relaterad av en utsedd fristående

grupp som utsetts för att övervaka studiens data och säkerhet, även om prövaren gjorde en annan bedömning. Dödsorsakerna i placebogruppen var hjärnblödning efter ischemisk attack, refraktär TTP, och försämring av TTP hos två patienter.

Sammanfattningsvis gav behandling med kaplacizumab fram tills 30 dagar efter avslutat plasmabyte ett snabbare återställande av trombocytnivå. Resultaten indikerar även att behandling med kaplacizumab kan medföra lägre risk för exacerbationer.

### Observationsstudier av användning av kaplacizumab i klinisk praxis

Företaget har kommit in med publikationer för tre europeiska observationsstudier som stöd för effekten av kaplacizumab vid användning i klinisk praxis. Observationsstudiernas resultat för mortalitet under kaplacizumab-behandling varierar mellan 1,1 och 5,6 procent, men studiepatienterna kan delvis ha selekterats för svår sjukdom och i studien med högst dödlighet sattes kaplacizumab in senare än rekommenderat hos flera av de patienter som dog. Andelen patienter med exacerbationer var över lag i linje med resultatet i HERCULES-studien

#### **Coppo et al 2020 [20]**

Detta var en fransk retrospektiv observationsstudie där kaplacizumab användes i ett så kallat *Compassionate Use*-program mellan september 2018 och december 2019. Patienter med aTTP erhöll kaplacizumab från klinisk diagnos till 30 dagar efter avslutat plasmabyte. Behandlingsregimen inkluderande även kortikosteroider, rituximab och monitorering av ADAMTS13-nivå fram till dag 56 efter avslutat plasmabyte eller fram till normalisering av trombocyter. Sammanlagt 90 patienter som ingick programmet analyserades retrospektivt och jämfördes med 180 historiska kontroller som behandlats för TTP utan kaplacizumab.

Patienterna på kaplacizumab var i genomsnitt 45 år gamla, andelen kvinnor var 70 procent. Kaplacizumab-gruppen och den historiska kontrollgruppen skiljde sig åt avseende användningen av immunsuppressiva läkemedel – 98 kontra 87 procent på kortikosteroider samt 100 kontra 68 procent på rituximab. Dessutom hade kaplacizumab-gruppen lägre genomsnittlig LD-nivå och kortare tid mellan första infusionen av rituximab och första plasmabytet (i genomsnitt två dagar i kaplacizumab-gruppen jämfört med sju dagar i kontrollgruppen).

I kaplacizumab-gruppen var median uppföljningstid var 127 dagar (intervall 47–200 dagar). Kaplacizumab-kurens genomsnittliga längd var 33 dagar (29–38 dagar). Hos tolv patienter avbröts behandlingen när ADAMTS13-aktiviteten återgått till minst 20 procent och dessa patienter hade inga ytterligare episoder. En 83-årig patient med kardiell och cerebral påverkan dog under kaplacizumab-behandling. Utvalda resultat redovisas i Tabell 6 nedan.

**Tabell 6 Resultat Coppo et al**

Utfallsmått	Kaplacizumab (n=90)	Historiska kontroller (n=180)
Andel med dödsfall eller refraktär sjukdom, n (%)	2 (2,2)	22 (12,2)
Andel med dödsfall, n (%)	1 (1,1)	12 (6,7)
Andel med exacerbationer, n (%)	3 (3,4)	70 (44)
Andel med återfall, n (%)	1 (1,1)	Ej redovisat

Tiden till stabil normalisering av trombocyter och antal dagar med plasmabyte var till kaplacizumab-gruppens fördel i jämförelse med kontrollgruppen.

#### **Dutt et al [18]**

Detta var en retrospektiv studie som med 85 patienter, inklusive fyra barn, som behandlades med kaplacizumab under åren 2018 till 2020 i Storbritannien i ett så kallat *patient access scheme*<sup>3</sup> (PAS) vilket är ett sätt för den brittiska sjukvården att på ett ordnat sätt introducera nya kostsamma läkemedel. Studien inkluderade patienter som fått minst en dos kaplacizumab

<sup>3</sup> [https://www.lpp.nhs.uk/categories/medicines-optimisation-pharmacy-procurement/medicines-procurement/patient-access-scheme\(s\)-project/](https://www.lpp.nhs.uk/categories/medicines-optimisation-pharmacy-procurement/medicines-procurement/patient-access-scheme(s)-project/)



inom PAS-programmet efter att ha diagnostiserats med akut TTP och studien hade inga exklusionskriterier. Patienterna fick utöver kaplacizumab standardbehandling enligt brittiska riktlinjer. Resultatet jämfördes med utfallet i HERCULES-studien samt en grupp historiska kontroller som utgörs av 39 patienter som behandlats för TTP mellan 2014 och 2018 i enlighet med brittiska riktlinjer inklusive rituximab.

Median uppföljningstid var 80 dagar (kvartilintervall 59–166 dagar) från insättandet av kaplacizumab till det sista dokumenterade kliniska uppföljningstillfället. När patienterna startade kaplacizumab-behandling var de i genomsnitt 46 år gamla och andelen kvinnor var 66 procent. Median trombocytantal var  $13 \times 10^9$  per liter och alla patienter förutom en hade ADAMTS13-aktivitet på under 10 procent. Andelen med neurologiska symtom var 66 procent. Alla utom en patient behandlades med glukokortikoider och rituximab. Respiratorvård (mediantid fyra dagar) krävdes hos 26 procent av patienterna för att undvika neurologisk försämring antingen före patienten skrevs in på det behandlande centret eller därefter, vilket kan indikera att det rörde sig om en grupp med relativt svår sjukdom. Motsvarande andel som krävde respiratorvård bland de historiska kontrollerna var tio procent vilket författarna menar kan ha bidragit till den relativt sett högre dödligheten hos patienterna i kaplacizumab-gruppen.

Utvalda resultat redovisas i Tabell 7 nedan.

**Tabell 7 Resultat Dutt et al**

Utfallsmått	Kaplacizumab (n=85)	Historiska kontroller (n=39)
Andel med dödsfall, n (%)	5 (5,9)	0 (0)
Andel med exacerbationer, n (%)	2 (2,4)	Ej redovisat
Andel med återfall, n (%)	3 (3,5)	Ej redovisat

Författarna diskuterar i publikationen att tiden mellan inledning av plasmabyte och insättning av kaplacizumab kan ha inverkan på utfallet i studien. Av de fem patienter som dog i kaplacizumab-gruppen sattes kaplacizumab in inom 48 timmar hos ett fall, efter tre dagar hos ett fall och efter sju dagar eller mer hos de resterande tre fallen. I registreringsstudierna och enligt Cablvis produktresumé ska första dosen ges innan första plasmabytet. Författarna menar att samtliga patienter som dog hade markörer för dålig prognos, svår sjukdom vid behandlingsstart och kaplacizumab sattes in sent i den akuta fasen, varför man diskuterar om dödsfallen kan vara kopplade till att patienterna var svårt sjuka och sent behandlade snarare än att kaplacizumab inte var verksamt.

### **Völker et al [19]**

Detta var en retrospektiv observationsstudie av 60 patienter med aTTP från 29 tyska center mellan juni 2018 och december 2019. Patienterna var i genomsnitt 45,7 år gamla och andelen kvinnor var 70 procent. Författarna menar att studiens patientgrupp skiljde sig från HERCULES-studien genom att de tyska patienterna i huvudsak var av vit etnisk bakgrund och att de flesta fall rör sig om den första TTP-episoden snarare än återfall. Samtliga patienter hade en ADAMTS13-aktivitetsnivå på under tio procent och, i jämförelser med patienterna i HERCULES-studien, lägre BMI på gruppnivå samt sämre status gällande LH och trombocytantal. Författarna menar att detta kan indikera en selektion av patienter med allvarligare sjukdom. De tyska patienterna behandlas dessutom nästan dubbelt så många dagar med plasmabyte och längre tid i intensivvård vilket enligt författarna beror på att kaplacizumab främst användes vid exacerbationer eller refraktär sjukdom snarare än som första linjens behandling<sup>4</sup>. Kaplacizumab användes som första linjens behandling i 58,3 procent av patienterna i studien.

Median uppföljningstid var 108,5 dagar och utvalda utfall redovisas i Tabell 8 nedan.

<sup>4</sup> Första linjens behandling definieras av artikelförfattarna som insättning av behandlingen inom 72 timmar efter diagnos.

**Tabell 8 Resultat Völker et al**

Utfallsmått	Kaplacizumab (n=60)
Andel med dödsfall, n (%)	1 (1,7)
Andel med exacerbationer, n (%)	2 (3,3)
Andel med återfall, n (%)	2 (3,3)

### Biverkningar

I registreringsstudierna rapporterades fler allvarliga biverkningar hos patienter på kaplacizumab än av de på placebo. Kliniskt signifikanta blödningar var vanligare i kaplacizumabgruppen. EMA menar i sin utvärderingsrapport för Cablivi att läkemedlets biverkningsprofil verkar domineras av milda till måttliga blödningar i hud och slemhinnor. Enlig produktresumén är de vanligaste biverkningarna huvudvärk, näsblod, blödningar från tandköttet, nässelutslag, huvudvärk och trötthet. De flesta sådana händelser i studierna var självbegränsande och övergående.

Biverkningarna som beskrivs i de tre observationsstudierna är framför allt blödningar men även venös tromboembolism, övergående trombocytos och injektionsreaktioner.

### TLV:s diskussion

EMA bedömde i sin utvärdering av Cablivi att TITAN-studiens resultat måste tolkas med försiktighet på grund av det stora antalet protokollavvikelser vid studiens genomförande. Vad gäller HERCULES-studien medför det oväntat låga antalet dödsfall kontrollgruppen en osäkerhet kring studiens externa validitet. En bidragande faktor kan vara att de svårast sjuka patienterna inte kom med i studien, till exempel på grund av medvetlöshet vid screening. En annan möjlighet är att räddningsmedicineringen, där patienter med exacerbationer överförs till öppen behandling med kaplacizumab, kan ha minskat placebo gruppens mortalitet.

Resultaten för återfallsfrekvens från de kliniska studierna är svårtolkade. Återfall sker nästan uteslutande i gruppen som genomgått behandling med kaplacizumab vilket medför en osäkerhet om kaplacizumabs långtidseffekt.

Företaget har kommit in med tre europeiska retrospektiva observationsstudier som exempel på utfallet när kaplacizumab används i klinisk praxis. I dessa studier varierar mortaliteten bland patienterna som erhöll kaplacizumab mellan cirka en och sex procent, men det finns tecken på att den kliniska hanteringen och patienternas status på gruppnivå kan ha bidragit till variationen i resultat.

**TLV:s bedömning:** Studierna visar att tillägg av kaplacizumab till plasmabyte och immunsuppressiv behandling förkortar tiden till återställande av trombocytnivån och minskar risken för exacerbationer. Denna bedömning är relativt säker då den baseras på resultat som genererats med randomiserad studiedesign och utfallen inträffade innan patienter överfördes till räddningsarmen i HERCULES-studien.

TLV bedömer att studieresultatet inte tydligt besvarar om det finns skillnader i återfallsfrekvensen mellan patienter som behandlas med eller utan kaplacizumab varför dessa uppgifter är förknippade med hög osäkerhet.

TLV bedömer att tillägg av kaplacizumab till plasmabyte och immunsuppressiv behandling minskar risken för dödlig utgång i en aTTP-episods akuta skede, men effektstorleken är osäker.

### 2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

För skattning av mortaliteten hos patienter som behandlas med plasmabyte och immunsuppression hänvisar företaget till en systematisk litteraturgenomgång och metaanalys som omfattade 129 artiklar [21]. Företaget menar att det är rimligt att använda metaanalysens resultat

trots att vissa av de ingående studierna är gamla med litet patientantal och att det är stor heterogenitet mellan studiepopulationerna. Företaget menar att resultatet från metaanalysen ter sig som rimligt i ljuset av resultatet av att en nedan beskriven rapport med utfall av behandling av akut TTP i Stockholm och Skåne påvisade genomsnittlig mortalitet på 25 procent och att EMA i sin utvärdering av Cablivi skriver att mortaliteten kan vara så hög som tjugo procent vid en akut TTP-episod.

Metaanalysen av litteratursammanställningen innefattar prospektiva eller retrospektiva studier och fallserier från många olika länder, olika tidsepoker (från 1970-tal till nutid) och olika patientpopulationer. Flera av de ingående artiklarna presenterar resultat från samma patientregister men med delvis olika urval av patienter och uppföljningsperiod. Den akuta mortaliteten i studierna varierar mellan 0 och 57 procent med ett medelvärde på 13,2 procent (95% konfidensintervall 11,9–14,5%) och detta inkluderar mortalitet under en första akut fas samt eventuella återfallsepisoder. För att få en översikt över akut mortalitet i patientpopulationer som liknar den i HERCULES har TLV valt ut de ingående studierna med: (1) data för mortalitet under sjukhusvistelse, (2) register eller studiecenter i EU och USA, (3) data från 1990-talet och framåt, och (4) samtliga patienter hade en ADAMTS13-aktivitet på under tio procent. För att sälla bort dubbelrapportering från vissa patientregister valdes den publikationen från respektive register med det största patientantalet. Detta resulterade i ett spann i akut mortalitet från 3,1 procent till 16,2 procent (median 11,8 procent)<sup>5</sup>.

Sammanställningen av kliniskt utfall i Skåne och Stockholm gjordes åt företaget av Alexandros Arvanitakis (Skåne universitetssjukhus) och Per Broliden (Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm) från de två center som tar emot flest TTP-fall i landet. Rapporten inkluderar patienter med aTTP-episod under perioden september 2016 till december 2019. Uppgift om ADAMTS13-aktivitet inhämtades från laborierdata och information om antal TTP-episoder och dödsfall baserades på patientjournaluppgifter. Sammanlagt identifierades 13 patienter med 13 episoder i Skåne och 14 patienter med 15 episoder i Stockholm. Två dödsfall hade inträffat bland de skånska patienterna (mortalitet 15,4 procent) och fem dödsfall i Stockholm (mortalitet 33,3 procent) vilket gav en genomsnittlig mortalitet på 25,0 procent. Per Broliden har till företaget bekräftat att samtliga av patienterna i Stockholm behandlades med plasmabyte och bedömde att patienterna kunnat ha nytta av kaplacizumab om det varit tillgängligt.

### **TLV:s diskussion**

Eftersom aTTP är ett sällsynt tillstånd med varierande svårighetsgrad och behandlingsutfallet delvis verkar avhängig den kliniska hanteringen är det svårt att säkert fastställa mortaliteten vid behandling av tillståndet med gängse behandling som omfattar plasmabyte och immunsuppression med kortikosteroider och rituximab. Uppgifter om mortalitet och återfallsfrekvens från litteraturen kan även vara osäkra på grund av skillnader i klinisk hantering så som till exempel användningen av rituximab som visats sänka återfallsfrekvensen.

Företaget menar att det är rimligt att utgå från den mortalitetsuppgift om 13,2 procent som härrör från en systematisk litteraturgenomgång och metaanalys. Man menar att osäkerheterna med vissa av de bakomliggande studierna vägs upp av att EMA har uttalat sig om att mortaliteten kan vara upp mot tjugo procent och att en rapport från två stora center i Sverige påvisar att mortaliteten vid Sveriges två största center har legat på cirka 15 respektive 33 procent.

Mortaliteten vid aTTP anges ofta i litteraturen ligga mellan tio och tjugo procent. När TLV applicerar striktare urvalskriterier på de studier som företaget inkluderat i sin metaanalys för att fokusera på större och mer nutida studier som redovisar akut mortalitet och där diagnosen är bekräftad med ADAMTS13-test varierar mortaliteten mellan cirka tre och sexton procent.

---

<sup>5</sup> Ingående studier (center/register, mortalitet under sjukhusvistelse): Nokes et al. 2014 (Oklahoma TTP-HUS registry USA, 13,8%), Grall et al 2017 (French national reference centre TMA registry Frankrike, 13,6%), Mancini et al 2016 (Milan TTP international registry Italien, 7,8%), Brazelton et al 2016 (University of Alabama USA, 16,2%), Otrrock et al 2015 (Barnes-Jewish Hospital Saint Louis USA, 3,1%), Shah et al 2013 (University of Texas Southwestern Medical Center USA, 10%), O'Brien et al 2013 (Puget Sound Blood Center USA, 4,8%) och Widemann et al 2014 (Endo-13 study group Frankrike, 13,6%).

TLV noterar även att de två observationsstudier som redovisar mortalitet för historiska kontroller rapporterar mortalitet på noll och 6,7 procent men att potentiella anledningar till den förhållandevis låga mortaliteten inte diskuteras av artikelförfattarna [18, 20].

**TLV:s bedömning:** Sammantaget ger företags underlag ingen precis uppgift om hur stor den akuta mortaliteten är i Sverige vid behandling av aTTP med gängse behandling utan tillägg av kaplacizumab. TLV bedömer dock att företaget har vidtagit rimliga ansträngningar för att ta fram uppgifterna och bedömer det som rimligt att utgå från att den akuta mortaliteten i Sverige ligger inom det intervall som är vedertaget i litteraturen, vilket är tio till tjugo procent.

TLV bedömer att det är förknippat med stora osäkerheter att skatta den relativa effekten mellan behandling med och utan kaplacizumab så som företaget gör; det vill säga att naivt jämföra behandlingsresultat från olika datakällor utan att ta hänsyn till eventuella olikheter i de respektive patientpopulationerna.

### 3 Hälsoekonomi

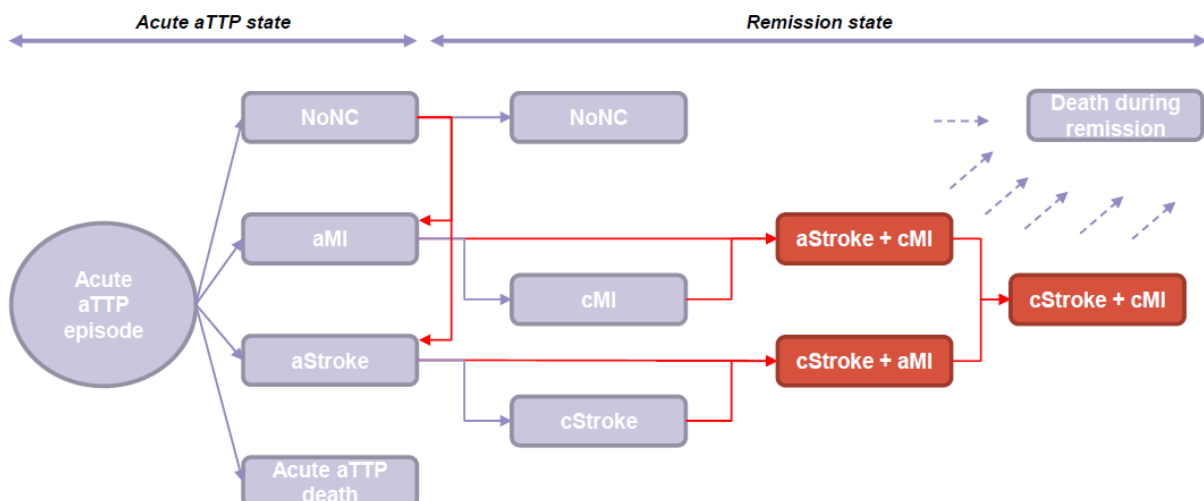
Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en Markovmodell som jämför Cablivi (kaplacizumab) i tillägg till standardbehandling (plasmabyte och immunsuppressiv behandling) jämfört med enbart standardbehandling för patienter med förvärvad trombocytopen purpura (aTTP).

Modellen har ett livstidsperspektiv på [---] år, med cykler på [---] månader och innehåller tio hälsotillstånd. Närsomhelst i modellen kan patienter avlida av andra orsaker än en akut aTTP-episod.

Alla patienter upplever en aTTP-episod i första cykeln, vilken leder till något av följande akuta hälsostadier: utan komplikationer, akut hjärtinfarkt, akut stroke, eller för tidig död som följd av aTTP-episoden.

I remissionsstadiet kan patienter vara i följande hälsotillstånd: utan komplikationer, med komplikationer av hjärtinfarkt och/eller stroke, eller drabbas av för tidig död. Återfall av aTTP-episod kan drabba alla patienter, vilket resulterar i att vissa patienter kan vara i ett hälsotillstånd med komplikationer av både hjärtinfarkt och stroke (se röd linje i Figur 2).

Modellen är halv-cykel korrigerad och en diskonteringsränta på tre procent för både kostnader och hälsovinsten används. Modellstrukturen återfinns i Figur 2.



Figur 2 Modellstruktur

**TLV:s bedömning:** Ett livstidsperspektiv är lämpligt för att fånga alla relevanta kostnader och nyttovinster men är förknippat med höga osäkerheter då data från HERCULES-studien är insamlad över två månaders tid (per patient), men extrapolerad i modellen över [---] år.

Modellstrukturen är förknippad med osäkerheter kring sjukdomsförlopp och modellering av återfall av aTTP-episoder. Det bedöms osäkert huruvida risken för återfall bör modelleras ihållande över modellens tidshorisont.

#### 3.1 Effektmått

##### 3.1.1 Klinisk effekt

Företaget har presenterat effektmått hämtade från fas 3-studien HERCULES [16] och observationsstudier.

Mortalitetsrisken vid standardbehandling vid en akut aTTP episod är inhämtade från en meta-analys [21]. Företaget bedömer att studieresultaten från HERCULES inte återspeglar den kliniska verkligheten gällande mortalitetsrisken vid standardbehandling (4,1 procent).

Företaget menar att ingen patient dog i HERCULES studien under behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling. Det är dock rapporterat att ett dödsfall inträffade i Cablivi-armen efter avslutad studiebehandling [16], vilket ger en mortalitetsrisk på 1,4 procent vid behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling. Företaget använder inte denna källa i sin analys utan inhämtar data från observationsstudier som sammantaget visar en mortalitetsrisk om 1,5 procent vid behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling (se sektion 2.4.2).

Risken att drabbas av exacerbation (för definition se Tabell 1) inhämtades från HERCULES för båda behandlingsalternativen.

Sannolikheten att drabbas av återfall (1,7 procent) har företaget identifierat i en observationsstudie [22]. Mortalitetsrisken antas vara [-----] vid återfall som [-----].

För att estimera morbiditeten i form av påverkan på [-----][4]. Värden för resterande parametrar såsom risk för komplikationer vid plasmabyte, behandlingsrelaterade blödningar, lungemboli och djup ventrombos har företaget inhämtat från HERCULES [16].

I modellen återfinns åldersspecifika mortalitetsvärden i remissionsstadiet. Mortalitetsrisken är justerad för efterföljande hjärtinfarkt eller stroke (standardiserad mortalitetskvot (SMR) [-----] respektive) utifrån observationsstudier på patienter med [-----] [23, 24].

Effektmåten som används i modellen återfinns i Tabell 9.

**Tabell 9 Effektmått i den ekonomiska analysen av Cablivi i tillägg till standardbehandling jämfört med standardbehandling**

Parameter	Standardbehandling	Cablivi + standardbehandling	Källa	
			Standardbehandling	Cablivi + standardbehandling
<b>Klinisk effekt vid akut aTTP episod</b>				
Exacerbation (%)	38,6	4,2	HERCULES [16]	
Mortalitet vid aTTP episod (%)	13,2	1,5	Metaanalys	
<b>Oönskade händelser</b>				
Komplikationer vid plasmabyte (händelser per patient)	1,31	0,57	HERCULES [16]	
Behandlingsrelaterad större blödning (händelser per patient)	0,0	0,13	HERCULES [16]	
Lungemboli (%)	0	1,4	HERCULES [16]	
Djup ventrombos (%)	4,1	4,2	HERCULES [16]	
<b>Morbiditet</b>				
Hjärtinfarkt som följd av aTTP (%)	[---]	[---]	[---] [4]	HERCULES RR applicerades på resultat från meta-analys
Stroke som följd av aTTP (%)	[---]	[---]	[---] [4]	HERCULES RR applicerades på resultat från meta-analys
<b>Klinisk effekt under remission</b>				
Återfall (%)	1,7		Alwan 2017 [22]	
<b>Mortalitet</b>				
Mortalitet i remissionsstadiet	Åldersspecifika		Statistiska centralbyrån	

	värden	
SMR: Patienter med akut/kronisk hjärtinfarkt	[---]	[---] [23]
SMR: Patienter med akut/kronisk stroke	[---]	[---] [24]

RR: risk ratio, SMR: standardiserad mortalitetskvot.

### TLV:s diskussion

Fas 3-studien HERCULES rapporterar resultat för behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling jämfört med placebo i tillägg till standardbehandling. Företaget har valt att inte använda denna pivotala studie för att estimerar vissa parametrar. I stället har sammanställd data från observationsstudier använts i modellen, vilket leder till förhöjd osäkerhet i den hälsoekonomiska analysens resultat då utfall jämförs som är baserade på olika patientpopulationer och förutsättningar (se diskussion i sektion 2.4).

Det saknas klinisk evidens angående storleken på effekt med behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling i jämförelse med standardbehandling (se sektion 2.4). TLV har i sin medicinska utredning gjort bedömningen att resultat från HERCULES är förknippade med höga osäkerheter framför allt gällande storleken på effekten av behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling i jämförelse mot standardbehandling. Det får stor påverkan på resultatet när antagande gällande denna parameter i stället är baserade på data inhämtad från observationsstudier. TLV gör flera känslighetsanalyser i vilka mortalitetsrisken i interventionsarmen och jämförelsearmen varierar.

Företaget menar att det inte är rimligt att inhämta sannolikheten för återfall från HERCULES och använder i stället data från en observationsstudie (jämför 1,7 procent med 8,3 procent för patienter som behandlades med Cablivi i HERCULES). Företaget har noterat att återfallsfrekvensen möjligtvis är högre i Sverige (5–6 procent) än 1,7 procent, baserat på utlåtanden från svenska experter på området. Företaget argumenterar också att det svenska materialet inte heller presenterar återfallsfrekvensen från ett längre perspektiv. Följaktligen har företaget argumenterat för att 1,7 procent är ett lämpligt estimat baserat på en lång tidshorisont i modellen och att det i litteraturen är beskrivet att risken för återfall är avtagande över tid. TLV gör därför känslighetsanalyser i vilka risken varierar.

Observationsstudien av [---] [4] är av sämre metodologisk kvalitet än HERCULES och det råder osäkerhet om dess resultat är tillämpbara på aTTP-patienter i Sverige då den gjordes i USA där behandlingsriktlinjer och patientpopulation kan se annorlunda ut. Eftersom den relativa risken appliceras från HERCULES får det ingen stor påverkan på resultatet om källan för detta estimat ändras till HERCULES.

Företaget menar att modellen är anpassad till svenska förhållanden efter samråd med kliniska experter på området. Det är svårt att bedöma hur dessa expertutlåtanden står sig i förhållande till resultat från HERCULES då det saknas en databas över aTTP-patienter i Sverige. Det är således svårt att validera expertutlåtandena.

Företaget har enbart justerat överdödligheten i remissionsstadiet för patienter som drabbats av hjärtinfarkt eller stroke som följd av en aTTP episod. Det kan tänkas rimligt att även andra aTTP patienter har en ökad risk för överdödlighet i remissionsstadiet då det är en autoimmun sjukdom och det finns en risk för återkommande episoder [16].

**TLV:s bedömning:** Baserat på data från HERCULES bedömer TLV att behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling ger bättre effekt än standardbehandling beträffande reduktion av mortalitet vid en akut aTTP episod. Det råder dock stor osäkerhet kring storleken på denna effektfördel. Då mortalitetsrisken är drivande i den hälsoekonomiska analysen spelar alternativa källor med olika estimat av mortalitet vid standardbehandling stor roll för utfallet. Det spelar också stor roll om den relativa risken justeras vilket TLV visar i scenarioanalyser.

Andra variabler med hög osäkerhet inkluderar risken för exacerbationer och återfall samt den akuta mortaliteten vid återfall.

Vidare bedömer TLV att patienter som överlever en aTTP episod, men utan komplikationer av hjärtinfarkt och/eller stroke, bör ha en justerad mortalitet. Detta för att inte överskatta skillnaden i mortalitet mellan patienter som behandlas med Cablivi i tillägg till standardbehandling jämfört med standardbehandling.

Sammantaget är många antaganden baserade på andra källor än de kliniska studier som är gjorda på Cablivi, vilket medför högre osäkerhet än vad som hade varit fallet vid en randomiserad direkt jämförelse.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I analysen har företaget inkluderat data på hälsorelaterad livskvalitet. Enligt företaget antas att patienter upplever nedsatt livskvalitet till följd av en aTTP episod, vid exacerbation, hjärtinfarkt, stroke och vid behandlingsrelaterade komplikationer. Företaget har i sin hälsoekonomiska analys utgått från ett grundvärde och gör sedan avdrag för livskvalitetsförluster (se Tabell 10).

De kliniska prövningarna av Cablivi (HERCULES och TITAN) inkluderade inte något mått på hälsorelaterad livskvalitet. Företaget har inte identifierat andra studier som mäter livskvalitet för patienter med aTTP. Istället inkluderar modellen hälsorelaterad livskvalitet skattad för patienter med [-----] med instrumentet EQ-5D [25]. Studien mätte livskvalitetsförlust med instrumentet EQ-5D vid tre tillfällen (inskrivning: [---], utskrivning: [---] och en vecka efter utskrivning: [---]) [25]. I modellen tar företaget det [-----] [-----].

Livskvalitetsförlust som en följd av nedsatt kognitiv funktion var inte inkluderad i modellen på grund av brist på data angående Cablivis påverkan på detta. Företaget menar att detta är ett konservativt antagande.

Livskvalitetsvikter som används i modellen presenteras i Tabell 10.

Tabell 10 Hälsorelaterad livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen

Hälsotillstånd	Värde	Typ av estimat	Källa för estimat	Användning i modellen	
				SOC (dagar)	Cablivi (dagar)
Baslinje	0,82	EQ-5D	Sun 2012 [26], Burström 2001 [27]	-	-
Akut aTTP-episod	[---]	EQ-5D	[---] [25]	[---]	[---]
Exacerbation	[---]	EQ-5D	[---]	[---]	[---]
Komplikation vid plasmabyte	[---]	EQ-5D	[---]	[---]	[---]
Behandlingsrelaterad blödning	[---]	EQ-5D	[---]	[---]	[---]
Lungemboli	[---]	EQ-5D	[---]	[---]	[---]
Djup ventrombos	[---]	EQ-5D	[---]	[---]	[---]

SOC: standardbehandling.

### TLV:s diskussion

Det råder hög osäkerhet kring livskvalitetsnedsättningen för patienter med aTTP då denna typ av data inte finns dokumenterad i litteraturen. Företaget har skattat livskvalitetsförlusten vid en akut aTTP episod genom att använda en studie på patienter med [-----] [25].



Baslinjedata saknades och det råder hög osäkerhet om data ifrån dessa tidpunkter är representativa för patienter som drabbas av en aTTP episod.

I den tidigare subventionsutredningen av Cablivi (dnr 2144/2019) bedömde TLV:s anlitate kliniska expert att användandet av nyttovikter skattade av patienter med [-----] sannolikt leder till att de blir överskattade då dessa patienter anses ha en svårare sjukdomsprofil med mer upplevd smärta i jämförelse med patienter med aTTP.

Vidare har företaget antagit att patienter som upplever exacerbationer har samma livskvalitetsnedsättning som patienter som upplever en akut aTTP episod. I HERCULES noterades det att den initiala akuta aTTP-episoden oftast upplevs svårare [16]. Därmed finns det en möjlighet att livskvalitetsförlusten vid exacerbationer är överskattad.

Det är oklart hur företaget har kommit fram till antal dagar med livskvalitetsförlust vid akut aTTP episod, då tillvägagångssättet för uträkningen inte är tydligt. Studieresultat från HERCULES visar att patienter som behandlades med Cablivi i tillägg till standardbehandling var inlagda i 9,9 dagar jämfört med patienter som behandlades med standardbehandling som var inlagda i 14,4 dagar [16]. I modellen råder det därmed osäkerhet om antagandet angående antal dagar som patienter upplever livskvalitetsnedsättning är korrekt.

TLV bedömer att det är osäkert om patienter som upplever en aTTP-episod utan komplikationer återgår till att ha samma livskvalitet som normalbefolkningen. Beräkningarna fångar inte påverkan av komorbiditet såsom hypertension, diabetes, SLE (systemisk lupus erythematosus) och depression.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet beträffande storleken på livskvalitetsförlusten i samband med och under efterföljande period av en akut aTTP episod. Data samlades inte in i kliniska prövningar och det saknas livskvalitetsdata i litteraturen för patienter vid akut aTTP. TLV bedömer att livskvalitetsvikter skattade av patienter med [-----] inte är representativa för patienter med aTTP och att det bidrar till en ökad osäkerhet att basera livskvalitetsvikter på denna data.

Vidare är även livskvalitetsförlusten vid hjärtinfarkt och stroke inhämtade från andra patientgrupper och tillämpligheten på aTTP patienter förfaller svår att bedöma. Det finns även en viss osäkerhet kring antal dagar som livskvalitetsvikterna appliceras på.

Tillvägagångssättet att räkna på livskvalitet i modellen är till fördel Cablivi. Det finns en risk att livskvalitetsvinsten är överskattad då fler patienter som behandlas med Cablivi befinner sig i ett hälsostadie med samma livskvalitet som normalbefolkningen.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Cablivi ges som en tilläggsbehandling till standardbehandling, vilken inkluderar plasmabyte och immunosuppressiv behandling vid akuta episoder av aTTP. I modellen behandlas patienter med Cablivi i 36,6 dagar, i enlighet med resultat från HERCULES [16] (se doseringsanvisning i sektion 2.2.3). Kostnaden per enhet för Cablivi uppgår till 35 962 kronor per 1-pack 10mg vial och 251 737 kronor per 7-pack 10 mg.

Tabell 11 visar läkemedelskostnaderna som används i analysen vid en akut aTTP episod.

**Tabell 11 Läkemedelskostnader vid en akut aTTP episod**

Parameter	Per enhet (kr)	Standardbehandling		Cabliivi + standardbehandling	
		Antal	Totalt (kr)	Antal	Totalt (kr)
Cabliivi (dagar)	35 962	-	-	36,6	1 316 225*
Folsyra 5mg	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Immunosuppressiv behandling	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Rituximab (under sjukhusvistelse)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Rituximab (efter sjukhusvistelse)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
<b>Total läkemedelskostnad vid en akut episod</b>	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

\*Uträknat på hela vialer

I modellen är det beräknat att Cabliivi ges i 36,6 dagar, baserat på resultat från HERCULES-studien. Vid en exacerbation uppgår behandlingskostnaden med Cabliivi till [-----] kronor, vilket är något högre än vid behandling i det akuta stadiet. Företaget har räknat på att behandlingen med Cabliivi pågår i genomsnitt [---] dagar vid en exacerbation. Kostnaden för Rituximab efter sjukhusvistelse är inte inräknad, utöver detta är kostnader vid en exacerbation desamma som vid en akut aTTP episod. Företaget menar att behandlingstiden i den kliniska vardagen tycks vara kortare än vad som rekommenderas i produktresumén.

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Denna sektion redovisar kostnader i modellen som är relaterade till sjukhusinläggning, plasmautbyte och behandling av biverkningar.

Tabell 12 redovisar övriga vårdkostnader som är inkluderade i den ekonomiska analysen.

**Tabell 12 Övriga vårdkostnader**

Parameter	Per enhet (kr)	Standard- Behandling		Cabliivi + standardbehandling	
		Antal	Totalt (kr)	Antal	Totalt (kr)
<b>Plasma</b>					
Dagligt plasmautbyte (dagar)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Dagligt plasmautbyte (påsar/dag)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Post-dagligt plasmautbyte	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Post-dagligt plasmautbyte (påsar/dag)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
<b>Sjukhusinläggning</b>					
Inläggning (intensivvård)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Inläggning (avdelningsdagar)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
<b>Undersökningar</b>					
ADAMTS13 assay (test)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
<b>Läkarbesök</b>					
Hematologispecialist (öppenvården)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
<b>Totalt övriga vårdkostnader vid en akut aTTP episod</b>	-	-	[---]	-	[---]

Företaget menar att HERCULES visar att behandling med Cabliivi leder till mindre användning av plasmabyte, reducerad intensivvård och reducerad sjukhusinläggning.

### 3.2.3 Kostnader för komplikationer

Kostnader för behandling av akut hjärtinfarkt och stroke uppgår till 81 871 respektive 113 027 kronor baserat på Södra Regionvårdsnämnden 2018. Behandling av de kroniska hälsotillstånden efterföljande hjärtinfarkt och stroke uppskattas kosta [----] kronor respektive [----] kronor per cykel i modellen, baserat på företagets beräkningar.

Företaget har inte inkluderat kostnader för oönskade händelser såsom behandlingsrelaterad blödning, lungemboli, djup ventrombos eller komplikationer vid plasmabyte. Företaget har antagit att kostnader för dessa komplikationer täcks av kostnader för sjukhusinläggning då alla patienter redan är inlagda.

#### 3.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat indirekta kostnader i den hälsoekonomiska analysen.

#### TLV:s diskussion

De komplikationer och biverkningar som inkluderats i den hälsoekonomiska analysen härrör från HERCULES-studien och är baserade på ett begränsat antal händelser eftersom de kliniska studierna i fas 2 och 3 endast omfattar 215 patienter med begränsad en uppföljningstid.

**TLV:s bedömning:** De direkta läkemedelskostnaderna för Cablivi utgör den enskilt största kostnadsposten, och har en betydande påverkan på resultatet av den hälsoekonomiska analysen.

Sammantaget bedömer TLV att övriga kostnader är hämtade från relevanta svenska källor där det är möjligt och de är inte drivande i den hälsoekonomiska analysen. TLV har därmed inte granskat detta vidare.

Företaget har inte inkluderat kostnader för oönskade händelser. TLV bedömer att företaget med detta antagande underskattar kostnader för komplikationer då extra kostnader vid behov av sjukhusinläggning kan tillkomma.

## 4 Resultat

I företagets och TLV:s analyser jämförs Cablivi i tillägg till standardbehandling med standardbehandling. Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i 4.1.3. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 660 000 kronor.

Baserat på mycket höga osäkerheter i underlaget redovisar TLV inte ett grundscenario. TLV gör i stället flera scenarioanalyser vilka redovisas i stycke 4.2. Som ett resultat av samtliga scenarioanalyser uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY ligger mellan 600 000 och 2,3 miljoner kronor när behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling jämförs med standardbehandling. Variationen i resultaten beror på olika antaganden om risken för mortalitet- och återfall.

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har gjort följande antaganden i sin hälsoekonomiska grundanalys av Cablivi i tillägg till standardbehandling i jämförelse mot standardbehandling:

- Behandlingsstart vid [---] års ålder.
- Årlig risk att drabbas av återfall på 1,7 procent oavsett behandling, och ej avtagande.
- Patienter har inte någon kronisk sjukdom vid modellens start.
- Alla patienter upplever en akut aTTP episod i modellens första cykel.
- Cablivi i tillägg till standardbehandling ges till patienter som upplever en akut aTTP episod samt exacerbation i samband med denna episod.
- Behandling med Cablivi är tidsbegränsad (baserad på data från HERCULES, 36,6 dagar)
- Utfall, såsom mortalitet och återfall, är inte beroende av huruvida patienter haft tidigare aTTP-episoder.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario vinner patienter 2,6 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med standardbehandling. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka 1,7 miljoner kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 660 000 kronor. Tabell 13 redovisar resultatet i företagets grundscenario.

Tabell 13 Resultat i företagets grundscenario

	Cablivi + standardbehandling	Standardbehandling	Skillnad
Kostnader totalt (kr)	[---]	[---]	1 726 061
Levnadsår (LY)	[---]	[---]	[---]
QALYs	[---]	[---]	2,60
Kostnad per vunnet levnadsår (kr)			[---]
Kostnad per vunnet QALY (kr)			<b>663 976</b>

QALY: kvalitetsjusterat levnadsår

#### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har inkommit med deterministiska känslighetsanalyser, i vilka en parameter varierades åt gången (utifrån 95 procent konfidensintervall). I de fall när denna data inte finns att tillgå varieras variablerna med ett spann på 15 procent. Företaget har varierat den standardiserade mortalitetskvoten efterföljande hjärtinfarkt eller stroke och livskvalitetsvikterna med 10 respektive 3 procent. Resultatet av företagets känslighetsanalys visar att modellen har störst

känslighet för variation i ålder vid behandlingsstart, kostnader för Cablivi samt mortalitetsrisken vid standardbehandling. Resultaten redovisas i Tabell 14.

**Tabell 14 Resultat i företags deterministiska känslighetsanalyser**

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
<b>Grundscenario</b>		1 726 061	2,60	663 976
Behandlingsstart (år)	19	[---]	[---]	[---]
	73	[---]	[---]	[---]
Pris per 1-pack (kr)	26 176	[---]	[---]	[---]
	47 280	[---]	[---]	[---]
Sannolikhet för död av aTTP episod, standardbehandling (%)	9,6	[---]	[---]	[---]
	17,3	[---]	[---]	[---]

QALY: kvalitetsjusterat levnadsår

Företaget har inkommit med flertalet scenarioanalyser. Olika metoder redovisas för att justera mortalitetsrisken i jämförelsearmen och alternativa källor testas för vissa parametrar. Tabell 15 redovisar resultatet av företags analyser.

**Tabell 15 Resultat i företags scenarioanalyser**

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
<b>Grundscenario</b>		1 726 061	2,60	663 976
Tidshorisont (60 år)	30 år	[---]	[---]	[---]
Diskonteringsränta 3% kostnader, 3% effekt	3% kostnader, 0% effekt	[---]	[---]	[---]
	0% kostnader, 0% effekt	[---]	[---]	[---]
	5% kostnader, 5% effekt	[---]	[---]	[---]
Mortalitetsrisk aTTP episod, Cablivi (1,5%) standardbehandling (13,2%)	C+SOC: 1,9% SOC: 10%	[---]	[---]	[---]
	C+SOC: 1,1% SOC: 20%	[---]	[---]	[---]
	C+SOC: 1,1% SOC: 10%	[---]	[---]	[---]
Rabatt på Cablivi (0%)	10%	[---]	[---]	[---]
	20%	[---]	[---]	[---]
Antal behandlingsda- gar med Cablivi + SOC (36,6 dagar)	30 dagar	[---]	[---]	[---]
	20 dagar	[---]	[---]	[---]
Sannolikhet för stroke under akut aTTP (4,4%)	15%	[---]	[---]	[---]
Dagar med PEX (6,5)	10 dagar	[---]	[---]	[---]

C: Cablivi, PEX: plasma exchange, SOC: standardbehandling, QALY: kvalitetsjusterat levnadsår

## 4.2 TLV:s analyser

TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i beslutsunderlaget och presenterar därmed enbart olika scenarioanalyser i vilka TLV varierar antaganden för de parametrar som framför allt bedöms ge upphov till stora osäkerheter.

### 4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser:

I TLV:s analyser justeras följande antaganden:

- Mortalitetrisken vid aTTP episod med standardbehandling varieras mellan 4,1 och 13,2 procent (företags grundscenario: 13,2 procent)

- Den relativa mortalitetsrisken vid aTTP episod varierar mellan 0,15 och 0,5 (företagets grundscenario: RR=0,11)
- Risk för återfall varierar mellan 1,7 och 8,3 procent (företagets grundscenario: 1,7 procent)

Det är framför allt antaganden om mortalitetsrisken som är förknippad med mycket hög osäkerhet och som får störst påverkan på resultatet. Den relativa mortalitetsrisken som identifierades i fas 3-studien HERCULES testas i TLV:s scenarioanalyser. TLV varierar den relativa risken i flera analyser då den är förknippad med höga osäkerheter. TLV:s scenarioanalyser inkluderar även mortalitetsrisken för standardbehandling som identifierats av företaget i en litteraturöversikt.

#### 4.2.2 Resultat i TLV:s analyser

Eftersom underlaget är förknippat med mycket höga osäkerheter presenterar TLV flera scenarioanalyser för Cablivi i kombination med standardbehandling jämfört med enbart standardbehandling för patienter som upplever en aTTP-episod.

Både antagande om mortalitetsrisken vid standardbehandling och den relativa risken jämfört med behandling med Cablivi är varierade i flera scenarier utifrån det underlag som företaget har inkommit med. Dessa analyser redovisas för att visa de osäkerheterna som är förknippade med denna parameter i analyserna. I dessa scenarioanalyser uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till mellan cirka 600 000 och 2,3 miljoner kronor.

Tabell 16 redovisar resultatet av TLV:s scenarioanalyser.

**Tabell 16 Resultat i TLV:s scenarioanalyser**

Scenarioanalyser		+/- Kostnader (SEK)	+/- QALYs	Kostnad/ QALY (SEK)
	Företagets grundscenario (C: 1,5%, SOC: 13,2% (RR=0,11))	1 726 061	2,60	663 976
1	Effekt på mortalitetsrisken baserat på data från HERCULES [16]. • C+SOC: 1,4%, SOC: 4,1% (RR=0,34)	1 677 280	0,74	2 267 206
2	Effekt på mortalitetsrisken baserat på data från meta-analys för SOC, RR från HERCULES [16]. • C+SOC: 4,49%, SOC: 13,2% (RR=0,34)	1 692 348	1,96	862 326
3	Effekt på mortalitetsrisken baserat på data från litteraturöversikt, lägre intervall för SOC. • C+SOC: 1,5%, SOC: 10,0% (RR=0,15)	1 708 856	1,95	877 458
4	Effekt på mortalitetsrisken baserat på data från litteraturöversikt, lägre intervall, RR från HERCULES [16]. • C+SOC: 3,4%, SOC: 10,0% (RR=0,34)	1 687 341	1,54	1 094 413
5	Effekt på mortalitetsrisken baserat på data från litteraturöversikt, lägre intervall för SOC, för C RR=0,5. • C+SOC: 5,0%, SOC: 10,0% (RR=0,5)	1 669 391	1,20	1 387 729
6	Effekt på mortalitetsrisken baserat på data från litteraturöversikt, övre intervall, RR från HERCULES [16]. • C+SOC: 6,8%, SOC: 20,0% (RR=0,34)	1 702 201	2,83	601 760
7	Effekt på mortalitetsrisken baserat på data från litteraturöversikt, övre intervall för SOC, för C RR=0,5. • C+SOC: 10,0%, SOC: 20,0% (RR=0,5)	1 667 169	2,16	770 917
8	Risk för återfall, baserat på HERCULES: • C+SOC och SOC: 8,3%	3 611 539	3,93	920 137
9	Risk för återfall, baserat på estimat av kliniska experter i Sverige: • C+SOC och SOC: 5,0%	2 661 263	3,33	799 621
10	Scenario 4+9	2 553 678	2,00	1 278 868

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalitet: C+SOC: 3,4%, SOC: 10,0% (RR=0,34) Återfallsrisk: 5,0%</li> </ul>			
---	--	--	--

C: Cablivi, RR: relativ risk, SOC: standardbehandling, QALY: kvalitetsjusterat levnadsår

Då antagande om mortalitetsrisken ändras får detta stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY. Resultaten inbegriper således en mycket hög osäkerhet.

I **scenarioanalys 1** appliceras de mortalitetsrisker som uppmättes i HERCULES-studien i respektive behandlingsgrupp. Fördelen med detta scenario är att mortalitetsriskerna tas från en prospektiv randomiserad studie, men det finns osäkerheter kring om resultaten är representativa för en patientpopulation i klinisk vardag (se avsnitt 2.4).

I **scenarioanalys 2** används mortalitetsrisken från företagets litteratursammanställning och metaanalys för jämförelsegruppen och för Cablivi-gruppen den relativa risk som uppmättes i HERCULES-studien. Den resulterande mortalitetsrisk i Cablivi-gruppen på nästan fem procent närmar sig då vad som uppmättes i den brittiska retrospektiva observationsstudien (5,9 procent) där Cablivi ofta sattes in en eller flera dagar efter första plasmabytet.

I **scenarioanalys 3** tilldelas Cablivi-gruppen mortalitetsrisken från företagets grundscenario samtidigt som ett konservativt estimat av mortalitetsrisken i jämförelsegruppen baserat på den undre gränsen i det mortalitetsintervall på 10–20 procent som ofta nämns i litteraturen.

**Scenarioanalys 4** utgår från samma konservativa skattning av mortalitetsrisken i jämförelsegruppen som i scenarioanalys 3, men med en mortalitetsrisk i Cablivi-gruppen som ger den relativa risk som uppmättes i HERCULES-studien. Detta resulterar i en mer konservativ skattning av mortalitetsrisken i Cablivi-gruppen jämfört med företagets grundscenario.

**Scenarioanalys 5** motsvarar konservativa antaganden om mortaliteten i båda behandlingsarmarna där relativa risken sätts till 0,5 för att representera osäkerheten kring effekten av Cablivi i klinisk praxis.

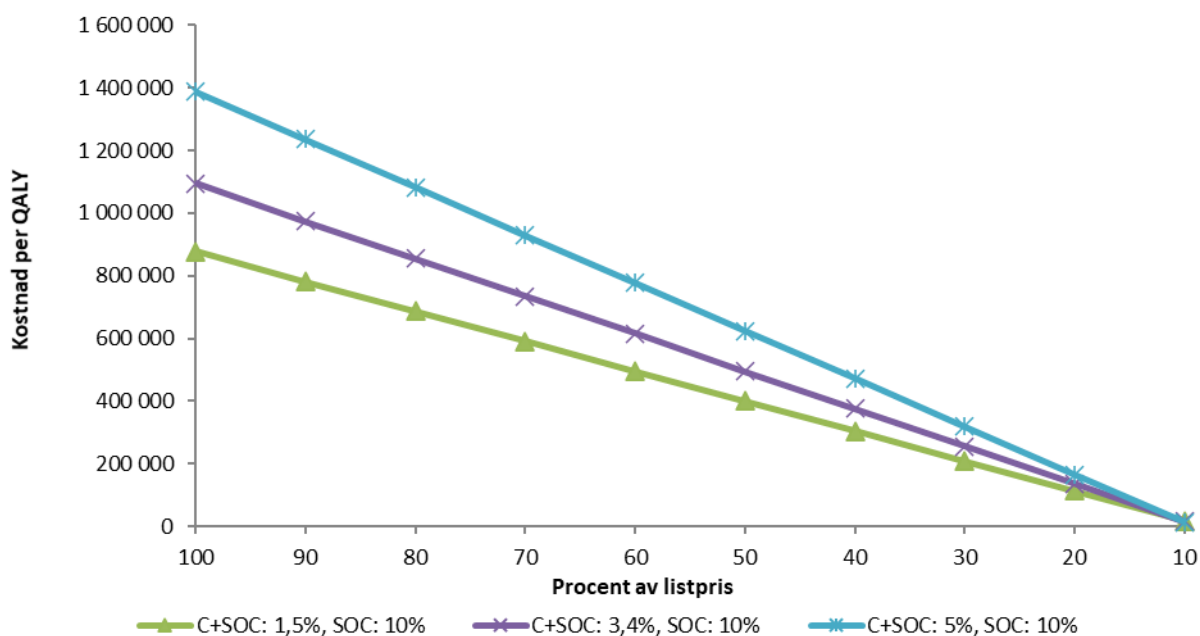
För **scenarioanalys 6 och 7** baseras mortalitetsrisken i jämförelsegruppen på den övre gränsen i det mortalitetsintervall på 10–20 procent som har identifierats i litteraturen. I scenarioanalys 6 har Cablivi-gruppen en mortalitetsrisk som ger den relativa risk som uppmättes i HERCULES-studien och i scenarioanalys 7 är den relativa risken satt till 0,5 enligt samma resonemang som i scenarioanalys 5.

I korrespondens med TLV har företaget noterat att den verkliga mortalitetsrisken vid standardbehandling utan tillägg av Cablivi kan vara 10 procent eller högre. Analyserna nedan (Figur 3) tar därmed utgångspunkt i dessa scenarioanalyser (scenarioanalys 3 till 5 i Tabell 16) i vilka den relativa risken varieras baserat på antagandet om att mortalitetsrisken är 10 procent vid standardbehandling.

I **scenarioanalys 8 till 10** testas antagande om återfall. Risken för återfall är densamma för patienter i båda interventionsarmarna. I HERCULES lyftes patienter ur standardbehandlingsarmen vid en exacerbation vilket gör att studien saknar data på patienter som fick återfall efter standardbehandling. Återfallsfrekvensen i studien uppgick till 8,3 procent för Cablivi-gruppen (scenarioanalys 6). Företaget har även estimerat att återfallsfrekvensen kan uppgå till cirka 5 till 6 procent i Sverige (scenarioanalys 7). Data från HERCULES har inte tillräckligt lång uppföljningstid för att identifiera huruvida återfallsrisken reduceras över tid. I litteraturen beskrivs att återfallsrisken är avtagande [3, 21, 28]. Då det är modellerat att denna risk är ihållande bedömer TLV att det är rimligt att i analyserna nedan anta att återfallsrisken är 1,7 procent per år över hela modellens tidshorisont.

### 4.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

TLV redovisar kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, baserat på de tre scenarioanalyser som diskuteras ovan i vilka mortalitetsrisken är satt till 10 procent vid standardbehandling och den relativa risken vid behandling med Cablivi är varierad.



Figur 3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

### 4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen.

Då mortalitetsrisken är drivande i den hälsoekonomiska analysen spelar alternativa källor med olika estimat av mortalitet vid standardbehandling samt antaganden om den relativa risken vid behandling med Cablivi i tillägg till standardbehandling stor roll för bedömningen av kostnadseffektiviteten.

Det är rimligt att anta att mortaliteten är högre för patienter som får standardbehandling i HERCULES då patienter som fick exacerbationer lyftes till en behandlingsarm med Cablivi. Genom att justera mortalitetsrisken ökar osäkerheterna kring den relativa effekten på mortalitet med tilläggsbehandlingen Cablivi. Sammantaget är det möjligt att osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen till viss grad kan hanteras med beräkningar som inkluderar mer restriktiva antaganden angående mortalitetsrisken (se Tabell 16).

Vidare bedömer TLV att det råder stor osäkerhet gällande den ihållande effekten av behandlingen. Det är möjligt att patientpopulationen med aTTP i remissionsstadiet har en förhöjd mortalitetsrisk jämfört med normalbefolkningen. Utöver hjärtinfarkt och stroke har flera andra komplikationer identifierats i litteraturen (se sektion 2) som skulle kunna påverka en patients förväntade livslängd. Skillnaden i mortalitet mellan de olika behandlingsgrupperna kan därmed vara överskattad.

Livstidsperspektivet i modellen är förknippat med höga osäkerheter då data från HERCULES-studien är insamlad över två månaders tid (per patient), men extrapolerad i modellen över [--] år. Vidare är det en liten patientpopulation med andra inklusions- och exklusionskriterier i HERCULES-studien jämfört med data från observationer.



Modellstrukturen är förknippad med osäkerheter kring sjukdomsförlopp och modellering av återfall där en sannolikhet på 1,7 procent är modellerad per år, utan avtagande risk.

Sammantaget är antaganden om hälsorelaterad livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen förknippade med mycket hög osäkerhet. Det finns risk att företaget överskattar livskvalitetsvinsten vid behandling med Cablivi jämfört med standardbehandling.

### 4.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat att fullskalig försäljning efter fyra år på marknaden uppgår till cirka [-----] kronor per år. Företaget uppger att detta bör ses som en nedre gräns. Uträkningen är baserad på att cirka [----] patienter kommer att behandlas med Cablivi.

Skulle i stället beräkningen baseras på att cirka [---] patienter per år behandlas med Cablivi skulle en fullskalig försäljning uppgå till cirka [---] miljoner kronor. Denna beräkning anser företaget är mer rimlig då patientantalet är baserat på data över antal aTTP-episoder från region Stockholm och region Skåne.

#### **TLV:s bedömning:**

Företaget kommer inte att ta andelar av en redan befintlig marknad.

Det finns en risk att fler patienter än beräknat kan komma att behandlas med Cablivi då diagnos inte alltid hinner ställas innan behandling sätts in vid en akut aTTP episod. Detta observerades i den kliniska prövningen HERCULES. Dock skulle en sådan felaktig användning vara begränsad i tiden då man i regel bekräftar den kliniska diagnosen med test för ADAMTS13-aktivitet kort efter att behandling inleds.

Skulle Cablivi enbart användas vid exacerbationer skulle cirka 10–17 procent av den estimateerade patientpopulationen komma att behandlas med Cablivi.

### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys baserad på en Markovmodell som jämför Cablivi i tillägg till standardbehandling med enbart standardbehandling. Företaget redovisar en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på 663 976 kronor. I företagets grundscenariot råder det mycket höga osäkerheter i flera variabler. Osäkerheter kring storleken av Cablivis effekt på mortalitet är mycket hög. Det är även mycket osäkert vad mortalitetsrisken är vid standardbehandling.

Med anledning av den höga osäkerheten gällande den relativa effekten av behandling med Cablivi och standardbehandling presenterar TLV flera scenarionalyser i vilka antagande om mortalitetsrisken i både Cablivi-armen och den för standardbehandling justeras. Resultatet av analyserna visar att kostnaden per vunnet QALY är mellan cirka 600 000 och 2,3 miljoner kronor. Mortalitetsrisken är parametern som har enskilt störst påverkan på resultatet. Andra variabler med hög osäkerhet inkluderar de för återfall och mortalitet vid återfall samt livskvalitetspåverkan.

Sammantaget är resultaten mycket osäkra då den relativa effekten i vissa analyser är baserad på en ojusterad naiv jämförelse (mortalitetsrisken vid standardbehandling = 13,2 procent). TLV bedömer att den relativa effekten överskattas i dessa jämförelser eftersom det inte är justerat för eventuella skillnader mellan de ingående populationerna samt att studiepatienter generellt tenderar att vara friskare än den allmänna populationen. Vidare är flera studier som ingår i litteratursammanställningen gamla och behandling på detta område har utvecklats de senaste åren vilket har resulterat i en lägre mortalitet.

## 5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, har utvärderat Cablivi<sup>6</sup>. På grund av de höga osäkerheterna bedömde NICE att ett konservativt scenario var att föredra. I detta sattes mortalitetsrisken vid standardbehandling till tio procent och en relativ risk om 0,5 applicerades, vilket ger en mortalitetsrisk i Cablivi-armen om fem procent. De noterade och justerade även osäkerheter gällande antaganden om livskvalitet. I NICE analys uppgår kostnaden per vunnet QALY till £29,537 och Cablivi bedöms vara en kostnadseffektiv behandling.

The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC, i Australien har publicerat sin utvärdering av Cablivi i tillägg till standardbehandling jämfört med standardbehandling<sup>7</sup>. I utvärderingen noteras att behandling med Cablivi visar en numerisk trend i reducerad mortalitet men att det inte går att dra några säkra slutsatser angående effekten av behandling. I scenarioanalyser varierar mortalitetsrisken för standardbehandling mellan 4,1 och 10,3 procent. I Cablivi-armen varierar mortalitetsrisken mellan 0,5 och 1,4 procent. Andra osäkerheter inkluderar behandlingens påverkan på livskvalitet och antal dagar som kräver sjukhusvård. Resultaten av analyserna är sekretessbelagt men kostnaden per vunnet QALY är mellan \$75,000 till <\$95,000 till >\$1,055,000. Behandlingen bedömdes inte vara kostnadseffektiv.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH, publicerade i oktober 2020 en hälsoekonomisk utvärdering av Cablivi<sup>8</sup> där jämförelsealternativet var inget tillägg standardbehandling bestående av plasmabyte, kortikosteroider och rituximab. Myndigheten noterade, bortsett från problem med den naiva mortalitetsjämförelsen mellan HERCULES och litteraturen, även osäkerheter med företagets antaganden bakom vinsten av livskvalitet och levnadsår där patienter med aTTP i remission utan hjärtinfarkt eller stroke tillskrevs samma mortalitet och livskvalitet som normalpopulationen samt hur företaget undskattade variationen hos relativa risker. Myndigheten gjorde en rad justeringar av företagets modell vilka inkluderade en justering av den relativa risken för mortalitet till 0,34. Kostnaden per vunnet QALY var cirka \$273,000 i CADTH:s grundscenario. Motsvarande resultat i företagets grundscenario var en kostnad per QALY på cirka \$73,000. CADTH konkluderade att prissänkningar på 55 respektive 75 procent krävdes för att läkemedlet ska betraktas vara kostnadseffektivt med tröskelvärden för betalningsvilja på \$100,000 respektive \$50,000. Utvärderingen resulterade i att myndigheten rekommenderade att Cablivi inte ska subventioneras.

Scottish Medicines Consortium, SMC, utgav den 7 september 2020 en positiv rekommendation för Cablivi i Skottland<sup>9</sup>. I den hälsoekonomiska analysen var jämförelsealternativet ingen tilläggsbehandling till standardbehandling. Eftersom studieresultaten inte ansågs avspegla realistiska värden för mortalitet i klinisk praxis användes värden som baserades på litteratordata och kliniska expertutlåtanden. Den relativa risken mellan Cablivi- och jämförelsegruppen sattes till 0,62. I myndighetens grundscenario, vilket inkluderade ett så kallat *Patient Access Scheme*, genererande Cablivi 5,76 inkrementella levnadsår och en ICER på £27,972.

<sup>6</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/chapter/3-Committee-discussion>

<sup>7</sup> [https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/batch\\_2/caplacizumab-injection-set-containing-1-vial-powder](https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/batch_2/caplacizumab-injection-set-containing-1-vial-powder)

<sup>8</sup> <https://cadth.ca/caplacizumab>

<sup>9</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/caplacizumab-cablivi-full-smc2266/>

## 6 Referenser

---

- [1] Socialstyrelsen. "Trombotisk trombocytopen purpura." <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/trombotisk-trombocytopen-purpura/> (accessed 2021).
- [2] A. Arvanitakis *et al.*, "Förvärvad trombotisk trombocytopen purpura hos vuxna – nationella rekommendationer," Svensk förening för hematologi, 2019. [Online]. Available: <http://www.sfhem.se/riktlinjer>
- [3] J. A. Kremer Hovinga, S. K. Vesely, D. R. Terrell, B. Lammle, and J. N. George, "Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura," (in eng), *Blood*, vol. 115, no. 8, pp. 1500-11; quiz 1662, Feb 25 2010, doi: 10.1182/blood-2009-09-243790.
- [4] [-----  
-----  
-----  
-----  
-----]
- [5] Y. Benhamou *et al.*, "Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience," (in eng), *Haematologica*, vol. 97, no. 8, pp. 1181-6, Aug 2012, doi: 10.3324/haematol.2011.049676.
- [6] C. C. Deford *et al.*, "Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura," (in eng), *Blood*, vol. 122, no. 12, pp. 2023-9; quiz 2142, Sep 19 2013, doi: 10.1182/blood-2013-04-496752.
- [7] B. Han *et al.*, "Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura," (in eng), *Am J Hematol*, vol. 90, no. 8, pp. 709-14, Aug 2015, doi: 10.1002/ajh.24060.
- [8] S. R. Cataland *et al.*, "Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura," (in eng), *American journal of hematology*, vol. 86, no. 1, pp. 87-9, Jan 2011, doi: 10.1002/ajh.21881.
- [9] S. Chaturvedi, O. Oluwole, S. Cataland, and K. R. McCrae, "Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura," (in eng), *Thrombosis research*, vol. 151, pp. 51-56, Mar 2017, doi: 10.1016/j.thromres.2017.01.003.
- [10] S. Chaturvedi, H. Abbas, and K. R. McCrae, "Increased morbidity during long-term follow-up of survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura," (in eng), *Am J Hematol*, vol. 90, no. 10, p. E208, Oct 2015, doi: 10.1002/ajh.24138.
- [11] T. Falter *et al.*, "Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura," (in eng), *Transfusion*, vol. 57, no. 5, pp. 1152-1162, May 2017, doi: 10.1111/trf.14060.
- [12] Socialstyrelsen. "Ovanliga diagnoser - Trombotisk trombocytopen purpura." <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/trombotisk-trombocytopen-purpura/> (accessed 2019-10-22, 2019).
- [13] M. Scully *et al.*, "Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies," (in eng), *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, vol. 15, no. 2, pp. 312-322, Feb 2017, doi: 10.1111/jth.13571.
- [14] X. L. Zheng *et al.*, "ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura," (in eng), *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, vol. 18, no. 10, pp. 2496-2502, Oct 2020, doi: 10.1111/jth.15010.
- [15] F. Peyvandi *et al.*, "Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura," (in eng), *The New England journal of medicine*, vol. 374, no. 6, pp. 511-22, Feb 11 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1505533.

- [16] M. Scully *et al.*, "Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura," (in eng), *The New England journal of medicine*, vol. 380, no. 4, pp. 335-346, Jan 24 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1806311.
- [17] P. Coppo *et al.*, "A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP," (in eng), *Blood*, vol. 137, no. 6, pp. 733-742, Feb 11 2021, doi: 10.1182/blood.2020008021.
- [18] T. Dutt *et al.*, "Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP," (in eng), *Blood*, vol. 137, no. 13, pp. 1731-1740, Apr 1 2021, doi: 10.1182/blood.2020007599.
- [19] L. A. Völker *et al.*, "Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura," (in eng), *Blood advances*, vol. 4, no. 13, pp. 3085-3092, Jul 14 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020001973.
- [20] P. Coppo *et al.*, "Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura with caplacizumab prevents the onset of unfavorable course until improvement in ADAMTS13 activity," Abstract, 2020.
- [21] Ablynx, "Systematic review on the clinical burden of disease in thrombotic thrombocytopenic purpura."
- [22] T. M. Cox *et al.*, "Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy," *Blood*, vol. 129, no. 17, pp. 2375-2383, Apr 27 2017, doi: 10.1182/blood-2016-12-758409.
- [23] [-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]
- [24] [-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]
- [25] [-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]
- [26] S. Sun, R. Irestig, B. Burstrom, U. Beijer, and K. Burstrom, "Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006," (in eng), *Scandinavian journal of public health*, vol. 40, no. 2, pp. 115-25, Mar 2012, doi: 10.1177/1403494811435493.
- [27] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," (in eng), *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001.
- [28] B. Thejeel, A. X. Garg, W. F. Clark, A. R. Liu, A. V. Iansavichus, and A. M. Hildebrand, "Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review," (in eng), *Am J Hematol*, vol. 91, no. 6, pp. 623-30, Jun 2016, doi: 10.1002/ajh.24339.