

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017\_095

Kaplasizumab (Cablivi) til behandling av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura

Vurdering av innsendt dokumentasjon

18-12-2019

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Cablivi® (kaplasizumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Cablivi® i henhold til bestilling: «ID2017\_095 Kaplasizumab (Cablivi®) til behandling av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi/Ablynx.

### Bakgrunn

Cablivi® er et legemiddel til behandling av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP). Den generelle kliniske effekten ved behandling av aTTP er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. I den innsendte dokumentasjonen estimerer Sanofi/Ablynx at det tilkommer 6 nye tilfeller av aTTP i Norge hvert år hvor Cablivi® kan være et aktuelt behandlingsalternativ. Legemiddelverket har ikke identifisert epidemiologiske studier som undersøker prevalens eller insidens av sykdommen i Norge, og har ikke hatt muligheten til å få dette estimatet bekreftet av norske kliniske eksperter.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Cablivi® til behandling av voksne pasienter som opplever en episode av aTTP, i kombinasjon med standardbehandling (SoC) bestående av plasmautskiftning (PEX) og immunsuppresjon er dokumentert gjennom den dobbelblindede, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studien HERCULES, hvor behandling med Cablivi® + SoC ble sammenlignet med SoC alene. Resultater fra studien viste at tilleggbehandling med Cablivi® resulterte i statistisk signifikant kortere tid til normalisering av blodplatetall sammenlignet med SoC alene ( $p=0,01$ ). Det ble også demonstrert statistisk signifikant bedre utfall i et komposittendepunkt bestående av aTTP-relatert død, tilbakefall av aTTP eller stor tromboembolisk hendelse ( $p<0,001$ ). Dette resultatet var i all hovedsak drevet av at det var en betydelig lavere andel pasienter i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen som opplevde tilbakefall av aTTP i behandlingsperioden i HERCULES.

HERCULES hadde et studiedesign som gjør det utfordrende å estimere størrelsen på den relative effektgevinsten ved behandling med kaplasizumab sammenlignet med SoC alene, ettersom alle pasienter i begge studiearmene som opplevde tidlige tilbakefall av aTTP ble byttet til åpen behandling med kaplasizumab + SoC. Hvilken innvirkning, om noen, dette har hatt for resultatene i komparatorarmen i studien er ikke kjent. Det eksisterer ikke statistiske metoder for å justere for overkrysning i studier med denne typen design eller utfallsmål.

### Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) for denne

populasjonen behandlet med PEX og immunsuppresjon, dvs. standardbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på mellom ca. 1,5 og 2,0 QALY.

### **Kostnadseffektivitet**

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP, eks. mva.) er merkostnad for Cablivi®+ SoC sammenlignet med SoC alene på mellom ca. 3 170 000 – ca. 3 650 000 NOK per vunnet QALY.

Legemiddelverket vurderer at det er en betydelig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har ikke hatt tilgang på norske kliniske eksperter i denne metodevurderingen, og det er derfor utfordrende å blant annet validere modelleringen av SoC og andre kostnader som inngår i modellen, og å vurdere i hvilken grad pasientpopulasjonen i HERCULES er representative for den aktuelle norske pasientpopulasjonen m.m. Sensitivitetsanalyser Legemiddelverket har utført viser imidlertid at resultatet av analysen i vesentlig grad er drevet av den relative effektgevinsten mht. forebygging av aTTP-relatert død, og selv små justeringer i denne variabelen gir betydelige utslag på resultatet. Sanofi/Ablynx argumenterer for at de observerte resultatene fra komparatorarmen i HERCULES var betydelig bedre enn det som observeres i klinisk praksis, og har derfor valgt å erstatte effektestimaterne for denne studiearmen i den helseøkonomiske modellen med «Real World Evidence» de selv har innhentet. Legemiddelverket har imidlertid valgt å benytte de observerte resultatene fra direkte HERCULES for å modellere effekten av behandlingene i sin hovedanalyse. Dette har vesentlig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Cablivi® ved behandling av aTTP vil være om lag 13 millioner NOK (inkl. mva.) per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Cablivi® (kaplasizumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Cablivi® i henhold til bestilling: «ID2017\_095 Kaplasizumab (Cablivi®) til behandling av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi/Ablynx.

### Pasientgrunnlag i Norge

Ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) er en svært sjelden sykdom, med en rapportert årlig insidens på mellom 1 og 11 tilfeller per million mennesker. I den innsendte dokumentasjonen estimerer Sanofi/Ablynx at det tilkommer 6 nye tilfeller av aTTP i Norge hvert år. Legemiddelverket har ikke identifisert epidemiologiske studier som undersøker prevalens eller insidens av sykdommen i Norge, og har ikke hatt tilgang på norske kliniske eksperter som kan validere dette estimatet.

### Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) for denne populasjonen behandlet med PEX og immunsuppresjon, dvs. standardbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på mellom ca. 1,5 og 2,0 QALY.

### Behandling i klinisk praksis

Dagens behandling av pasienter som opplever en episode med aTTP består av rensing av blodet ved såkalt plasmaferese. Pasientens plasma blir da skiftet ut med plasma fra en blodbank (plasmautskifting – PEX). PEX vil pågå daglig inntil man får kontroll over sykdommen, det vil si til blodplateantallet normaliseres og andre tegn på sykdomsaktivitet opphører. Sykdommen vil imidlertid ofte vende tilbake dersom det ikke gjøres noe for å stoppe produksjonen av antistoffer mot enzymet ADAMTS13. Hos de fleste pasienter vil det derfor være aktuelt å starte med kraftig immunsupprimerende behandling. Denne behandlingen består vanligvis av kortikosteroider med eventuelt tillegg av andre immundempende legemidler. Denne behandlingen gir ofte gode muligheter for at sykdommen vil holdes under varig kontroll og ikke vil vende tilbake. Ubehandlet er forløpet ved TTP vanligvis rask forverring med dødelig utgang. Med adekvat behandling vil nærmere 90 % av pasientene helbredes, og også eventuelle oppståtte hjerneskader kan gå tilbake.

### Effektdokumentasjon

Effekten av kaplasizumab til behandling av voksne pasienter som opplever en episode av aTTP, i kombinasjon med standardbehandling (SoC) bestående PEX og immunsuppresjon, er dokumentert gjennom den dobbelblindede, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studien HERCULES, hvor behandling med kaplasizumab + SoC ble sammenlignet med SoC alene. Resultater fra studien viste at tilleggshandling med kaplasizumab resulterte i statistisk signifikant kortere tid til normalisering av

blodplatetall sammenlignet med SoC alene ( $p=0,01$ ). Det ble også demonstrert statistisk signifikant bedre utfall i et komposittendepunkt bestående av aTTP-relatert død, tilbakefall av aTTP eller en stor tromboembolisk hendelse ( $p<0,001$ ). Dette resultatet var i all hovedsak drevet av at det var en betydelig lavere andel pasienter i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen som opplevde tilbakefall av aTTP i behandlingsperioden i HERCULES. HERCULES hadde et studiedesign som gjør det utfordrende å estimere størrelsen på den relative effektgevinsten ved behandling med kaplasizumab sammenlignet med SoC alene, ettersom alle pasienter i begge studiearmen som opplevde tidlige tilbakefall av aTTP ble byttet til åpen behandling med kaplasizumab + SoC. Hvilken innvirkning, om noen, dette har hatt for resultatene i placeboarmen i studien er ikke kjent. Det eksisterer ikke statistiske metoder for å justere for overkrysning i studier med denne typen design eller utfallsmål.

Sanofi/Ablynx argumenterer for at de observerte resultatene fra komparatorarmen i HERCULES var betydelig bedre enn det som observeres i klinisk praksis, og har på bakgrunn av dette valgt å erstatte de observerte resultatene fra placeboarmen i HERCULES med «Real World Evidence» de selv har innhentet, og samtidig justere effektestimaterne i kaplasizumab-armen basert på observert relativ risiko mellom studiearmene. Blant effektvariablene i den helseøkonomiske modellen er det for alle formål kun sannsynligheten for aTTP-relatert død som er av vesentlig betydning for resultatet av analysen. For denne variabelen har Sanofi/Ablynx mer enn tredoblet den absolutte effektforskjellen mellom behandlingene fra det som ble observert i HERCULES. Legemiddelverket har imidlertid valgt å bruke kun de observerte utfallene fra begge studiearmen i HERCULES til å modellere effekten av behandlingene i sin hovedanalyse, inkludert hendelser som forekom i intervensjonsarmen i studien som Sanofi/Ablynx har valgt å utelate i sitt base case, dvs. tilbakefall av aTTP og aTTP-relaterte dødsfall som forekom etter selve behandlingsperioden i studien.

### **Sikkerhet**

De hyppigst rapporterte bivirkningene blant pasientene i kaplasizumab-armen i HERCULES var blødning fra slimhinnene i tannkjøttet og nese, hodepine, elveblest, feber og fatigue. Blødningsrelaterte bivirkninger ble observert hos 65 % av pasientene i kaplasizumab-armen og 48 % av pasientene i placeboarmen. De fleste av disse hendelsene ble forløst uten behov for intervensjon. Alvorlige blødningshendelser forekom hos 8 pasienter i kaplasizumab-armen og 1 pasient i placeboarmen.

*Legemiddelverket mener generell effekt og sikkerhet ved behandling med kaplasizumab i kombinasjon med SoC er tilstrekkelig dokumentert, men at det er en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til størrelsen på den relative effektgevinsten sammenlignet med SoC alene.*

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Sanofi/Ablynx, bortsett fra endringer i enkelte parametere, som vist under.

Tabell 1: Endringer fra innsendt base case i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Forutsetning	Sanofi/Ablynx basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse
Diskonteringsrate	4 % per år i hele tidsperspektivet.	4 % per år fra år 0 til år 40, deretter 3 % per år til år 60.
Antatt kostnad per liggedøgn ved aTTP	15 387 NOK	4 197 NOK
Risiko for hjerteinfarkt	Kaplasizumab: 4,52 % SoC: 4,39 %	Kaplasizumab: 1,41 % SoC: 1,37 %
Risiko for hjerneslag	Kaplasizumab: 3,06 % SoC: 4,44 %	Kaplasizumab: 2,82 % SoC: 4,11 %
Risiko for eksaserbasjon	Kaplasizumab: 4,2 % SoC: 36,3 %	Kaplasizumab: 12,5 % SoC: 38,4 %
Risiko for aTTP-relatert dødelighet	Kaplasizumab: 0 % SoC: 13,2 %	Kaplasizumab: 1,39 % SoC: 4,11 %

Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse, gitt en gjennomsnittsalder for pasientene på 46 år om vist i HERCULES, er følgende:

Tabell 2: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse per pasient når legemiddelpris er basert på maks AUP eks mva. (diskonterte tall).

	Kaplasizumab	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 522 639	738 489	1 784 149
Totale QALYs	15,30	14,79	0,52
Merkostnad per vunnet QALY	3 445 796		

Legemiddelverket har ikke fått innspill fra klinikere i denne metodevurderingen. Det er derfor vanskelig å vurdere om alder i HERCULES-studien er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har derfor valgt å også presentere kostnad per QALY som et intervall der gjennomsnittsalder for pasientene antas å ligge mellom 40 og 50 år. Dette medfører at merkostnad per vunnet QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse antas å ligge i et intervall på mellom ca. 3 170 000 og ca. 3 650 000 NOK per QALY.

Sanofi/Ablynx base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3: Resultater fra firmaets base case.

	Kaplasizumab	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 442 364	860 932	1 581 431
Totale QALYs	14,9	12,8	2,1
Totale leveår	18,9	16,3	2,6
Merkostnad per vunnet QALY	764 419		
Merkostnad per vunnet leveår	628 851		

### Sensitivitetsanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for kaplasizumab
- Sannsynlighet for aTTP-relatert dødelighet
- Startalder i modellen

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk kaplasizumab ved behandling av aTTP vil være om lag 13 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. En eventuell innføring av kaplasizumab vil kunne medføre besparelser for spesialisthelsetjenesten i form av lavere forbruk av blodposer. Basert på Sanofi/Ablynx beregninger vil denne besparelsen være i størrelsesorden ca. 500 000 NOK per år.

### Legemiddelverkets vurdering

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket beregnet en merkostnad per vunne QALY på mellom ca. 3 170 000 og ca. 3 650 000 NOK per QALY ved behandling med kaplasizumab + SoC sammenlignet med SoC alene. Legemiddelverket vurderer at det er en betydelig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har ikke hatt tilgang på norske kliniske eksperter i denne metodevurderingen, og det er derfor utfordrende å blant annet validere modelleringen av SoC og andre kostnader som inngår i modellen, og å vurdere i hvilken grad pasientpopulasjonen i HERCULES er representative for den aktuelle norske pasientpopulasjonen. Ytterligere usikkerhet kommer som følge av at nyttevektene som inngår i modellen ikke er hentet direkte fra studiepopulasjonen, men er basert på data fra litteraturen hentet fra andre sykdomsgrupper. Sensitivitetsanalyser Legemiddelverket har utført viser imidlertid at resultatet av analysen i vesentlig grad er drevet av den relative effektgevinsten mht. forebygging av aTTP-relatert død, og selv små justeringer i denne variabelen gir betydelige utslag på resultatet. Det er en betydelig grad av usikkerhet knyttet til størrelsen på overlevelsesevinsten ved behandling med kaplasizumab sammenlignet med SoC alene, i hovedsak som følge av studiedesignet i HERCULES. Legemiddelverket har derfor også gjort en scenarioanalyse, hvor dødeligheten i komparatorarmen er basert på en studie som blant annet kartla dødelighet ved over 8 000 sykehusinnleggelser som følge av TTP i USA i perioden 2007–2012. I dette scenarioet har Legemiddelverket samtidig justert dødeligheten i intervensjonsarmen i modellen etter relativ risiko for dette utfallet fra HERCULES. Dette scenarioet resulterer i en vesentlig lavere inkrementell kostnadseffektivitetsratio enn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket kan ikke utelukke at dette scenarioet gir et mer representativt bilde av den reelle relative effektforskjellen mellom behandlingene, men Legemiddelverket erkjenner at det er noe spekulativt å uten videre benytte effektdata fra en ekstern kilde i den helseøkonomiske analysen.



## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDSFORTEGNELSE .....	9
LOGG .....	11
ORDLISTE .....	12
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>13</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 ERVERVET TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK PURPURA.....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV ERVERVET TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK PURPURA .....	15
1.4.1 <i>Behandling med kaplasizumab</i> .....	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	15
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	16
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>17</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	17
<b>3 PICO.....</b>	<b>22</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	22
3.2 INTERVENSJON .....	26
3.3 KOMPARATOR .....	27
3.4 UTFALLSMÅL .....	30
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	30
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	36
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	38
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>39</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	39
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	41
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	41

4.2	RESULTATER.....	45
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i> .....	45
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i> .....	45
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	46
	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	48
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	49
6	OPPSUMMERING .....	50
	REFERANSER.....	52
	APPENDIKS 1: SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG «REAL WORLD EVIDENCE».....	54
	APPENDIKS 2: NYTTEVEKTER I MODELLEN (SANOFI/ABLYNX BASECASE) .....	62
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	67
	APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER.....	71
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i> .....	71
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	71
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i> .....	72
	<i>6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i> .....	73
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	74

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2017_095: Kaplasizumab (Cablivi) til behandling av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Sanofi/Ablynx
<b>Preparat:</b>	Cablivi
<b>Virkestoff:</b>	Kaplasizumab
<b>Indikasjon:</b>	Behandling av voksne som opplever en episode av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP), i tillegg til plasmautskiftning og immunsuppresjon.
<b>ATC-nr:</b>	B01A X07
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	25-10-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-05-2019
Klinikere kontaktet for første gang	N/A
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	25-10-20109
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	17-10-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	22-11-2019
Rapport ferdigstilt:	18-12-2019
Saksbehandlingstid:	209 dager hvorav 55 dager i påvente av ytterligere opplysninger og kommentarer fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 154 dager.
Saksutredere:	Morten Søndena Kristian Samdal Ida Kommandantvold
Kliniske eksperter:	Ingen av de norske kliniske eksperter som var oppnevnt av RHFene har hatt anledning til å bistå Legemiddelverket i denne metodevurderingen.

## ORDLISTE

---

aMI	Akutt hjerteinfarkt
APT	Absolutt prognosetap
aTTP	Ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura
AUP	Apotekenes utsalgspris
cMI	Kronisk hjerteinfarkt
cTTP	Medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ISF	Innsatsstyrt finansiering
LDH	Laktat dehydrogenase
LY	Leveår
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NoNC	Ingen nevrologisk eller hjarterelatert sykdom
PEX	Plasmautskiftning
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RWE	Real World Evidence
SoC	Standard of Care – standardbehandling
ULvWF	Ultrastore von Willebrand faktor

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av kaplasizumab (Cablivi®) til behandling av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Kaplasizumab fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i august 2018 med indikasjonen «behandling av voksne som opplever en episode av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura, i tillegg til plasmautskiftning og immunsuppresjon». Kaplasizumab er tilkjent status som «orphan drug» (legemiddel til behandling av sjelden tilstand) (1).

I den innsendte dokumentasjonen er behandling med kaplasizumab i kombinasjon med standardbehandling («standard of care» – SoC) bestående av plasmautskiftning og immunsuppresjon sammenlignet med SoC alene i en kostnad-per-QALY-analyse.

## 1.2 ERVERVET TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK PURPURA

Ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) er en svært sjelden, potensielt livstruende autoimmun blodsykdom, som vanligvis rammer voksne i aldersgruppen 20–50 år, og forekommer noe hyppigere blant kvinner (2). Sykdommen kan forekomme i både medfødt (cTTP) og ervervet (aTTP) form, hvor sistnevnte utgjør rundt 95 % av alle tilfellene av TTP (3, 4).

TTP er en tilstand som kjennetegnes av lavt innhold av blodplater i blodet (trombocytopeni), lav blodprosent (anemi) som følge av ødeleggelse av de røde blodlegemene (hemolyse) og utbredte små blodpropper (trombose) som inneholder mye blodplater (5). TTP skyldes nedsatt mengde av enzymet ADAMTS13, et enzym som er involvert i omdanning av et protein kalt ultrastore von Willebrand faktor multimerer (ULvWF) til mindre proteinbiter som er involvert i dannelsen av plateplugger hvis det har gått hull på en blodåre ved en skade. Pasienter med cTTP har en medfødt genfeil som fører til at produksjonen av ADAMTS13 er sterkt redusert, mens hos pasienter med aTTP er vanligvis årsaken at de har utviklet antistoffer mot ADAMTS13. Endelig diagnostikk av TTP gjøres derfor ved å måle nivået av ADAMTS13 i plasma. Hvis nivået er under 5–10 % av normal mengde bekreftes diagnosen. Lave nivåer av ADAMTS13 fører til at pasienten har store nivåer av ULvWF sirkulerende i blodet, som vil binde opp blodplater og danne blodpropper mange steder rundt i sirkulasjonssystemet. Dette kan hindre blodtilførsel til organer i kroppen, og symptomene pasienten opplever vil avhenge av hvilke organer som er angrepet av blodproppene. Organdysfunksjon kan oppstå blant annet i hjerne, hjerte og nyre, og kan resultere i akutte tromboemboliske hendelser (hjerneslag, hjerteinfarkt, venetrombose) og tidlig død. TTP kan være vanskelig å diagnostisere på grunn av stor variasjon i sykdomsbildet fra pasient til pasient, og siden de vanligste symptomene pasienten først opplever er uspesifikke (magesmerter, kvalme, brekninger, følelse av tretthet). Sykdommen har vanligvis et akutt sykdomsforløp, men rundt 25 % av pasientene har hatt symptomer i flere uker før diagnosen stilles (2).

Ubehandlet er forløpet ved TTP vanligvis rask forverring med dødelig utgang. Med adekvat behandling vil om lag 80–90 % av pasientene helbredes, og også eventuelle oppståtte hjerneskader kan gå tilbake. Omtrent 20 % av pasientene får likevel kronisk tilbakevennende TTP, og må behandles for dette med jevne mellomrom (5).

### **Pasientgrunnlag i Norge**

aTTP er en svært sjelden sykdom, med en rapportert årlig insidens på mellom 1 og 11 tilfeller per million mennesker (2, 6, 7). I den innsendte dokumentasjonen estimerer Sanofi/Ablynx at det tilkommer 6 nye tilfeller av aTTP i Norge hvert år. Legemiddelverket har ikke identifisert epidemiologiske studier som undersøker prevalens eller insidens av sykdommen i Norge, og har ikke hatt muligheten til å få Sanofi/Ablynx sitt estimat bekreftet av norske kliniske eksperter.

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med aTTP. Nærmere omtale finnes i Appendiks 3.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 1,5-2,0 QALY.

## 1.4 BEHANDLING AV ERVERVET TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK PURPURA

### 1.4.1 Behandling med kaplasizumab

- *Indikasjon*

Behandling av voksne som opplever en episode av ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP), i tillegg til plasmautskiftning og immunsuppresjon.

- *Virkningsmekanisme*

Kaplasizumab er et humanisert bivalent nanoantistoff som bindes målrettet mot A1-domenet til von Willebrands faktor, og hemmer interaksjonen mellom von Willebrands faktor og blodplater. Kaplasizumab forhindrer dermed den ultrastore von Willebrands faktor-medierte blodplateadhesjonen som er karakteristisk for aTTP.

- *Dosering*

Første dose: intravenøs injeksjon med 10 mg kaplasizumab før plasmautskiftning.

Påfølgende doser: Daglig subkutan administrering av 10 mg kaplasizumab etter hver fullførte plasmautskiftning i hele perioden med daglige plasmautskiftning. Deretter daglig subkutan injeksjon av 10 mg kaplasizumab i 30 dager etter at den daglige plasmautskiftningsbehandlingen er avsluttet. Dersom det er tegn på vedvarende immunologisk sykdom ved slutten av denne perioden, anbefales det å optimalisere immunsuppresjonsregimet og fortsette daglig subkutan administrering av 10 mg kaplasizumab inntil tegn på underliggende immunologisk sykdom er bedret (f.eks. vedvarende normalisering av ADAMTS13-aktivitetsnivå).

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene som er observert ved behandling med kaplasizumab inkluderer neseblødning, hodepine, fatigue, elveblest og blødning fra tannkjøttet.

For utfyllende informasjon om kaplasizumab, se preparatomtalen (1).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Målet med behandling av den akutte tilstanden er å oppnå helbredelse. Hos pasienter med den kronisk tilbakevennende formen av sykdommen er behandlingsmålet å få kontroll over sykdommen. Dagens behandling av pasienter som opplever en episode med aTTP består av rensing av blodet ved såkalt plasmaferese. Pasientens plasma blir da skiftet ut med plasma fra en blodbank (plasmautskifting – PEX). PEX vil pågå daglig inntil man får kontroll over sykdommen, det vil si til blodplateantallet normaliseres og andre tegn på sykdomsaktivitet opphører. Sykdommen vil imidlertid ofte vende tilbake dersom det ikke gjøres noe for å stoppe produksjonen av antistoffer mot ADAMTS13. Hos de fleste pasienter vil det derfor være aktuelt å starte med kraftig immunsupprimerende behandling. Denne behandlingen består vanligvis av kortikosteroider med eventuelt tillegg av andre immundempende legemidler. Denne behandlingen gir ofte gode muligheter for at sykdommen er under varig kontroll og ikke vil vende tilbake. Pasientene vil i tillegg få støttebehandling med legemidler som hindrer dannelsen av blodpropp, såkalte platehemmere, som for eksempel acetylsalisylsyre eller dipyridamol (2). Hvis pasienten ikke blir bedre med PEX, eller hvis sykdommen vender raskt tilbake, kan det være aktuelt å kirurgisk fjerne pasientens milt (splenektomi) (5).

### **1.4.3 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er SoC, bestående av PEX i kombinasjon med immunsupprimerende behandling.



## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for godkjenningen av MTen for kaplasizumab var den randomiserte, enkeltblindede, placebokontrollerte fase II-studien TITAN, samt den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studien HERCULES. Den innsendte helseøkonomiske analysen bygger på data fra HERCULES-studien og er supplert med «Real World Evidence» (RWE) innhentet fra et systematisk litteratursøk.

Sanofi/Ablynx har i tillegg utført systematiske litteratursøk for å identifisere kliniske studier som undersøkte relativ effekt av kaplasizumab i kombinasjon med PEX og immunsuppresjon sammenlignet med PEX og immunsuppresjon alene. Kun de to ovennevnte studiene, TITAN og HERCULES, ble identifisert i dette litteratursøket. Sanofi/Ablynx utførte et ytterligere litteratursøk for å identifisere studier på helserelatert livskvalitet (HRQoL) blant pasienter med TTP (både ervervet og medfødt).

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (Tabell 4):

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>TITAN (8, 9)</b>	Voksne pasienter med klinisk TTP-diagnose med behov for PEX-behandling (n=75).	Kaplasizumab i kombinasjon med PEX og immunsuppresjon. Kaplasizumab 10 mg ble administrert subkutant daglig fra første PEX frem til 30 dager etter siste PEX.	Placebo + PEX i kombinasjon med immunsuppresjon.	Tid til normalisering av blodplattetall (plattetall over 150 000/mm <sup>3</sup> ).	Eksaserbasjoner (tilbakefall av trombocytopeni som krever rebehandling med PEX innen 30 dager etter siste PEX); komplett remisjon (bekreftet normalisering av blodplattetall og fravær av eksaserbasjon); varighet og volum av PEX; dødelighet; sikkerhet.
<b>HERCULES (10)</b>	Voksne pasienter med klinisk aTTP-diagnose med behov for daglig PEX, og har mottatt 1 PEX før randomisering (n=145).	Kaplasizumab i kombinasjon med PEX og immunsuppresjon. Kaplasizumab 10 mg ble administrert subkutant daglig fra første PEX frem til 30 dager etter siste PEX.	Placebo + PEX i kombinasjon med immunsuppresjon.	Tid til normalisering av blodplattetall (plattetall over 150 000/mm <sup>3</sup> ).	Kompositte av TTP-relatert død, tilbakefall av TTP eller stor tromboembolisk hendelse; tilbakefall av TTP; refraktær TTP; tid til normalisering av organskademarkører.

## Studier som pågår

Sanofi/Ablynx opplyser om følgende pågående studie av kaplasizumab:

- En prospektiv oppfølgingsstudie av pasientene som fullførte HERCULES-studien for å evaluere langtidssikkerhet og -effekt av kaplasizumab (NCT02878603).

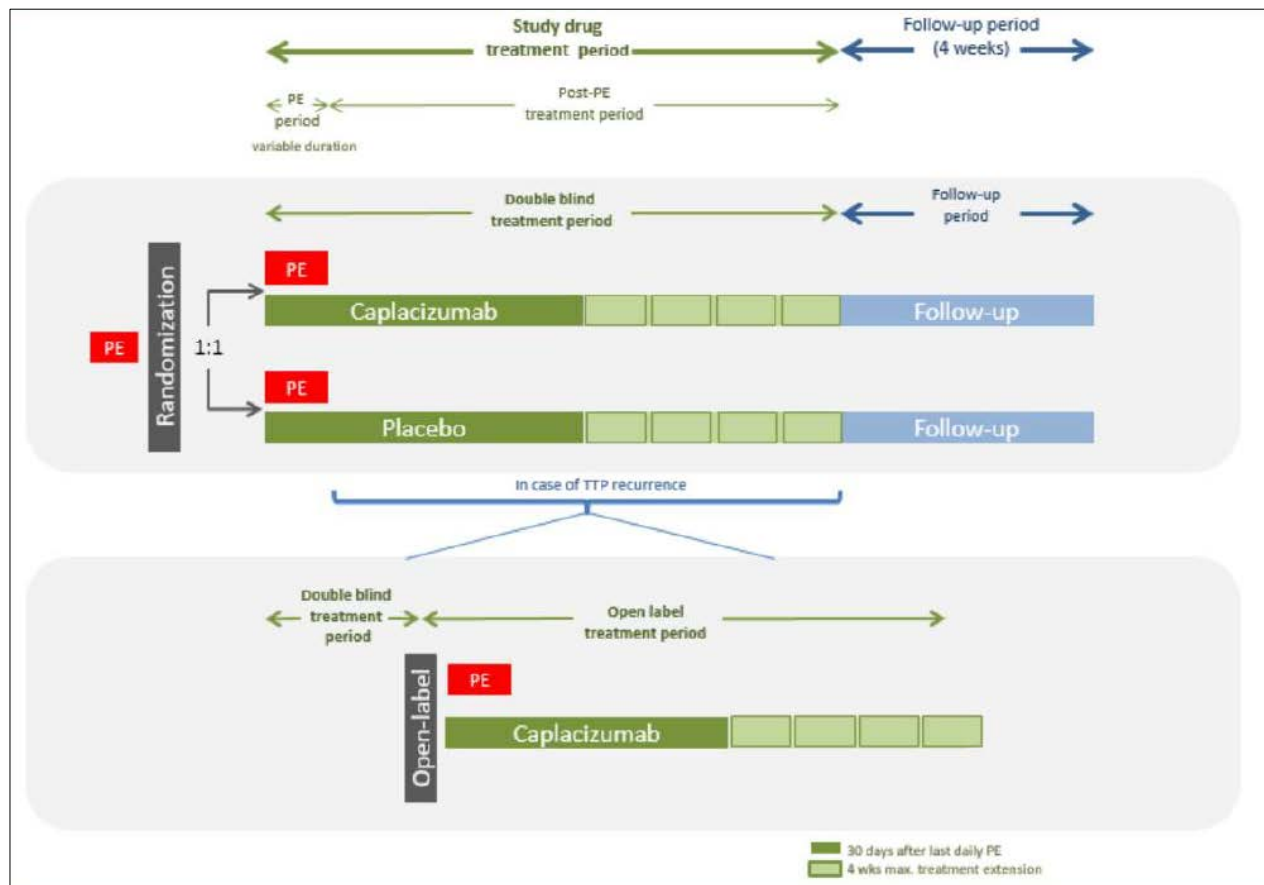
## Innsendt klinisk dokumentasjon

### TITAN-studien

TITAN var en randomisert, enkeltblindet fase II-studie hvor studiepasientene ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten kaplasizumab i kombinasjon med SoC eller placebo + SoC. Studien hadde en planlagt utvalgsstørrelse på 110 pasienter, men på grunn av vedvarende problemer med å rekruttere studiedeltakere ble rekrutteringen prematurt avbrutt. I alt 75 pasienter undergikk randomisering (36 til kaplasizumab-armen og 39 til placeboarmen). Det var i tillegg en rekke utfordringer knyttet til studiens gjennomføring som har medført at resultatene fra studien må tolkes med forsiktighet, inkludert et stort antall protokollendringer, en betydelig andel store protokollbrudd, problemer med lokale og sentrale laboratorier som resulterte i usikkerhet rundt en rekke prøvesvar, og manglende data (11). Data fra denne studien ble derfor ikke ansett som tilstrekkelig til at den er reflektert i den godkjente preparatomtalen til kaplasizumab. Data fra TITAN inngår ikke i den innsendte helseøkonomiske analysen.

### HERCULES-studien

HERCULES var en randomisert, dobbelblindet fase III-studie, hvor studiepasientene ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten kaplasizumab i kombinasjon med SoC eller placebo + SoC. Ettersom det hadde vært utfordringer med å rekruttere pasienter til TITAN-studien som følge av at informert samtykke og randomisering måtte gjøres før initiering av PEX, var et av inklusjonskriteriene i HERCULES at pasientene allerede måtte ha gjennomført én PEX for å være egnet for deltakelse i studien. Alle pasientene fikk administrert kaplasizumab eller placebo daglig gjennom PEX-perioden, samt inntil 30 dager etter siste PEX. Administrasjon av kaplasizumab eller placebo kunne ytterligere forlenges med inntil 28 dager etter dette, hvis det ble vurdert at pasienten hadde risikofaktorer for tilbakefall av aTTP (f. eks. vedvarende lave nivåer av ADAMTS13). Hvis pasienten opplevde tilbakefall av sykdommen i løpet av den dobbelblindede studieperioden, definert som ny reduksjon i blodplattetall som gjorde det nødvendig med rebehandling med PEX, ble pasienten byttet til åpen behandling med kaplasizumab. Pasientens opprinnelige studiearmtildeling forble imidlertid blindet i denne åpne studiefasen. Studien inkluderte også en 28-dagers oppfølgingsperiode. Tilbakefall av sykdommen som forekom i dette tidsrommet ble behandlet med SoC alene. Studiedesignet i HERCULES er oppsummert i Figur 1. Den innsendte helseøkonomiske analysen bygger på data fra både den dobbelblindede og åpne fasen av studien.



Figur 1: Studiedesign i HERCULES (10).

### Real World Evidence

Basert på kommunikasjon med internasjonale kliniske eksperter hevder Sanofi/Ablynx at hendelsesratene som ble observert blant pasientene i SoC-armen i HERCULES ikke reflekterer det som observeres i vanlig klinisk praksis. Sanofi/Ablynx har derfor utført et systematisk litteratursøk for å innhente data som kan brukes til å estimere dødelighet og rater for ulike hendelser (eksaserbasjoner, hjerteinfarkt og hjerneslag) under akutte aTTP-episoder for pasienter som behandles med SoC. Sanofi/Ablynx hevder at RWE de har innhentet gir et mer representativt bilde av typiske sykdomsforløp for pasienter som mottar dagens behandling, sammenlignet med det som ble observert i HERCULES. I den helseøkonomiske modellen har Sanofi/Ablynx derfor lagt til grunn RWE for å modellere flere av effektestimaterne i SoC-armen, fremfor å benytte tilgjengelige data fra HERCULES. Sanofi/Ablynx har i tillegg benyttet de samme RWE til å justere effektestimaterne som ble observert i kaplacizumab-armen i HERCULES. Se Appendiks 1 for nærmere beskrivelse og vurdering av det systematiske litteratursøket og RWE.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at den dobbelblindede, randomiserte, kontrollerte studien HERCULES er tilstrekkelig som dokumentasjonsgrunnlag for en helseøkonomisk analyse. Designet i studien er likevel en

kilde til usikkerhet i de relative effektestimaterne, ettersom pasientene som opplevde tidlig tilbakefall av aTTP i begge studiearmene byttet til åpen behandling med kaplasizumab + SoC. Dette fører til utfordringer knyttet til tolkningen av observert effekt i placeboarmen i studien, og dermed også relative effektforskjeller mellom studiearmene, da det er uvisst hvilke utfall pasientene som opplevde tilbakefall ville opplevd dersom de ikke hadde mottatt tilleggsbehandling med kaplasizumab ved oppstart av ny PEX. Legemiddelverket stiller seg også kritisk til at den innsendte analysen er supplert med eksterne data når det foreligger tilgjengelige data direkte fra en klinisk studie. Dette er ytterligere diskutert i Appendiks 1 og kapittel 3.4.1.

*Legemiddelverket mener den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig som dokumentasjonsgrunnlag for en helseøkonomisk analyse.*

## 3 PICO<sup>1</sup>

Legemiddelverket vil gjøre oppmerksom på at de norske kliniske ekspertene som var oppnevnt av RHFene ikke var tilgjengelige til å bistå Legemiddelverket i utredningen av denne metodevurderingen. aTTP er en svært sjelden tilstand og Legemiddelverket har identifisert lite annen informasjon vedrørende den aktuelle pasientpopulasjonen og behandling av denne i norsk klinisk praksis. Dette fører til utfordringer med å validere den innsendte helseøkonomiske analysen mot norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket er i stor grad avhengig av tilgjengelige skriftlige kilder, som stort sett er internasjonale. Dette resulterer i en grunnleggende grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen.

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Klinisk praksis

aTTP er en sykdom som i hovedsak forekommer blant yngre voksne i alderen 20–50 år, med en estimert medianalder ved diagnosetidspunktet på rundt 41 år (2, 12). 60–75 % av personene som rammes er kvinner, og personer med svart hudfarge er generelt overrepresentert blant pasientpopulasjonen (7, 12). Om lag 60 % av pasientene utviser kliniske tegn på skader i sentralnervesystemet (hodepine, forvirring, tap av taleevne og bevissthetsendring) ved diagnosetidspunktet (7). ADAMTS13-aktivitet under 10 % av normalen anses som spesifikt for TTP, og er et viktig diagnostisk kriterium. Det er likevel enkelte pasienter som vurderes å ha TTP, til tross for ADAMTS13-aktivitet over 10 % (12).

Faktorer som korrelerer med lav ADAMTS13-aktivitet og anses predisponerende faktorer for aTTP inkluderer kvinnelig kjønn, svart hudfarge, vevstypen HLADRB1\*11 og fedme. For mange pasienter vil det være spesifikke utløsende faktorer som er involvert i at pasientene blir rammet av en aTTP-episode, inkludert bakterielle infeksjoner, inflammasjon, HIV-infeksjon, graviditet, systemisk lupus erytematosus, organtransplantasjon og kreftsykdom. Rundt 50 % av pasientene som rammes av aTTP vil imidlertid ikke ha noen kjent assosiert klinisk tilstand som kan regnes som utløsende årsak for aTTP-episoden. Høy alder, høyt nivå av laktat dehydrogenase (LDH) og økt nivå av troponin er prognostiske faktorer som er assosiert med økt sannsynlighet for død og refraktæritet mot behandling (7).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

HERCULES-studien inkluderte pasienter som hadde TTP diagnostisert basert på klinisk presentasjon, dvs. tilstedeværelse av både trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi med fragmenterte røde blodceller (schistocytter) sett på blodutstryk. Pasientene måtte i tillegg ha mottatt én plasmautskiftning. Det var ingen inklusjonskriterier knyttet til ADAMTS13-aktivitet. Pasientene ble ekskludert hvis de hadde trombotisk mikroangiopati som ikke kunne tilskrives TTP (f. eks. hemolytisk uremisk syndrom), eller hvis de hadde kjent medfødt TTP. Pasientene ble stratifisert etter grad av nevrologisk involvering ved baseline

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

i henhold til Glasgow Coma Scale<sup>2</sup> (skår  $\leq 12$  vs. skår 13–15), og randomisert 1:1 til å motta enten kaplasizumab eller placebo, begge som tillegg til SoC.

Blant pasientpopulasjonen som ble inkludert i HERCULES var gjennomsnittsalderen 46 år, og 69 % var kvinner. 67 % og 47 % av pasientene i henholdsvis kaplasizumab- og placebo-armen i studien ble behandlet for sin første TTP-episode, mens de øvrige hadde hatt én eller flere tidligere episoder. En noe større andel av pasientene i placebo-armen hadde ADAMTS13-aktivitet under 10 % enn i kaplasizumab-armen (89 % vs. 81 %). For 7 av pasientene med ADAMTS13-aktivitet over 10 % (4 i kaplasizumab-armen og 3 i placebo-armen) kunne ikke aTTP-diagnosen bekreftes endelig, basert på mangel på sykehistorie med TTP eller annen tilgjengelig informasjon. Andelen pasienter som var vurdert å ha svært alvorlig sykdom<sup>3</sup> var noe høyere i kaplasizumab-armen enn i placebo-armen (41,7 % vs. 34,2 %) (11). Øvrige baseline pasientkarakteristika er vist i Tabell 5.

---

<sup>2</sup> Glasgow Coma Scale: Verktøy for å beskrive pasientens bevissthetsnivå. Angis som en skår fra 3–15, hvor lavere skår indikerer mer alvorlig tilstand.

<sup>3</sup> Vurdert etter «The French severity score», som involverer vurdering av tre parametre; cerebral involvering, LDH og alder.

Tabell 5: Baseline pasientkarakteristika i HERCULES (ITT-populasjon) (10).

Characteristic	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)	Total (N=145)
<b>Demographic and baseline disease characteristics</b>			
Mean age (range) — yr	45 (18–77)	47 (21–79)	46 (18–79)
Female sex — no. (%)	49 (68)	51 (70)	100 (69)
Mean body-mass index (range) <sup>†</sup>	30 (18–53)	30 (19–59)	36 (18–59)
<b>Race — no. (%)<sup>‡</sup></b>			
White	47 (65)	50 (68)	97 (67)
Black	15 (21)	13 (18)	28 (19)
Asian	4 (6)	0	4 (3)
Other	3 (4)	1 (1)	4 (3)
Data missing	3 (4)	9 (12)	12 (8)
<b>Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)<sup>‡</sup></b>			
	4 (6)	2 (3)	6 (4)
<b>Presenting episode of TTP — no. (%)<sup>§</sup></b>			
Initial	48 (67)	34 (47)	82 (57)
Recurrent	24 (33)	39 (53)	63 (43)
Median platelet count (range) — per mm <sup>3</sup> <sup>¶</sup>	24,000 (3,000–119,000)	25,000 (9,000–133,000)	24,000 (3,000–133,000)
Median lactate dehydrogenase (range) — U per liter	449 (120–2525)	403 (151–3343)	422 (120–3343)
Median cardiac troponin I (range) — µg per liter	0.09 (0.01–75.96)	0.07 (0.01–7.28)	0.08 (0.01–75.96)
Median serum creatinine (range) — µmol per liter	77 (35–717)	82 (52–482)	80 (35–717)
<b>ADAMTS13 activity — no. (%)<sup>**</sup></b>			
<10%	58 (81)	65 (89)	123 (85)
≥10%	13 (18)	7 (10)	20 (14)
Data missing	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
<b>Glasgow Coma Scale score — no. (%)<sup>††</sup></b>			
≤12	6 (8)	5 (7)	11 (8)
13 to 15	65 (90)	67 (92)	132 (91)
Data missing	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)

<sup>†</sup> The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.  
<sup>‡</sup> Race and ethnic group were determined by the investigator.  
<sup>§</sup> The difference between the trial groups in the percentage of patients who presented with an initial episode as compared with a recurrent episode was significant (P<0.05).  
<sup>¶</sup> All the patients in the trial had a platelet count of less than 100,000 per cubic millimeter at screening, which met the entry criteria of the trial, with the exception of one patient in the placebo group who entered the trial with a platelet count of 100,000 per cubic millimeter; this was reported as a major protocol deviation.  
<sup>||</sup> Normal ranges used in the trial were as follows: platelet count, 150,000 to 450,000 per mm<sup>3</sup>; lactate dehydrogenase, 120 to 246 U per liter; cardiac troponin I, 0 to 0.059 µmol per liter; serum creatinine, 44 to 97 µmol per liter (0.5 to 1.1 mg per deciliter) (women) and 62 to 115 µmol per liter (0.7 to 1.3 mg per deciliter) (men); and ADAMTS13 activity, 50 to 130%.  
<sup>\*\*</sup> ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) is a von Willebrand factor–cleaving protease that leads to platelet consumption in von Willebrand factor–platelet aggregates and microvascular thrombosis. As a result of the requirement for previous plasma exchange, baseline ADAMTS13 activity was higher than that measured locally at the time of admission in some cases. When available, ADAMTS13 activity levels that were locally measured at the time of admission were obtained, and the lower value of the baseline and admission values is represented.  
<sup>††</sup> The Glasgow Coma Scale score is a measure of neurologic involvement; scores range from 3 to 15, with lower scores indicating worse mental status.



### Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika som er eksplisitt inkludert som variabler i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 6.

Tabell 6: Pasientkarakteristika som er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Pasientkarakteristika	
Andel kvinner	69,0 %
Startalder (år)	46,1
Høyde (cm)	167
Vekt (kg)	83,5

Alle variablene i tabellen over er basert på gjennomsnittsverdiene fra ITT-populasjonen i HERCULES ved baseline. Startalder og kjønnsfordeling er i modellen knyttet til modellering av dødelighet i remisjonsstadiet av sykdommen. Alder er i tillegg knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen. Høyde og vekt benyttes til å beregne kroppsoverflate for å beregne legemiddelkostnader for rituksimab (se kapittel 3.3).

### Legemiddelverkets vurdering

Pasientkarakteristika ved baseline var generelt balansert mellom studiearmene. Det var likevel enkelte forskjeller som potensielt kan være av betydning, ettersom andelen pasienter som ble behandlet for sin første aTTP-episode, samt andelen som var klassifisert som å ha svært alvorlig sykdom, var noe høyere i kaplasizumab-armen enn i placeboarmen. Andel pasienter i kaplasizumab-armen med ADAMTS13-aktivitet >10 % var likevel noe lavere enn i placeboarmen. I den offentlige utredningsrapporten fra det europeiske legemiddelbyrået (EMA) blir det imidlertid konkludert med at baseline-data fra studien sannsynligvis ikke vil favorisere kaplasizumab-armen i studien (11). Legemiddelverket mener andelen pasienter med tilbakevendende sykdom i placeboarmen synes noe høy (53 %), ettersom det er estimert at om lag hver tredje TTP-pasient får tilbakefall (13). Det er imidlertid data som peker i retning av at tilbakefall av TTP vanligvis har et mildere klinisk forløp og potensielt lavere dødelighet enn den initiale episoden. Det er foreslått at dette kan tilskrives at tilbakefallet vanligvis vil diagnostiseres og behandles raskere enn ved den første episoden (13). Legemiddelverket anser ubalansen mellom studiearmene med hensyn til andel pasienter med tilbakevendt sykdom som et usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen, og kan ikke se bort fra at dette til en viss grad kan bidra til å overestimere effekten i placeboarmen sammenlignet med kaplasizumab-armen.

For 7 av pasientene med ADAMTS13-aktivitet over 10 % (4 i kaplasizumab-armen og 3 i placebo-armen) kunne ikke aTTP-diagnosen bekreftes endelig, basert på mangel på sykehistorie med TTP eller annen tilgjengelig informasjon. Hvilken innvirkning, om noen, dette har hatt på den observerte relative effekten i HERCULES er ikke kjent. Legemiddelverket vurderer dette som et ytterligere usikkerhetsmoment, men kan samtidig ikke utelukke at dette til en viss grad vil gjenspeile klinisk praksis ettersom det ved mistanke om TTP-episode er svært viktig at behandling iverksettes umiddelbart, uten at man venter på endelig diagnostikk (fortrinnsvis svar på ADAMTS13-aktivitet) (2). Legemiddelverket vurderer at det derfor ikke er

usannsynlig at det i enkelte tilfeller i klinisk praksis forekommer at behandling for aTTP-episode iverksettes på pasienter som viser seg å ikke ha denne diagnosen.

Legemiddelverket mener pasientpopulasjonen i HERCULES – og dermed i Sanofi/Ablynx sitt base case – sin gjennomsnittsalder og kjønnsfordeling generelt virker representativt for den aktuelle pasientpopulasjonen slik den er beskrevet i litteraturen. I HERCULES var 68 % og 70 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen kvinner, og det rapporteres i litteraturen av om lag 60–75 % av pasientene som rammes av aTTP er kvinner (7, 12). Alder ved baseline er en variabel som har relativt betydelig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Dette er en følge av at jo lavere denne variabelen settes, jo flere år har pasientandelen som overlever aTTP-episoden i modellen til å innhente kvalitetsjusterte leveår (QALYs) – og siden andelen som overlever episoden er høyere i kaplasizumab-armen fører dette til redusert inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER). Ifølge én kilde Legemiddelverket har identifisert er medianalder ved diagnosetidspunktet 41 år (12), mens i en amerikansk registerstudie av over 8 000 pasienter som var innlagt på sykehus for behandling av en TTP-episode var rett over 50 % av pasientene over 44 år (14) (gjennomsnittsalder og/eller medianalder i studien er ikke oppgitt). I HERCULES var gjennomsnittsalderen til pasientene ved baseline 46 år. I mangel av input fra norske kliniske eksperter, mener Legemiddelverket det er vanskelig å bestemme en nøyaktig gjennomsnittsalder som skal legges til grunn i den helseøkonomiske analysen og til beregninger av absolutt prognosetap (APT). Legemiddelverket vil derfor presentere sin hovedanalyse som et intervall, hvor pasientenes gjennomsnittsalder ved baseline strekker seg fra 40–50 år. Legemiddelverket vil bruke det samme aldersintervallet til beregninger av APT.

*Legemiddelverket godtar variablene knyttet til pasientpopulasjonen som er lagt til grunn i Sanofi/Ablynx sitt base case, men vil bruke intervallet 40–50 år som gjennomsnittsalder ved baseline i sin hovedanalyse.*

## 3.2 INTERVENSJON

### Klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale skal første dose kaplasizumab settes intravenøst før plasmautskiftning. Påfølgende doser administreres som én sprøyte (10mg) subkutan daglig etter hver fullførte plasmautskiftning i hele perioden med daglige plasmautskiftninger. Deretter settes én sprøyte (10mg) subkutan daglig i 30 dager etter avsluttet plasmautskiftning. Ved tegn på vedvarende immunologisk sykdom ved slutten av perioden, anbefales optimalisering av immunsuppressivt regime og fortsatt bruk av 10mg kaplasizumab administrert subkutan daglig inntil tegn på bedring av underliggende immunologisk sykdom (f. eks. vedvarende normalisering av ADAMTS13-aktivitetsnivå) (1).

### Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene i intervensjonsarmen i HERCULES fikk administrert kaplasizumab administrert i henhold til preparatomtalen i kombinasjon med SoC (PEX og immunsuppresjon). Pasientene fikk 10mg kaplasizumab administrert intravenøst før første PEX etter randomisering, etterfulgt av 10mg kaplasizumab subkutan daglig frem til 30 dager etter siste PEX. Administrering av subkutan kaplasizumab kunne forlenges med inntil ytterligere 28 dager hvis pasienten hadde risikofaktorer for tilbakefall, eksempelvis vedvarende lav

ADAMTS13-aktivitet. I tilfeller hvor pasienten opplevde tilbakefall, dvs. ny reduksjon i blodplatetall som nødvendiggjorde ny behandling med daglig PEX, på noe tidspunkt i behandlingsperioden ble pasientene byttet til åpen behandling med kaplasizumab + SoC. For beskrivelse av PEX- og immunsuppresjonsbehandlingen pasientpopulasjonen i begge studiearmene mottok, se kapittel 3.3.

I den dobbelblindede perioden av studien fikk pasientene i intervensjonsarmen administrert i gjennomsnitt 37,2 doser kaplasizumab. Pasientene i intervensjonsarmen som opplevde tilbakefall som krevde igangsettelse av ny behandling med PEX, immunsuppresjon og kaplasizumab fikk i gjennomsnitt behandling med ytterligere 37,8 doser kaplasizumab.

#### **Innsendt helseøkonomisk modell**

I den helseøkonomiske modellen har Sanofi/Ablynx lagt til grunn at antall doser med kaplasizumab pasientene får administrert ved initiell behandling og ved tilbakefall tilsvarer observerte data fra intervensjonsarmen i HERCULES, dvs. henholdsvis 37,2 og 37,8 doser.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at kaplasizumab i norsk klinisk praksis vil bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale. Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å legge til grunn den observerte behandlingens lengden fra HERCULES i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket vil likevel påpeke at pasientene i HERCULES kunne utvide behandlingsperioden med inntil 28 dager hvorpå behandlingen måtte avsluttes, men i preparatomtalen er ingen maksimal behandlingens lengde angitt. Legemiddelverket kan derfor ikke utelukke at behandlingsvarighet i klinisk praksis i enkelte tilfeller kan overstige det som var tilfelle i HERCULES.

*Legemiddelverket godtar måten Sanofi/Ablynx har modellert behandling med kaplasizumab i sitt base case.*

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Klinisk praksis**

De siste tiårene har PEX utgjort hjørnesteinen i behandling av aTTP-episoder. Formålet med PEX er både å bli kvitt sirkulerende ULvWF og autoantistoffer mot ADAMTS13, samt å erstatte ADAMTS13-tapet hos pasienten. Ved mistanke om aTTP-episode anbefales det at PEX iverksettes umiddelbart, ettersom forsinket tid til behandling er assosiert med dårligere prognose. I litteraturen er det noe variasjon i mengden plasma som anbefales administrert, med i hovedsak er mengden om lag 1,0–1,5 plasmavolum daglig (4, 6, 7, 15). Vanligvis vil en begynne å se forbedring av TTP-manifesteringen hos pasienten 2–3 dager etter initiering av PEX. Mangel på forbedring etter 4–7 dager med PEX antyder at pasienten har behandlingsrefraktær sykdom, som medfører dårligere prognose. Det er også variasjon i anbefalt varighet av PEX, hvor noen anbefaler at PEX bør pågå frem til minst to dager etter normalisering av platetall og deretter stoppes brått (4, 15), mens andre anbefaler en gradvis nedtrapping av PEX over 1–2 uker etter normalisering av blodplatetall (6).

Ved siden av PEX får pasientene også immunsupprimerende behandling for å kontrollere den autoimmune anti-ADAMTS13-responsen. Systemiske kortikosteroider (metylprednisolon, prednison, prednisolon) er vanligvis førstevalg. Det er en del variasjon i hvordan kortikosteroider blir benyttet i behandling av aTTP, men metylprednisolon 10 mg/kg/dag i 3 dager eventuelt etterfulgt av 2,5 mg/kg/dag og prednison/prednisolon 1mg/kg/dag virker å være mest utbredt (4, 15, 16). I senere år har også *off label*-behandling med rituksimab fått en mer fremtredende plass i behandling av aTTP, men det er noe uenighet om dette bør tilbys til alle pasienter med aTTP-episode, ved tilbakefall av sykdommen eller kun ved behandlingsrefraktær og/eller alvorlig aTTP-sykdom. Rituksimab administreres typisk som 375 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate hver uke i 4 uker (6, 15, 16). I tillegg får pasientene vanligvis i tillegg støttebehandling med blodplatehemmere (acetylsalisylsyre) og folsyre (4).

Ved spesielt alvorlige eller kronisk tilbakevennende tilfeller av aTTP kan det være aktuelt med kirurgisk fjerning av pasientens milt (splenektomi). Splenektomiens rolle i dagens behandling av aTTP er imidlertid omdiskutert, da det foreligger lite evidens vedrørende effekt og sikkerhet av prosedyren (4).

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

I HERCULES mottok pasientene i begge studiearmene grunnbehandling med PEX og immunsuppresjon, i tillegg til injeksjoner med enten kaplasizumab eller placebo. I henhold til studieprotokollen fikk pasientene daglig PEX, definert som 1,0–1,5 plasmavolum daglig, inntil minst 2 dager etter normalisering av blodplattetall. Immunsuppresjonen bestod av enten prednison eller prednisolon, dosert  $\geq 1$  mg/kg kroppsvikt daglig gjennom hele PEX-perioden og frem til én uke etter avsluttet PEX. Steroidbehandlingen skulle deretter gradvis nedtrappes på utprøvers diskresjon, og skulle fortrinnsvis være helt avsluttet innen 30 dager etter siste PEX. Tillegg av annen immunsuppressiv behandling var tillatt i henhold til klinisk praksis ved hvert studiested. Placebo ble administrert på samme måte som kaplasizumab, dvs. daglig frem til 30 dager etter avsluttet PEX, med mulighet for forlengelse i ytterligere 28 dager utover dette.

I den dobbelblindede studieperioden var gjennomsnittlig antall dager med PEX noe kortere i kaplasizumab-armen sammenlignet med placeboarmen, med en varighet på henholdsvis 5,5 dager og 6,5 dager. Gjennomsnittlig antall plasmaposer per dag i denne perioden var generelt likt mellom studiearmene, med 14,9 og 14,8 poser per dag for henholdsvis placeboarmen og kaplasizumab-armen. Nærmere samtlige pasienter i begge studiearmene fikk immunsuppressiv behandling med glukokortikoider, mens flere pasienter i SoC-armen enn i kaplasizumab-armen fikk tilleggsbehandling med rituksimab (48 % vs. 39 %). 5 % av pasientene i SoC-armen hadde fått utført splenektomi før studiestart, og ytterligere én pasient i denne armen fikk dette utført under studieperioden. I kaplasizumab-armen hadde ingen pasienter gjennomgått splenektomi før studiestart, og tre pasienter fikk dette utført under studieperioden. Ytterligere oppsummering av den immunsuppressive behandlingen pasientene i HERCULES mottok er oppsummert i Tabell 7.

Tabell 7: Immunsupprimerende behandling i HERCULES (10).

Characteristic	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)	Total (N=145)
<b>Immunosuppressive therapy — no. (%)</b>			
Glucocorticoids	69 (96)	71 (97)	140 (97)
Rituximab	28 (39)	35 (48)	63 (43)
Frontline, started by trial day 3	9 (12)	16 (22)	25 (17)
During daily plasma exchange, started after trial day 3	3 (4)	7 (10)	10 (7)
After the period of daily plasma exchange	11 (15)	6 (8)	17 (12)
During daily plasma exchange among patients who had exacerbation	0	1 (1)	1 (1)
After the period of daily plasma exchange among patients who had exacerbation	0	2 (3)	2 (1)
During the follow-up period	5 (7)	3 (4)	8 (6)
Mycophenolate mofetil	6 (8)	0	6 (4)
Hydroxychloroquine	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Bortezomib	2 (3)	0	2 (1)
Cyclophosphamide	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Cyclosporin	1 (1)	1 (1)	2 (1)
<b>Other treatments for TTP — no. (%)</b>			
<b>Splenectomy</b>			
Performed before the start of the trial	0	5 (7)	5 (3)
Performed during the trial	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Immune globulin concentrate infusion	4 (6)	0	4 (3)
Immunoabsorption	1 (1)	0	1 (1)

### Innsendt helseøkonomisk modell

I sitt base case har Sanofi/Ablynx lagt til grunn at forbruk og varighet av PEX ved den initielle aTTP-episoden, samt ved tilbakefall av sykdommen, tilsvarer observerte data fra den dobbelblindede studieperioden i HERCULES. Modelleringen av den immunsuppressive tilleggsbehandlingen er imidlertid basert på publiserte engelske behandlingsretningslinjer fra 2012 (16), samt en studie av effekt og sikkerhet av rituksimab ved behandling av akutt aTTP (17), og antar at alle pasienter i begge modellarmer får intravenøs metylprednisolon 1g/dag i 3 dager, og rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> hver uke i 4 uker og 2 uker for henholdsvis den initielle episoden og ved tilbakefall. Modelleringen av SoC har kun innvirkning på kostnadene i den helseøkonomiske analysen.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener SoC slik det ble benyttet i HERCULES generelt synes å samsvare med publisert litteratur på terapiområdet, selv om det må poengteres at det er noe variasjon knyttet til spesifikke momenter rundt anbefalt bruk av PEX og immunsuppressiv behandling ved aTTP. Det er ikke beskrevet hvordan eventuell tilleggsbehandling med for eksempel antitrombotiske legemidler og folat ble benyttet i

studien, men siden det er PEX og immunsuppresjon som er de viktigste elementene ved behandling av aTTP mener Legemiddelverket dette er av underordnet relevans.

Legemiddelverket har ikke validert måten SoC ble anvendt i HERCULES mot norsk klinisk praksis, og det vil således være en vesentlig grad av usikkerhet rundt overførbarheten til norsk klinisk praksis. Det samme gjelder måten Sanofi/Ablynx har modellert SoC i sin base case. Legemiddelverket har imidlertid utført sensitivitetsanalyser som viser at endringer i variablene knyttet til SoC i den helseøkonomiske modellen i hovedsak har svært liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Dette er en konsekvens av at SoC i hovedsak var ganske likt mellom studiearmene, og at den store kostnadsdriveren i intervensjonsarmen i modellen er selve legemiddelkostnadene knyttet til behandling med kaplasizumab. Endringer i variablene knyttet til SoC bidrar således til at den relative inkrementelle kostnadsforskjellen mellom modell-armene endrer seg svært lite.

*Legemiddelverket godtar måten Sanofi/Ablynx har modellert SoC i begge armer i den helseøkonomiske modellen.*

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære utfallsmålet i HERCULES var tid til normalisering av blodplattetall, definert som plattetall  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ , etterfulgt av avslutning av PEX innen 5 dager. De fire viktigste sekundære utfallsmålene, som var hierarkisk rangert på bakgrunn av klinisk relevans, var følgende:

- Et kompositt av TTP-relatert død, tilbakefall av TTP eller stor tromboembolisk hendelse i løpet av behandlingsperioden (dvs. ekskl. oppfølgingsperioden)
- Tilbakefall av TTP på noe tidspunkt i løpet av studieperioden, inkludert oppfølgingsperioden
- Refraktær TTP, definert som mangel på dobling av blodplattetall etter 4 dager med behandling og LDH-nivåer som forble over øvre grense for normalintervallet
- Tid til normalisering av tre markører for organskade (LDH, troponin og serumkreatinin)

Tilbakefall av aTTP i HERCULES var definert som en ny reduksjon i blodplattetall som nødvendiggjorde gjenoppstart av PEX etter at normalisering av blodplattetall hadde forekommet. Et tilbakefall som oppstod innen 30 dager etter siste PEX ble definert som en eksaserbasjon, mens tilbakefall som oppstod etter dette ble definert som et «relapse». Resultatet fra det primære utfallsmålet, samt de viktigste sekundære utfallsmålene i HERCULES er oppsummert i Tabell 8 under.

Tabell 8: Primære og sekundære effektutfall i HERCULES (10).

Outcome	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)	P Value
<b>Primary outcome</b>			
Time to normalization of platelet count			
25th Percentile (95% CI) — days	1.75 (1.65–1.87)	1.94 (1.70–2.64)	
50th Percentile (95% CI) — days	2.69 (1.89–2.83)	2.88 (2.68–3.56)	
75th Percentile (95% CI) — days	2.95 (2.85–3.81)	4.50 (3.78–7.79)	
Rate ratio for normalization of platelet count, caplacizumab vs. placebo (95% CI)*	1.55 (1.09–2.19)		0.01
<b>Key secondary outcomes</b>			
Composite of TTP-related death, recurrence of TTP, or major thromboembolic event during the double-blind treatment period — no. (%)	9 (12)	36 (49)	<0.001
TTP-related death	0	3 (4)	
Recurrence of TTP: exacerbation†	3 (4)	28 (38)	
Major thromboembolic event	6 (8)	6 (8)	
Recurrence of TTP at any time during the trial — no. (%)†	9 (12)	28 (38)	<0.001
During the double-blind treatment period: exacerbation	3 (4)	28 (38)	
During the follow-up period: relapse‡	6 (8)	0	
Refractory TTP — no. (%)§	0	3 (4)	0.06
Median time to normalization of organ-damage markers (95% CI) — days	2.86 (1.93–3.86)	3.36 (1.88–7.71)	

\* Because an event (time to normalization of the platelet count) in this trial is linked with a positive outcome, “rate ratio” for normalization of the platelet count is used to describe the result instead of the typical “hazard ratio,” with similar interpretation.

† Recurrence was defined as a new decrease in the platelet count after initial normalization of the platelet count, necessitating reinitiation of plasma exchange. According to the consensus terminology,<sup>16</sup> a recurrence within 30 days after the end of daily plasma exchange is considered to be an exacerbation, and a recurrence that occurs more than 30 days after the end of daily plasma exchange is considered to be a relapse.

‡ Four of the six patients who had a relapse during the follow-up period had received the maximum allowed extension of treatment.

§ Refractory TTP was defined as the lack of a doubling of the platelet count after 4 days of treatment and a lactate dehydrogenase level that remained above the upper limit of the normal range.<sup>17</sup>

Observert median tid til normalisering av blodplattetall på bakgrunn av Kaplan-Meier-analyse og stratifisert log-rank test var signifikant kortere i kaplasizumabgruppen sammenlignet med placebogruppen ( $p=0,01$ ). For det sekundære komposittendepunktet var også utfallet signifikant bedre i kaplasizumabgruppen ( $p<0,001$ ), men denne effekten var i all hovedsak drevet av forskjellen i andelen pasienter som opplevde eksaserbasjon. Ytterligere 6 pasienter i kaplasizumab-armen opplevde «relapse» i oppfølgingsperioden (mellom 2 og 10 dager etter avslutning av behandlingsperioden), mot ingen pasienter i placeboarmen. Alle 6 av disse pasientene som opplevde «relapse» hadde ADAMTS13-aktivitet under 10 % ved avslutning av behandlingen med kaplasizumab, som indikerte at de fortsatt hadde vedvarende immunologisk sykdom. I alt døde 3 pasienter i placebogruppen av TTP-relaterte årsaker i løpet av behandlingsperioden, mot ingen pasienter i kaplasizumabgruppen i løpet av samme periode. Det var imidlertid én pasient i kaplasizumabgruppen som døde av TTP-relaterte årsaker i den påfølgende

oppfølgingsperioden i studien, men dette er ikke fanget opp i tabellen over som følge av at definisjonen av endepunktet kun omhandlet dødsfall som forekom i behandlingsperioden. Det var generelt små forskjeller i observerte store tromboemboliske hendelser mellom behandlingsgruppene i studien.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer følgende effektvariabler:

- Sannsynlighet for eksaserbasjon
- Sannsynlighet for død som følge av aTTP
- Sannsynlighet for hjerteinfarkt (ekskl. død)
- Sannsynlighet for hjerneslag (ekskl. død)

Effektestimatene som danner grunnlaget for overgangssannsynlighetene mellom de ulike helsetilstandene i Sanofi/Ablynx sitt base case i den helseøkonomiske modellen er sammensatt av data fra flere ulike kilder. Sanofi/Ablynx hevder at de observerte utfallene i placeboarmen i HERCULES ikke gjenspeiler utfallene som observeres i klinisk praksis, og har derfor erstattet de observerte ratene for andelen pasienter i placeboarmen i studien som opplevde utfallene nevnt over med RWE.

Sannsynligheten for at pasientene i placebo-armen opplever aTTP-relatert død og eksaserbasjon er basert på resultater fra en metaanalyse Sanofi/Ablynx selv har utført. Videre har Sanofi/Ablynx brukt data fra en publisert registerstudie for å modellere sannsynligheten for at pasientene i placeboarmen opplever hjerteinfarkt eller hjerneslag (begge uten dødelig utfall). Sanofi/Ablynx har deretter justert de observerte ratene i kaplasizumab-armen for utfallene aTTP-relatert død (kun behandlingsperioden), hjerteinfarkt og hjerneslag basert på den observerte relative risikoen for disse utfallene mellom armene i HERCULES. Sannsynligheten for at pasientene i kaplasizumab-armen opplever eksaserbasjon er ikke justert etter relativ risiko, og det observerte utfallet fra studien er benyttet direkte inn i modellen. Ettersom Sanofi/Ablynx kun har lagt til grunn hendelsene som forekom i behandlingsperioden i studien har de ikke inkludert det ene dødsfallet som forekom i kaplasizumab-armen. Dette resulterer i at relativ risiko mellom studiearmene for sannsynlighet for død antas å være 0 i deres base case. Observert effekt for utfallene som inngår i den helseøkonomiske modellen fra HERCULES og effektestimatene som inngår i Sanofi/Ablynx sitt base case er oppsummert i Tabell 9. RWE som inngår i Sanofi/Ablynx sitt base case er ytterligere beskrevet og vurdert i appendiks 1.

Tabell 9: Observerte utfall fra HERCULES og effektestimater som inngår i Sanofi/Ablynx sitt base case.

	HERCULES			Used in model		
	SoC	RR	Kaplasizumab + SoC	SoC, from literature sources	RR (from HERCULES)	Kaplasizumab + SoC
aTTP-related death	4.1%	N/A	0%	13.2%	N/A	0%
Proportion of patients with exacerbation	38.4%	0.11	4.2%	36.3%	0.12 (Not RR from HERCULES)	4.2%
Probability of MI during an acute	1.37%	1.03	1.41%	4.39%	1.03	4.52%



aTTP episode (excluding death)						
Probability of stroke during an acute aTTP episode (excluding death)	4.11%	<b>0.69</b>	2.82%	4.44%	<b>0.69</b>	3.06%

Pasientene i modellen som ikke opplever død, hjerteinfarkt eller hjerneslag antas å ha samme dødelighet som den korresponderende alders- og kjønnsfordelingen som den norske normalbefolkningen, basert på livstabeller fra Statistisk Sentralbyrå. Pasientene som opplever hjerteinfarkt eller hjerneslag under den akutte aTTP-episoden i modellen antas å ha økt sannsynlighet for død sammenlignet med den øvrige normalbefolkningen resten av modellens levetid. Sanofi/Ablynx har basert mortalitetsratioen for disse pasientene på data innhentet fra litteraturen, se Tabell 10.

Tabell 10: Standardisert mortalitetsratio for pasienter med hjerneslag og hjerteinfarkt i den helseøkonomiske modellen.

	Standardisert mortalitetsratio	Kilde
Pasienter med kronisk hjerneslag	2,02	SOLVD Investigators, 1992 (18)
Pasienter med kronisk hjerteinfarkt	3,90	Rutten-Jacobs, 2013 (19)

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket stiller seg grunnleggende kritiske til Sanofi/Ablynx sin fremgangsmåte for å modellere effekten av de ulike behandlingene i denne saken. Når det foreligger direkte sammenlignende data fra en dobbelblindet og randomisert fase III-studie, mener Legemiddelverket det skal svært gode grunner til for å erstatte de observerte resultatene fra studien med data fra andre kilder. Sanofi/Ablynx argumenterer med at dette var en relevant fremgangsmåte i denne saken, siden de observerte utfallene i komparatorarmen i studien var bedre enn det som observeres i klinisk praksis for disse pasientene. Under utredningen etterspurte Legemiddelverket ytterligere redegjørelse for hva som kunne være årsaken til den relativt lave mortaliteten som ble observert i komparatorarmen i studien. Sanofi/Ablynx oppga at en mulig forklaring kan ligge i at kliniske studier ofte har en seleksjon av friskere pasienter, for eksempel ved at de mest alvorlige syke pasientene allerede er døde innen de kan randomiseres til studien. I tilfellet HERCULES-studien, kan inklusjonskriteriet knyttet til at pasientene allerede måtte ha gjennomført én PEX før randomisering ha ført til at pasienter som døde mellom sykehusinnleggelse og første PEX ha ført til at de sykeste pasientene ble ekskludert. Sanofi/Ablynx pekte også på studiedesignet i HERCULES, hvor pasienter som opplevde eksaserbasjoner ble flyttet til åpen behandling med kaplasizumab, som en mulig forklaringsmodell.

Legemiddelverket er enig i at dødeligheten blant pasientene i komparatorarmen i HERCULES var noe lavere (4,1 %) enn det som vanligvis er rapportert i litteraturen (~90 %). Legemiddelverket mener imidlertid at Sanofi/Ablynx sine argumenter om at dette kan tilskrives en seleksjon av relativt sett «friskere» pasienter til den kliniske studien også vil medføre at de observerte utfallene i kaplasizumab-armen i studien sannsynligvis er bedre enn det som kan forventes i klinisk praksis. Legemiddelverket kan derfor ikke se at dette skal være et gyldig argument i seg selv for å erstatte de observerte utfallene fra studien med eksterne data. Legemiddelverket er imidlertid enig i at studiedesignet i HERCULES er et viktig

usikkerhetsmoment knyttet til vurdering av den relative effektstørrelsen mellom behandlingene, ettersom pasientene som opplevde eksaserbasjon i begge studiearmene ble byttet til åpen behandling med kaplasizumab + SoC. I alt opplevde 38 % av pasientene i placeboarmen eksaserbasjon i løpet av den dobbelblindete studieperioden, med påfølgende behandling med kaplasizumab. Hvordan utfallene ville blitt for disse pasientene i fravær av behandling med kaplasizumab er derfor ikke kjent, og dette er et sentralt usikkerhetsmoment i den innsendte analysen. Det kan likevel heller ikke utelukkes at denne overkrysningen hadde liten eller ingen påvirkning på utfallene blant pasientene i placeboarmen som opplevde eksaserbasjon. Det eksisterer ikke statistiske metoder for å justere for overkrysning i studier med denne typen design eller utfallsmål.

Legemiddelverket stiller seg også svært kritiske til fremgangsmåten Sanofi/Ablynx har valgt å benytte for å justere observert effekt fra HERCULES med innhentet RWE. For modellering av andel pasienter som får hjerneslag hjerteinfarkt og eksaserbasjon i Sanofi/Ablynx sitt base case forblir den relative effektforskjellen mellom modell-armene svært lik det som ble observert i HERCULES, hovedsakelig som følge av at relativ risiko er benyttet for å samtidig justere på effektestimater for kaplasizumab-armen. Endringen Sanofi/Ablynx har gjort på disse variablene har derfor kun neglisjerbar innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Sannsynlighet for død er imidlertid en svært viktig driver for resultatet av analysen, og ettersom Sanofi/Ablynx har lagt til grunn at ingen pasienter i kaplasizumab-armen døde (dvs. benytter kun data fra selve behandlingsperioden i studien) kan de ikke oppjustere sannsynlighet for død i intervensjonsarmen basert på relativ risiko som for de andre effekt-variablene i modellen siden de antar at relativ risiko for dette utfallsmålet er 0. Så når dødeligheten i placeboarmen oppjusteres slik som er tilfelle i Sanofi/Ablynx sitt base case, forblir sannsynlighet for død i kaplasizumab-armen 0 %. Sanofi/Ablynx har dermed i praksis mer enn tredoblet den absolutte effektforskjellen mellom armene for det viktigste utfallsmålet, forebygging av aTTP-relatert død, sammenlignet med det som ble observert i HERCULES. Legemiddelverket oppfatter dette som en høyst tvilsom fremgangsmåte for modellering av relativ effekt.

Som beskrevet i Appendiks 1, mener Legemiddelverket de innsendte metaanalysene Sanofi/Ablynx har benyttet for å estimere effekten i komparatorarmen ikke er valide og dermed ikke representative for pasienter som behandles med SoC for aTTP-episoder i dag. Legemiddelverket kan ikke se at RWE som Sanofi/Ablynx har benyttet for å modellere relativ effekt i den helseøkonomiske analysen gir noe sikrere estimater enn resultatene som ble observert direkte i HERCULES-studien. Legemiddelverket velger derfor å forkaste effektestimaterne som Sanofi/Ablynx har lagt til grunn i sitt base case, og erstatte dette med observert effekt direkte fra HERCULES. I sitt base case valgte Sanofi/Ablynx å se bort fra den ene pasienten i kaplasizumab-armen i HERCULES som døde av aTTP-relaterte årsaker i løpet av oppfølgingsperioden i studien. Legemiddelverket etterspurte begrunnelsen for dette, og Sanofi/Ablynx oppga at dette var fordi den helseøkonomiske modellen kun tar hensyn til dødsfall som forekom i den dobbelblindete studieperioden, og ikke i oppfølgingsperioden hvor pasientene ikke lenger mottok behandling. Legemiddelverket mener det er bemerkelsesverdig at Sanofi/Ablynx har valgt å utelate dette dødsfallet, da det i aller høyeste grad er relevant å inkludere alle dødsfall som forekom som følge av sykdommen, uavhengig av om det skjedde før eller etter selve behandlingsperioden. Legemiddelverket vil derfor inkludere dette dødsfallet i effektestimater av dødelighet i kaplasizumab-armen i modellen i sin

hovedanalyse, som tilsvarer en sannsynlighet for aTTP-relatert død på 1,39 % i denne modell-armen. Sanofi/Ablynx har i tillegg valgt å se bort fra de 6 pasientene i kaplasizumab-armen i HERCULES som fikk tilbakefall etter at de avsluttet behandling med kaplasizumab i henhold til studieprotokollen (dvs. behandlet inntil maksimal behandlingstid), til tross for at de alle hadde ADAMTS13-aktivitet under 10 %, som indikerer at de fortsatt hadde vedvarende immunologisk sykdom. I godkjent preparatomtale for kaplasizumab er det imidlertid ikke angitt noen maksimal behandlingstid, og det anbefales at behandling skal pågå daglig inntil tegn på bedring av underliggende immunologisk sykdom (f. eks. vedvarende normalisering av ADAMTS13-aktivitetsnivå). Sanofi/Ablynx gjør i så måte en antagelse om at disse 6 pasientene alle ville unngått tilbakefall om behandlingen med kaplasizumab hadde vedvart i henhold til preparatomtalen, og ikke blitt avsluttet i henhold til studieprotokollen. Sanofi/Ablynx har imidlertid ikke inkludert noen ytterligere behandlingstider for disse 6 pasientene og den antatte forlengelsen av behandlingsperioden i forhold til det som var tilfelle i studien. Legemiddelverket stiller seg kritiske til denne fremgangsmåten, og mener det er urimelig å uten videre anta at alle pasientene ville blitt kurert uten at dette skal medføre noen ytterligere legemiddelkostnader. Legemiddelverket mener det mest hensiktsmessige i denne saken er å inkludere disse 6 pasientene i effektestimater av andel pasienter i kaplasizumab-armen i modellen som opplevde eksaserbasjon, fremfor å gjøre kontrafaktiske antagelser om hva som ville vært utfallet for disse pasientene, både mht. hvorvidt de ville opplevd tilbakefall eller ikke samt varighet av en eventuell forlengelse av behandlingsperioden fra det som var tilfelle i HERCULES.

Effektestimaterne som ligger til grunn for Sanofi/Ablynx sitt base case og Legemiddelverkets hovedanalyse er oppsummert i tabellen under.

Tabell 11: Effektestimater lagt til grunn i Sanofi/Ablynx sitt base case og Legemiddelverkets hovedanalyse.

Utfall	Sanofi/Ablynx base case		Legemiddelverkets hovedanalyse	
	SoC	Kaplasizumab + SoC	SoC	Kaplasizumab + SoC
aTTP-relatert død	13,20 %	0,00 %	4,11 %	1,39 %
Eksaserbasjon	36,30 %	4,23 %	38,40 %	12,50 %
Herteinfarkt (eks. død)	4,39 %	4,52 %	1,37 %	1,41 %
Hjerneslag (eks. død)	4,44 %	3,06 %	4,11 %	2,82 %

Som nevnt over erkjenner Legemiddelverket at den observerte andelen pasienter som opplevde aTTP-relatert død i HERCULES synes å være noe lavere enn det som vanligvis rapporteres i litteraturen, og Legemiddelverket kan ikke utelukke at dette til en viss grad er en følge av studiedesignet i HERCULES. I en publisert registerstudie som blant annet undersøkte utfall blant over 8 000 pasienter som var innlagt ved sykehus som følge av TTP i USA i perioden 2007–2012, ble det observert dødelig utfall (uansett årsak) under sykehusoppholdet hos 7,47 % av pasientene (14). Legemiddelverket vil derfor gjøre en

scenarioanalyse hvor dette legges til grunn som sannsynlighet for død i placeboarmen i modellen. I dette scenarioet vil Legemiddelverket samtidig justere sannsynlighet for død i kaplasizumab-armen, basert på relativ risiko mellom modell-armene fra Legemiddelverkets hovedanalyse (RR: 0,34). De øvrige effektvariablene forblir som i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Pasientene i modellen som opplever hjerteinfarkt eller hjerneslag har økt mortalitet sammenlignet med normalbefolkningen resten av modellens løpetid. Legemiddelverket mener dette er en rimelig antagelse, og sensitivitetsanalyser Legemiddelverket har utført viser at de eksakte mortalitetsratene som legges til grunn for disse pasientene i remisjonsstadiet i modellen har kun neglisjerbar innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har derfor ikke funnet det hensiktsmessig å vurdere disse mortalitetsratene inngående, og de kan ikke uten videre legges til grunn som valide i fremtidige metodevurderinger.

Ettersom det kun foreligger data fra et relativt kort tidsperspektiv, mener Legemiddelverket det er noe usikkerhet rundt langtidseffekten av behandling med kaplasizumab – spesielt med tanke på om behandlingen har noen innvirkning på sannsynligheten for at pasientene vil oppleve flere/færre nye aTTP-episoder i fremtiden. I den helseøkonomiske modellen er det ikke tatt høyde for at pasientene kan oppleve flere episoder enn den initielle, med eventuell eksaserbasjon. Hvis en antar at kaplasizumab ikke har noen positiv eller negativ innvirkning på andelen pasienter som opplever ny aTTP-episode i fremtiden, vil dette medføre at fremtidige kostnader i realiteten ville økt noe mer i kaplasizumab-armen enn i placeboarmen, gitt at en noe større andel av pasientene i kaplasizumab-armen overlevde den initielle episoden i modellen. Dette peker i retning av at inkrementell kostnadseffektivitetsratio kan være noe underestimert, men dette er svært usikkert.

### **3.4.2 Bivirkninger**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

I løpet av hele studieperioden i HERCULES opplevde i alt 96 % av pasientene i kaplasizumab-armen og 90 % av pasientene i placeboarmen minst én bivirkning. Alvorlige bivirkninger ble observert hos 16 % og 32 % av pasientene i henholdsvis placebo- og kaplasizumab-armen gjennom hele studieperioden. Bivirkninger som førte til at behandlingen med studielegemidlet ble avsluttet forekom hos 12,3 % av pasientene i placeboarmen, og 7 % av pasientene i kaplasizumab-armen.

Blødningsrelaterte bivirkninger ble observert hos 65 % av pasientene i kaplasizumab-armen og 48 % av pasientene i placeboarmen. De vanligste bivirkningene av denne typen var blødning fra slimhinnen i nese og tannkjøtt, og de fleste hendelsene ble forløst uten behov for intervensjon. Alvorlige blødningshendelser forekom hos 8 pasienter i kaplasizumab-armen og 1 pasient i placeboarmen. Utover blødningshendelsene var bivirkningsprofilen generelt lik mellom de to studiearmene.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen inkluderer utvalgte akutte bivirkninger og kortvarige tromboemboliske hendelser som ble observert blant studiepopulasjonen i HERCULES. Inkluderte bivirkninger med tilhørende frekvens som er lagt til grunn i Sanofi/Ablynx sitt base case er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Inkluderte bivirkninger i den helseøkonomiske modellen, basert på observerte data fra HERCULES.

	SoC	Relative risk	Caplacizumab + SoC
Probability of pulmonary embolism	0,00 %	<i>Not applicable</i>	1,41 %
Probability of deep vein thrombosis	4,11 %	1,03	4,23 %
Rate of PE complications per patient	1,31	0,44	0,57
Rate of treatment related serious bleeding events per patient	0,00	<i>Not applicable</i>	0,13

Den ene pasienten i komparatorarmen i studien som opplevde alvorlig blødningshendelse er ikke inkludert i modelleringen av bivirkninger. Denne hendelsen ble regnet som en hjerneblødning, og er derfor inkludert i modellen under effektestimater av andel pasienter i placebo-armen som opplevde hjerneslag. Sanofi/Ablynx gjør også en antagelse om at raten av komplikasjoner i forbindelse med PEX (f. eks. infeksjoner) er lik ved eksaserbasjon som ved den initiale aTTP-hendelsen. Kun nyttetap er inkludert i modelleringen av bivirkninger (se kapittel 3.4.3). Kostnader forbundet med hendelsene i tabellen over er ikke inkludert, ettersom det ifølge Sanofi/Ablynx ikke vil påløpe noen ekstra ressursbruk som følge av at pasientene allerede er innlagt på sykehus.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket stiller seg kritiske til at det er foretatt en tilsynelatende seleksjon av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen, uten at det er videre begrunnet hvorfor kun de 4 hendelsene listet i Tabell 12 er inkludert. Legemiddelverket stiller seg også kritiske til at det ikke er inkludert kostnader forbundet med de ovennevnte bivirkningene i modellen. Sanofi/Ablynx argumenterer for at kostnadene allerede er fanget opp i kostnadene knyttet til at pasientene er innlagt på sykehus. Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at eksempelvis behandling av alvorlige blødningshendelser ikke medfører noen økt ressursbruk for sykehuset. I HERCULES måtte for eksempel at 1 av pasientene med alvorlig blødning i neseslimhinnen ha behandling med von Willebrandfaktor-konsentrat for å forløse hendelsen (10). Legemiddelverket mener likevel at det er sannsynlig at eventuell mer omfattende inkludering av bivirkninger (inkludert kostnader forbundet med disse) ville hatt svært liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen som følge av at resultatet i all hovedsak er drevet av legemiddelkostnaden forbundet med kaplasizumab og forskjellen i dødelighet mellom modellarmene. Legemiddelverket godtar måten bivirkninger er inkludert i modellen i Sanofi/Ablynx sitt base case, men påpeker at dette øker i en viss grad usikkerhetsnivået i resultatene i den helseøkonomiske analysen.

### 3.4.3 Helsenyttel/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

I HERCULES studien ble det ikke samlet inn data på helserelatert livskvalitet (HrQoL). Det ble derfor utført et systematisk litteratursøk for å identifisere studier som rapporterte data på HrQoL for pasienter med aTTP. Det ble identifisert 2 studier som kunne være aktuelle, men disse ble vurdert av Sanofi/Ablynx til ikke å kunne benyttes i den helseøkonomiske modellen på grunn av få inkluderte pasienter, forskjell i pasientpopulasjon og at studiene ikke inkluderte akutte episoder av aTTP. På bakgrunn av dette har Sanofi/Ablynx basert nyttevekter som benyttes i den helseøkonomiske modellen på data fra litteraturen hentet fra andre sykdomsgrupper. Kildene som benyttes er ikke valgt ut på bakgrunn av systematiske litteratursøk, men i stor grad på utredninger gjort av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Sanofi/Ablynx har gjort en forholdsvis komplisert tilnærming for å estimere nyttevekter som brukes i modellen. Nytttevektene er hentet fra flere ulike kilder fra ulike sykdomsområder. En detaljert fremstilling av tilnærmingen er hentet fra innsendt dokumentasjon fra Sanofi/Ablynx, og presentert i appendiks 2.

#### Legemiddelverkets vurdering

Det foreligger ikke data på HrQoL for den aktuelle pasientgruppen. Det er derfor stor usikkerhet om nyttevektene som benyttes i modellen er relevante. Tilnærmingen med bruk av «multipliers» til å beregne nyttevekter gir meget lave nyttevekter. Eksempelvis er nyttevektene for ikke-dødelig akutt hjerteinfarkter estimert til 0,31. Legemiddelverket er skeptisk til bruken av «multipliers» som er basert på en vurdering av clinical guideline 181 fra NICE med til dels gamle studier som strekker seg tilbake til 1993. Flere «påfølgende multipliers» gir lave nytteverdier og Legemiddelverket er meget usikre på om nyttevektene reflekterer HrQoL for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket utførte derfor flere sensitivitetsanalyser der nyttevektene i modellen ble endret. På grunn av forholdsvis små effektforskjeller mellom behandling med kaplasizumab og komparator, gjorde ingen plausible endringer i nyttevekter betydelige utslag på resultatene av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har derfor ikke etterspurt eller forsøkt å identifisere andre relevante nytteverdier, men godtatt at de innsendte nyttevektene brukes i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har imidlertid ikke validert at nyttevektene som benyttes i modellen er representative for pasienter med aTTP.

*Legemiddelverket legger til grunn nyttevektene som anvendes i modellen.*

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes kaplasizumab i kombinasjon med standardbehandling med standardbehandling alene. Standardbehandling (SoC) består av plasmautskiftning og immunsuppresjon. Den helseøkonomiske analysen beregner merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og merkostnad per vunnet leveår (LY).

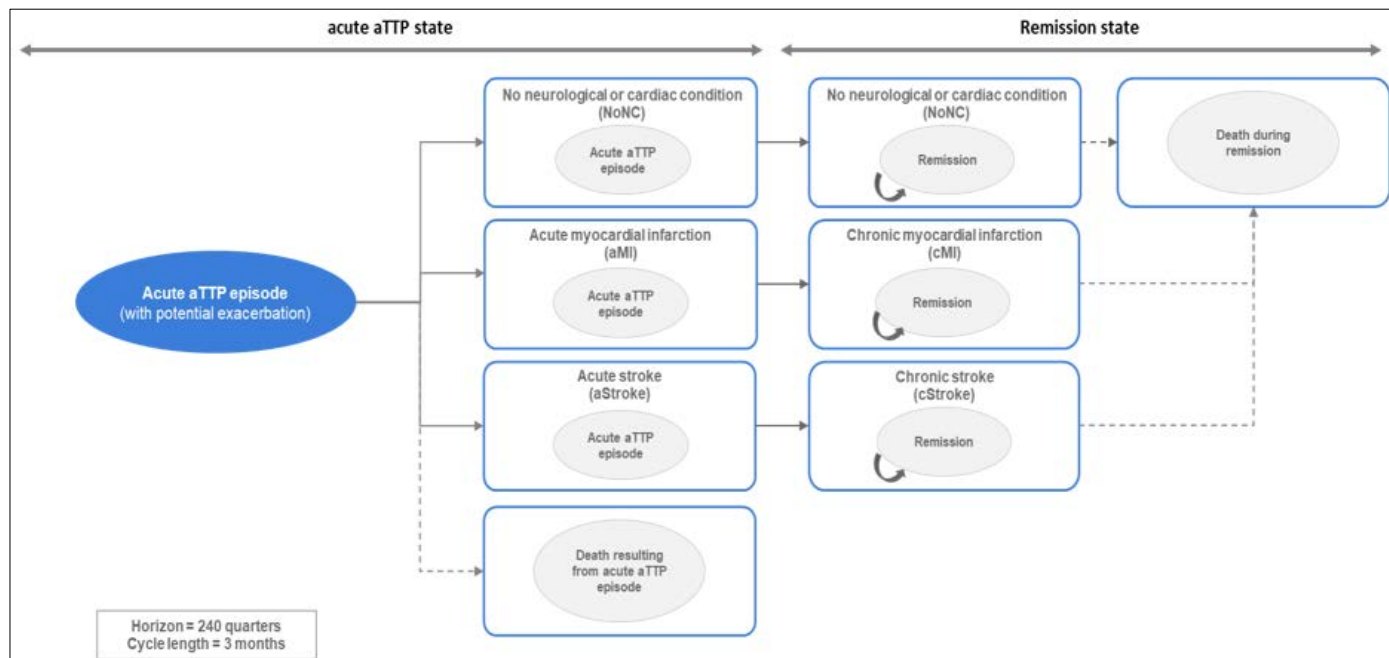
### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er en markov kohort modell som følger en kohort av pasienter gjennom 7 mulige helsestadier. Følgende 7 helsestadier er inkludert i modellen:

1. Acute aTTP episode – NoNC
2. Acute aTTP episode – aMI
3. Acute aTTP episode – aStroke
4. aTTP remission – NoNC
5. aTTP remission – cMI
6. aTTP remission – cStroke
7. Death (death during acute aTTP episode + death during remission)

Pasientene starter med en akutt episode med aTTP som kan resultere i hjerteinfarkt (aMI), slag (aStroke), ingen hendelse (NoNC) eller død (Death during acute aTTP episode). Etter akutt sykdomsforløp går pasientene over i en fase med remisjon (aTTP remission), der pasientene går over til et helsestadium betinget av hendelsene som skjedde i den akutte fasen. Mulige overganger mellom de ulike helsestadiene i modellen er representert med piler som vist i Figur 2. Alle hendelser antas å inntreffe i løpet av de første 3 månedene etter akutt aTTP. Sykluslengde i modellen er derfor satt til 3 måneder. For alle påfølgende sykluser i modellen blir pasientene værende i helsestadiet de havner i etter akutt aTTP, bortsett fra muligheten for å dø av andre årsaker. Modellen tar ikke hensyn til eventuelle tilbakefall av aTTP utover det som ble observert i studieperioden i HERCULES.



Figur 2: Modellstruktur.

### Legemiddelverkets vurdering

Markov modeller er blant de mest anvendte modelltyper innen helseøkonomiske evalueringer. Sanofi/Ablynx har utviklet en ny Markov modell tilpasset behandling med kaplasizumab for aTTP. Modellen er åpen og transparent i den forstand at Legemiddelverket har mulighet for å endre parametre i modellen, og gjøre egne analyser. Modellen ble validert av to internasjonale kliniske eksperter for å sikre at modellstruktur og kliniske forutsetninger i modellen reflekterte hvordan pasienter med aTTP behandles i klinisk praksis. Modellen ble av disse vurdert å være representativ for behandling av aTTP i England. Legemiddelverket antar derfor at modellen også er representativ i en norsk setting. Intern validitet i modellen ble undersøkt og godkjent av et eksternt firma, Evidera Inc. Ekstern validitet av modellresultater mot norske forhold er ikke undersøkt. Modellen tar ikke hensyn til eventuelle tilbakefall av aTTP hos pasientene utover eksaserbasjoner. Hvordan dette eventuelt vil påvirke kostnadseffektiviteten av kaplasizumab er imidlertid usikkert.

*Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.*



#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Den helseøkonomiske analysen er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Analysen har en tidshorison på 60 år (definert som et livstidsperspektiv). Kostnader og helsenytte er diskontert med en årlig diskonteringsrate på 4 %.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Analysen er utført i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (20). Føringer fra Finansdepartementet tilsier imidlertid at det bør legges til grunn en lavere diskonteringsrate ved lange tidshorisoner (21). På bakgrunn av dette har Legemiddelverket justert diskonteringsraten i modellen til 3 % fra år 40 til 60 i modellen.

*Legemiddelverket godtar analyseperspektivet, men har endret diskonteringsrate fra år 40 til år 60 i modellen.*

#### **4.1.2 Kostnader (input data)**

Kostnader som er inkludert i den helseøkonomiske analysen inkluderer legemiddelkostnader, kostnader relatert til plasmautskiftning, kostnader ved oppfølging og monitorering av pasienter samt indirekte kostnader forbundet med tidsbruk ved behandling. Antatte enhetskostnader og ressursbruk som benyttes i modellen er vist i Tabell 13 og Tabell 14. Anvendte kilder som ligger til grunn for kostnadsberegningene er hovedsakelig studiedata fra HERCULES, innspill fra kliniske eksperter, Legemiddelverkets prisliste og regelverk for innsatsstyrt finansiering (ISF). Enkelte kostnadsanslag er hentet fra svenske kilder og antatt å være representative for norsk klinisk praksis.

Tabell 13: Enhetskostnader i modellen (Kilde: Sanofi/Ablynx)

Items	Unit	Unit Cost (NOK)
Caplacizumab	Per vial	45 247
Hospitalisation (ICU and general ward)	Per day	15 387
PEX procedure	Per day	4 169
Plasma bag	Bag (250ml)	1 467
ADAMTS13 assay	Test	1 759
Haematology specialist	Out-patient visit	1 954
Immunosuppression (1 g Solu-Medrol)	Treatment	276
<u>Rituximab:</u> 100mg/10ml concentrate solution for infusion vials	Solution required per vial	2 105
<u>Rituximab:</u> 500mg/50ml concentrate for solution for infusion vials	Treatment	10 510
<u>Delivery of rituximab:</u> Hospital outpatient appointment	Appointment	1 954
MI (myocardial infarction)	Acute condition (first cycle)	27 785
	Ongoing cost chronic condition (per cycle, except the first)	4 714
Stroke	Acute condition (first cycle)	31 290
	Ongoing cost chronic condition (per cycle, except the first)	9 730
Cost of use of time	Average salary per hour after tax	240

Tabell 14: Antatt ressursbruk i den helseøkonomiske analysen (Kilde: Sanofi/Ablynx)

Item	Unit	Value - SoC	Value - Caplacizumab + SoC	Reference	Expected Norwegian clinical practice SoC (used in scenario analysis)
Duration of caplacizumab	Days	N/A	37.2 <u>Exacerbations:</u> 37.8	HERCULES TLF Table 16.2.2.10	-
Hospitalisation (ICU)	ICU days (mean)	0	0	Clinical opinion	No ICU in Norway according to a majority of experts. In some cases ICU (Bergen)
Hospitalisation (general ward)	Ward days (mean) (SE)	2.7 + 8.1 = 10.8 (ICU + ward days) <u>Exacerbations</u> ∴ 2.5 + 8.4 = 10.9	1.3 + 8.2 = 9.5 (ICU + ward days) <u>Exacerbations:</u> 1.3 + 8.2 = 9.5	General ward: Post-hoc analysis Table 5.3.3 ICU: Post-hoc analysis Table 14.2.1.6.4.1	See hospitalisation (ICU) above
Days with plasma exchange	Procedures (mean) (SE)	6.5 (0.45)	5.5 (0.48)	CSR TLF Table 14.2.1.5.2	About to 6-14 (Oslo)
Bags used during plasma exchange period (250ml)	Plasma bags (mean)	14.9	14.8	CSR TLF Table 14.2.1.5.3	In Trondheim=12+8*(6.5-1) = 56 Average per day=56/6.5 = 8.62 In Bergen about 98 bags (in line with 14.9).
Days with plasma exchange after initial procedures	Procedures (mean)	0.1	0.1	Post-hoc analysis Table 14.2.1.5.2.1.1	-
Bags used after initial plasma exchange period (250ml)	Plasma bags (mean)	19.4	19.9	Post-hoc analysis Table 14.2.1.5.3.1.1	-
ADAMTS13 assay (4 times during aTTP episode)	Tests	4.0	4.0	Patients are re-tested 4 times during the episode. For 2 tests the patient is likely to be discharged from hospital, so requiring 2 specialist out-patient visits.	2.0

Haematology specialist	Out-patient visits	2.0	2.0	Patients are re-tested 4 times during the episode. For 2 tests the patient is likely to be discharged from hospital, so requiring 2 specialist out-patient visits.	2-4
Immunosuppression	Treatments	3.0	3.0	Scully et al. 2012	-
Rituximab in hospital**	Treatments	2.0	2.0	Scully et al. 2011	-
Rituximab (outpatient)***	Treatments	2.0	2.0	Scully et al. 2011	-

\*1g per day of immunosuppression for three days following an aTTP event

\*\* Rituximab in hospital includes: three 100mg concentrate for solution for infusion vials (average of rixathon and Mabthera) + one 500 mg concentration for solution for infusion (average of rixathon and Mabthera)

\*\*\* Patients experiencing an acute aTTP event received one rituximab treatment per week, for four weeks. Given that patients spend part of this period in hospital due to their aTTP event, it is assumed that 2 rituximab doses are administered during their hospital stay, and 2 doses during out-patient follow-up (in the absence of an exacerbation).

### Legemiddelverkets vurdering

Det er vanskelig for Legemiddelverket å vurdere om de antatte kostnadsanslagene som benyttes i modellen er representative for norsk klinisk praksis, da det ikke har vært mulig å få bistand fra norske klinikere i denne metodevurderingen. Legemiddelverket er imidlertid skeptiske til beregningene av sykehuskostnader i modellen. DRG koden (DRG 397 Koagulasjonsforstyrrelser) som ligger til grunn for sykehuskostandene tilsier en kostnad per sykehusopphold på 46 164 NOK basert på ISF fra 2018. Sanofi/Ablynx har imidlertid justert dette til at sykehuskostnader forbundet med behandling med kaplasizumab og standardbehandling er på henholdsvis 146 186 NOK og 166 190 NOK. Bakgrunnen for dette er at Sanofi/Ablynx har estimert at gjennomsnittlig liggetid forbundet med DRG 397 er på 3 dager, noe som gir en kostnad per dag på 15 387 NOK. Utrekningen er ikke basert på kliniske vurderinger, men på en antatt gamma fordeling av liggetid med 11 dager som øvre grense for liggetid (basert på trimpunktet for DRG 397). Deretter har man multiplisert denne kostnaden med gjennomsnittlig liggetid fra HERCULES som var på 9,5 og 10,8 dager for henholdsvis kaplasizumab og standardbehandling. Legemiddelverket har i tidligere metodevurderinger benyttet trimpunkt som anslag på gjennomsnittlig liggetid, og dermed beregnet kostnad per dag ved aktuelle DRG koder ved å dividere kostnadsanslaget for sykehusoppholdet med trimpunktet. Av hensyn til konsistens har Legemiddelverket benyttet samme metode i denne metodevurderingen. Dette endrer kostnad per sykehusdøgn i modellen til 4 197 NOK<sup>4</sup>, og

<sup>4</sup> 43 428 \* 1,063 / 11 = 4196,72

gir en kostnad per sykehusinnleggelse for kaplasizumab og standardbehandling på henholdsvis 39 872 NOK og 45 328 NOK.

Endringer i de andre kostnadsanslagene som er inkludert i modellen, bortsett fra legemiddelpris for kaplasizumab, påvirker resultatene i den helseøkonomiske analysen i liten grad. Legemiddelverket har derfor akseptert kostnadsanslagene i denne metodevurderingen, uten å gjøre grundige vurderinger. Kostnadsanslagene er derimot ikke validert, og kan derfor ikke nødvendigvis benyttes som relevante kilder i fremtidige metodevurderinger.

Sanofi/Ablynx har ikke inkludert kostnader relatert til eventuelle bivirkninger ved behandling. Legemiddelverket mener dette burde vært inkludert og at dette er en svakhet i modellen, men at det sannsynligvis ikke vil påvirke resultatene i særlig grad.

*Legemiddelverket har endret kostnad per liggedøgn på sykehus i modellen.*

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra basecase analysen til Sanofi/Ablynx er vist i tabellen under. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva.

*Tabell 15: Resultat av Sanofi/Ablynx sitt base case. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (Maks AUP). Per pasient, diskonterte tall.*

	Kaplasizumab	SoC	Differanse
Totale kostnader	2 442 364	860 932	1 581 431
Totale QALYs	14,9	12,8	2,1
Totale leveår	18,9	16,3	2,6
Merkostnad per vunnet QALY		764 419	
Merkostnad per vunnet leveår		628 851	

### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Endringer i forutsetninger som er gjort i forhold til Sanofi/Ablynx basecase analyse er vist i Tabell 16. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker kostnad per QALY (ICER). Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i Tabell 17 med gjennomsnittsalder for pasientgruppen basert på studiedata fra HERCULES (46 år) og legemiddelpriser basert på maksimal AUP eks mva.

Tabell 16: Endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignet med basecase analysen til Sanofi/Ablynx.

Forutsetning	Sanofi/Ablynx basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i ICER
Diskonteringsrate	4 % per år i hele tidsperspektivet.	4 % per år fra år 0 til år 40, deretter 3 % per år til år 60.	Kap. 4.1.1	- ca. 16 000
Kostnad per liggedøgn	15 387 NOK	4 197 NOK	Kap. 4.1.2	+ ca. 26 000
Endret risiko for hjerteinfarkt	Kaplasizumab: 4,52 % SoC: 4,39 %	Kaplasizumab: 1,41 % SoC: 1,37 %	Kap. 3.4.1	- ca. 1 000
Endret risiko for hjerneslag	Kaplasizumab: 3,06 % SoC: 4,44 %	Kaplasizumab: 2,82 % SoC: 4,11 %	Kap. 3.4.1	+ ca. 3 000
Endret risiko for eksaserbasjon	Kaplasizumab: 4,2 % SoC: 36,3 %	Kaplasizumab: 12,5 % SoC: 38,4 %	Kap. 3.4.1	+ ca. 77 000
Endret risiko for aTTP-relatert dødelighet	Kaplasizumab: 0 % SoC: 13,2 %	Kaplasizumab: 1,39 % SoC: 4,11 %	Kap. 3.4.1	+ ca. 2 320 000

Tabell 17: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). Per pasient, diskonterte tall. Maks AUP, eks mva.

	Kaplasizumab	SoC	Differanse
Totale kostnader	2 522 639	738 489	1 784 149
Totale QALYs	15,30	14,79	0,52
Merkostnad per vunnet QALY	3 445 796		

Som tidligere beskrevet har Legemiddelverket ikke fått innspill fra klinikere i denne metodevurderingen. Det er derfor vanskelig å vurdere om alder i HERCULES studien er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har derfor valgt å også presentere kostnad per QALY som et intervall der gjennomsnittsalder for pasientene antas å ligge mellom 40 og 50 år. Dette gir følgende resultater:

Merkostnad per vunnet QALY ved startalder 40 år: 3 171 254

Merkostnad per vunnet QALY ved startalder 50 år: 3 653 730

Merkostnad per vunnet QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse antas derfor å ligge i et intervall på mellom ca. 3 170 000 – ca. 3 650 000 NOK per QALY.

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

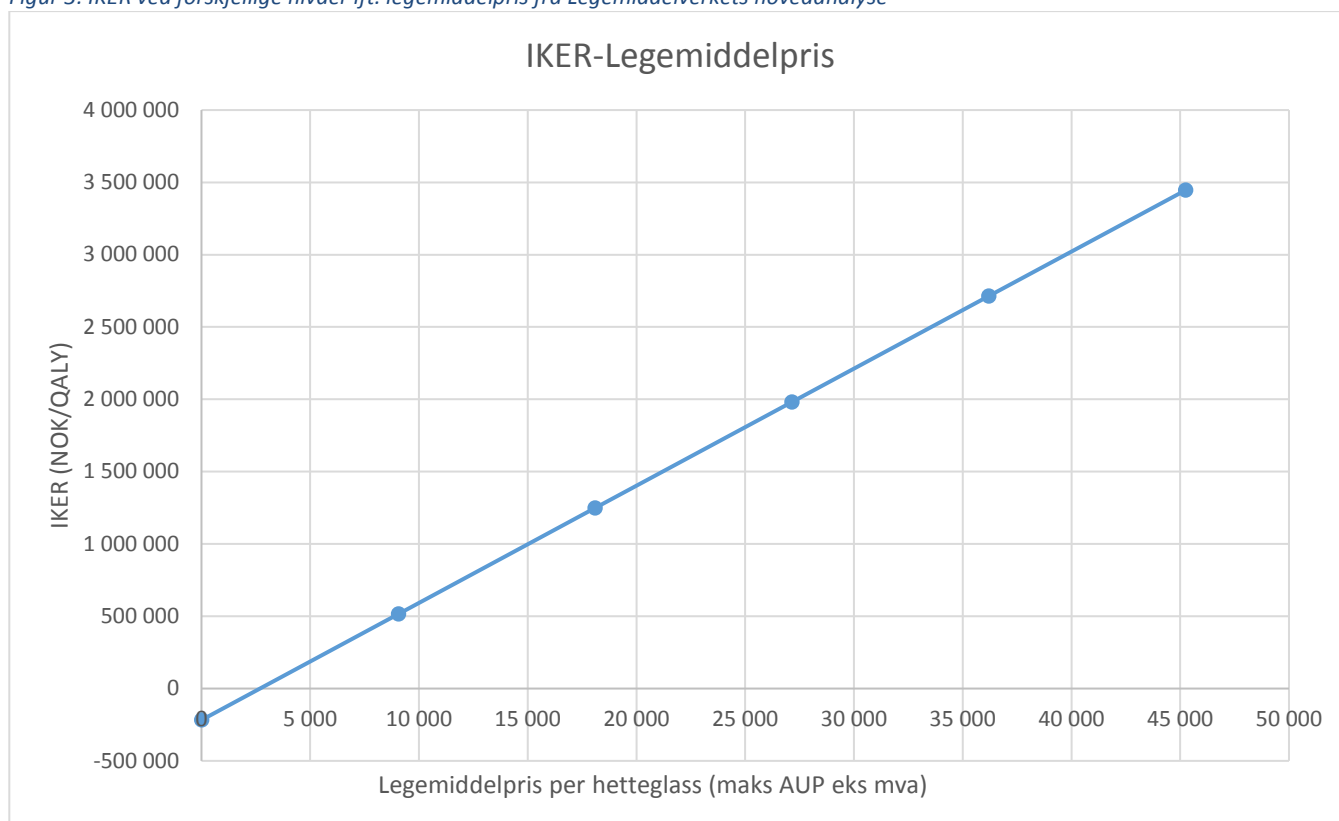
Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for kaplasizumab
- Sannsynlighet for aTTP-relatert dødelighet
- Startalder i modellen

**Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:**

IKER ved ulike prisnivåer per hetteglass for kaplasizumab er vist i Figur 3. Kurven er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse med en gjennomsnittsalder for pasientgruppen på 46 år.

Figur 3: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets hovedanalyse

**Kostnad per QALY ved aTTP-relatert dødelighet basert på registerstudien til Goel et al. (22):**

Som beskrevet i kapittel 3.4.1 erkjenner Legemiddelverket at den observerte andelen pasienter som opplevde aTTP-relatert død i HERCULES synes å være noe lavere enn det som vanligvis rapporteres i litteraturen. Legemiddelverket har derfor gjort en scenarioanalyse hvor sannsynlighet for død i SoC armen i modellen er basert på data fra Goel et al., og sannsynlighet for død i kaplasizumab-armen er basert på relativ risiko mellom modell-armene fra legemiddelverkets hovedanalyse (RR: 0,34). Dette gir en sannsynlighet for aTTP-relatert dødelighet i SoC armen på 7,47 % og 2,54 % i kaplasizumab armen<sup>5</sup>. Øvrige parametere i modellen er uendret.

<sup>5</sup> Tilsvarende sannsynlighet for aTTP-relatert dødelighet i Legemiddelverkets hovedanalyse var på 1,39 % og 4,11 % for henholdsvis kaplasizumab og SoC.

Dette scenariet gir en merkostnad per vunnet QALY på ca. 2 085 000 NOK/QALY.

**Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio**

I hovedanalysen er ICER for kaplisizumab + SoC sammenlignet med SoC alene antatt å ligge mellom ca. 3 170 000 NOK/QALY og 3 650 000 NOK/QALY når gjennomsnittsalderen for den relevante pasientpopulasjonen ligger i aldersspennet 40-50 år, og legemiddelpriser er basert på maks AUP eks mva.



## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 4: Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kaplasizumab (Cablivi®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 13 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

En eventuell innføring av kaplasizumab vil kunne medføre besparelser for spesialisthelsetjenesten i form av lavere forbruk av blodposer. Basert på Sanofi/Ablynx beregninger vil denne besparelsen være i størrelsesorden ca. 500 000 NOK.

## 6 OPPSUMMERING

---

Kaplasizumab er et nytt legemiddel til behandling av voksne som opplever en episode av aTTP, i kombinasjon med SoC bestående av PEX og immunsuppresjon. aTTP er en svært sjelden, potensielt livstruende sykdom som primært rammer kvinner i 40-årene. aTTP er en tilstand som kjennetegnes av lavt innhold av blodplater i blodet (trombocytopeni), lav blodprosent (anemi) som følge av ødeleggelse av de røde blodlegemene (hemolyse) og utbredte små blodpropper (trombose) som inneholder mye blodplater (5). Dette kan hindre blodtilførsel til organer i kroppen, og symptomene pasienten opplever vil avhenge av hvilke organer som er angrepet av blodproppene. Organdysfunksjon kan oppstå blant annet i hjerne, hjerte og nyre, og kan resultere i akutte tromboemboliske hendelser (hjerneslag, hjerteinfarkt, venetrombose) og tidlig død. I fravær av adekvat behandling med PEX og immunsuppresjon anslås det at aTTP-episoder er dødelig i om lag 90 % av tilfellene, men etter at PEX ble etablert som standardbehandling for disse pasientene er dødeligheten redusert til nærmere 10 % (7, 12). Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap for pasienter som opplever en aTTP-episode som i dag behandles med PEX og immunsuppresjon til mellom ca. 1,5 og 2,0 kvalitetsjusterte leveår.

Den innsendte helseøkonomiske analysen er i stor grad basert på den dobbelblindede, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studien HERCULES, hvor behandling med kaplasizumab + SoC ble sammenlignet med behandling med SoC alene. I studien ble det demonstrert at tillegg av kaplasizumab til SoC resulterte i en statistisk signifikant kortere tid til normalisering av blodplatetall sammenlignet med SoC alene ( $p=0,01$ ). Det ble også demonstrert statistisk signifikant bedre utfall i et komposittpunkt bestående av aTTP-relatert død, tilbakefall av aTTP eller stor tromboembolisk hendelse ( $p<0,001$ ), men dette resultatet var i all hovedsak drevet av at det var en betydelig lavere andel pasienter i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen som opplevde eksaserbasjon, definert som tilbakefall av behandlingskrevende aTTP innen 30 dager etter avslutning av PEX. HERCULES hadde et studiedesign som gjør det utfordrende å estimere den relative effektgevinsten ved behandling med kaplasizumab sammenlignet med SoC alene, ettersom alle pasienter i begge studiearmene som opplevde i eksaserbasjon ble byttet til åpen behandling med kaplasizumab + SoC. Hvilken innvirkning, om noen, dette har hatt for resultatene fra studien er ukjent, men det kan ikke utelukkes at dette har bidratt til at utfallene som ble observert i komparatorarmen i studien er bedre enn det som vanligvis rapporteres i litteraturen. I sitt base case har Sanofi/Ablynx valgt å erstatte de observerte resultatene fra placeboarmen i HERCULES med RWE de selv har innhentet, og samtidig justere resultatene i kaplasizumab-armen basert på observert relativ risiko mellom studiearmene. Blant effektvariablene i den helseøkonomiske modellen er det for alle formål kun sannsynligheten for aTTP-relatert død som er av vesentlig betydning for resultatet av analysen. For denne variabelen har Sanofi/Ablynx mer enn tredoblet den absolutte effektforskjellen mellom behandlingene fra det som ble observert i HERCULES, noe Legemiddelverket finner høyst betenkelig. Legemiddelverket har valgt å bruke kun de observerte utfallene fra begge studiearmene i HERCULES i sin hovedanalyse, inkludert hendelsene som forekom i intervensjonsarmen i studien som Sanofi/Ablynx har valgt å utelate i sitt base case, dvs. tilbakefall av aTTP og dødsfall som forekom etter selve behandlingsperioden i studien.

Legemiddelverket er imidlertid enige med Sanofi/Ablynx i at de observerte utfallene i komparatorarmen i HERCULES synes å være betydelig bedre enn det som vanligvis rapporteres i litteraturen, spesielt mht. andelen pasienter som døde som følge av aTTP. Legemiddelverket kan ikke utelukke at dette i hvert fall til dels kan tilskrives studiedesignet i HERCULES, men det er betydelig usikkerhet knyttet til dette. Legemiddelverket har derfor også gjort en scenarioanalyse, hvor dødeligheten i komparatorarmen er basert på en studie som blant annet kartla dødelighet ved over 8 000 sykehusinnleggelser som følge av TTP i USA. Legemiddelverket har samtidig justert dødeligheten i intervensjonsarmen i modellen etter relativ risiko for dette utfallet fra HERCULES. Dette scenarioet resulterer i en vesentlig lavere inkrementell kostnadseffektivitetsratio enn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket kan ikke utelukke at dette scenarioet gir et mer representativt bilde av den reelle relative effektforskjellen mellom behandlingene, men Legemiddelverket erkjenner at dette er en svært usikker antagelse.

Behandling med kaplasizumab kan potensielt bidra til noe innsparing på sykehusenes budsjetter som følge av redusert behov for PEX og kortere liggetid på sykehus. Men som følge av prisen på kaplasizumab blir likevel den totale kostnadsforskjellen mellom behandlingene av en betydelig størrelse. Med en estimert pasientpopulasjon på 6 pasienter per år, resulterer dette i årlige estimerte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca. 13 millioner NOK (inkl. mva.) i år fem. Eventuelle årlige besparelser relatert til redusert behov for PEX er estimert til ca. 500 000 NOK.

Legemiddelverket vurderer at det er en betydelig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har ikke hatt tilgang på norske kliniske eksperter i denne metodevurderingen, og det er derfor utfordrende å blant annet validere modelleringen av SoC og andre kostnader som inngår i modellen, og å vurdere i hvilken grad pasientpopulasjonen i HERCULES er representative for den aktuelle norske pasientpopulasjonen. Ytterligere usikkerhet kommer som følge av at nyttevektene som inngår i modellen ikke er hentet direkte fra studiepopulasjonen, men er basert på data fra litteraturen hentet fra andre sykdomsgrupper. Sensitivitetsanalyser Legemiddelverket har utført viser imidlertid at resultatet av analysen i vesentlig grad er drevet av den relative effektgevinsten mht. forebygging av aTTP-relatert død, og selv små justeringer i denne variabelen gir betydelige utslag på resultatet. Legemiddelverket har valgt å benytte de observerte utfallene fra HERCULES for å modellere dette utfallet, men selv dette er heftet med en vesentlig grad av usikkerhet.

Statens legemiddelverk, 18-12-2019

Elisabeth Bryn  
Enhetsleder

Kristian Samdal  
Morten Søndena  
Ida Kommandantvold  
Saksutredere

## REFERANSER

---

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Cablivi 2018 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_no.pdf)].
2. Oslo universitetssykehus - Avdeling for blodsykdommer. Trombotisk trombocytopenia purpura - behandling [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandler/trombotisk-trombocytopenia-purpura-ttp-behandling>].
3. Krogh AS, Waage A, Quist-Paulsen P. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Tidsskr Nor Laegeforen. 2016;136(17):1452-7.
4. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. J Blood Med. 2014;5:15-23.
5. Norsk Helseinformatikk. Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) 2018 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/blod/blodningssykdommer/trombotisk-trombocytopenisk-purpura/?page=1>].
6. Mariotte E, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: from diagnosis to therapy. Curr Opin Crit Care. 2015;21(6):593-601.
7. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;129(21):2836-46.
8. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2016;374(6):511-22.
9. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knobl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2017;15(7):1448-52.
10. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019;380(4):335-46.
11. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Cablivi. 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
12. James N George M, Adam Cuker, MD, MS. Acquired TTP: Clinical manifestations and dagnosis. UpToDate. 2019.
13. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2010;151(5):488-94.
14. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AA. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. Transfusion. 2016;56(6):1451-8.
15. James N George M, Adam Cuker, MD, MS. Acquired TTP: Initial treatment. UoToDate. 2019.

16. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-35.
17. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118(7):1746-53.
18. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
19. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA.* 2013;309(11):1136-44.
20. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
21. Det kongelige finansdepartementet. Rundskriv R-109/14 - Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser mv. 2014 [Available from: [https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r\\_109\\_2014.pdf](https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf)].
22. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AA. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion.* 2016.
23. Anie KA, Grocott H, White L, Dzingina M, Rogers G, Cho G. Patient self-assessment of hospital pain, mood and health-related quality of life in adults with sickle cell disease. *BMJ Open.* 2012;2(4).
24. NICE. NICE TA327. Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta327>].
25. NICE. NICE TA 420. Ticagrelor for preventing atherothrombotic events after myocardial infarction [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta420>].
26. NICE. CG181 Lipid modification - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2014.

## APPENDIKS 1: SYSTEMATISK LITTERATURSØK OG «REAL WORLD EVIDENCE»

Basert på kommunikasjon med kliniske eksperter hevder Sanofi/Ablynx at hendelsesratene som ble observert blant pasientene i SoC-armen i HERCULES ikke reflekterer det som observeres i vanlig klinisk praksis. Sanofi/Ablynx har derfor utført et systematisk litteratursøk for å innhente «Real World Evidence» (RWE) som kan brukes til å konstruere en metaanalyse som estimerer dødelighet og rater for ulike hendelser (eksaserbasjoner, hjerteinfarkt og hjerneslag) under akutte aTTP-episoder for pasienter som behandles med SoC i den helseøkonomiske modellen.

### SYSTEMATISK LITTERATURSØK

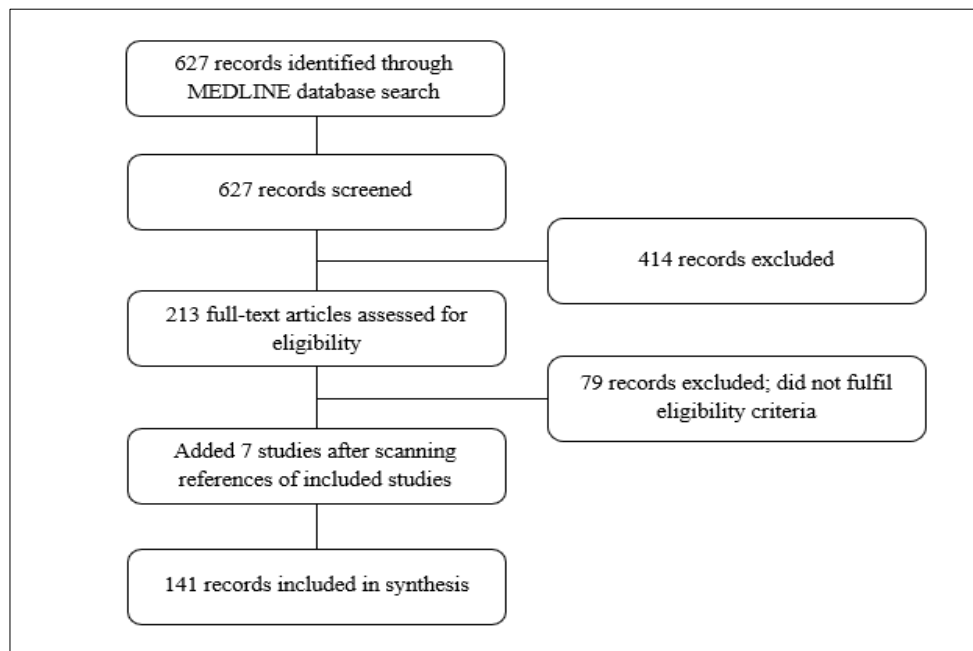
Det systematiske litteratursøket ble utført 16. mars 2017. Litteratursøket ble utført i henhold til retningslinjer fra PRISMA. Metodologien for litteratursøket er vist i tabellen under.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier i det systematiske litteratursøket	
Studietyper	Prospektive og retrospektive studier, kasuistikker med flere pasienter, kliniske studier. Enkeltkasuistikker og litteraturgjennomganger ble ekskludert.
Språk	Kun artikler med engelsk eller nederlandsk språk ble inkludert.
Populasjon	Pasienter rammet av ett eller flere episoder med akutt TTP, både voksne og barn. Pasienter med aTTP måtte være tilstedeværende i studiekohorten. Studier av pasienter med hemolytisk uremisk syndrom og trombotisk mikroangiopati, samt kohorter basert på transplantasjon-, legemiddel- eller HIV-indusert akutt TTP ble ekskludert.
Behandling	Pasienter med aTTP som ble behandlet med plasmautskiftning, og pasienter med cTTP behandlet med plasmainfusjon ble inkludert. I kliniske studier av nye legemidler ble kun komparator-/placebo-armen inkludert.
Utfall	Prevalens og tid av dødelighet, eksaserbasjoner, tilbakefall, hjerneslag, transistorisk iskemisk anfall, nyresvekkelse, akutt nyresvikt, akutt hjerteinfarkt, mesenterisk iskemi, lungeembolisme og dyp venetrombose var utvalgt som relevante utfallsmål.
Informasjonskilder	MEDLINE

Litteratursøket inkluderte studier opp til og med 16. mars 2017. I tillegg ble referanselistene til inkluderte studier sett gjennom for å eventuelt fange opp studier som ikke dukket opp i litteratursøket. Upubliserte studier ble ikke inkludert, på grunn av mangel på fagfelle vurdering av resultatene.

### Resultater

Flytskjema for litteratursøket er vist i figuren under.



Figur 4: PRISMA flytskjema for det systematiske litteratursøket.

I alt ble 627 publikasjoner identifisert gjennom litteratursøket. Basert på tittel og sammendrag ble 414 studier ekskludert ettersom de ikke oppfylte de forhåndsspesifiserte inklusjonskriteriene, og ytterligere 79 publikasjoner ble deretter ekskludert av samme årsak etter gjennomlesing av publikasjonen i fulltekst. I alt 7 studier ble i tillegg identifisert og inkludert som følge av gjennomlesing av referanselistene til de inkluderte studiene. I alt 141 publikasjoner ble identifisert og inkludert som følge av litteratursøket.

De 141 publiserte studiene inkluderte totalt 20 131 pasienter som var rammet av minst én akutt TTP-episode. Den største studien var fra *Goel et al.* og inkluderte totalt 8 203 pasienter (22). Medianalderen til pasientene i de inkluderte studiene var 41,0 år (nyfødt–93 år), og 67,7 % av pasientene var kvinner. Alle pasientene var rammet av en TTP-episode og ble behandlet (eller skulle bli behandlet) med PEX (ved aTTP) eller plasmainfusjon (ved cTTP). ADAMTS13-aktivitet var undersøkt hos 5 326 av pasientene (i 61,0 % av studiene), hvor 84,4 % av pasientene hadde nivåer <10 %.

## METAANALYSE

---

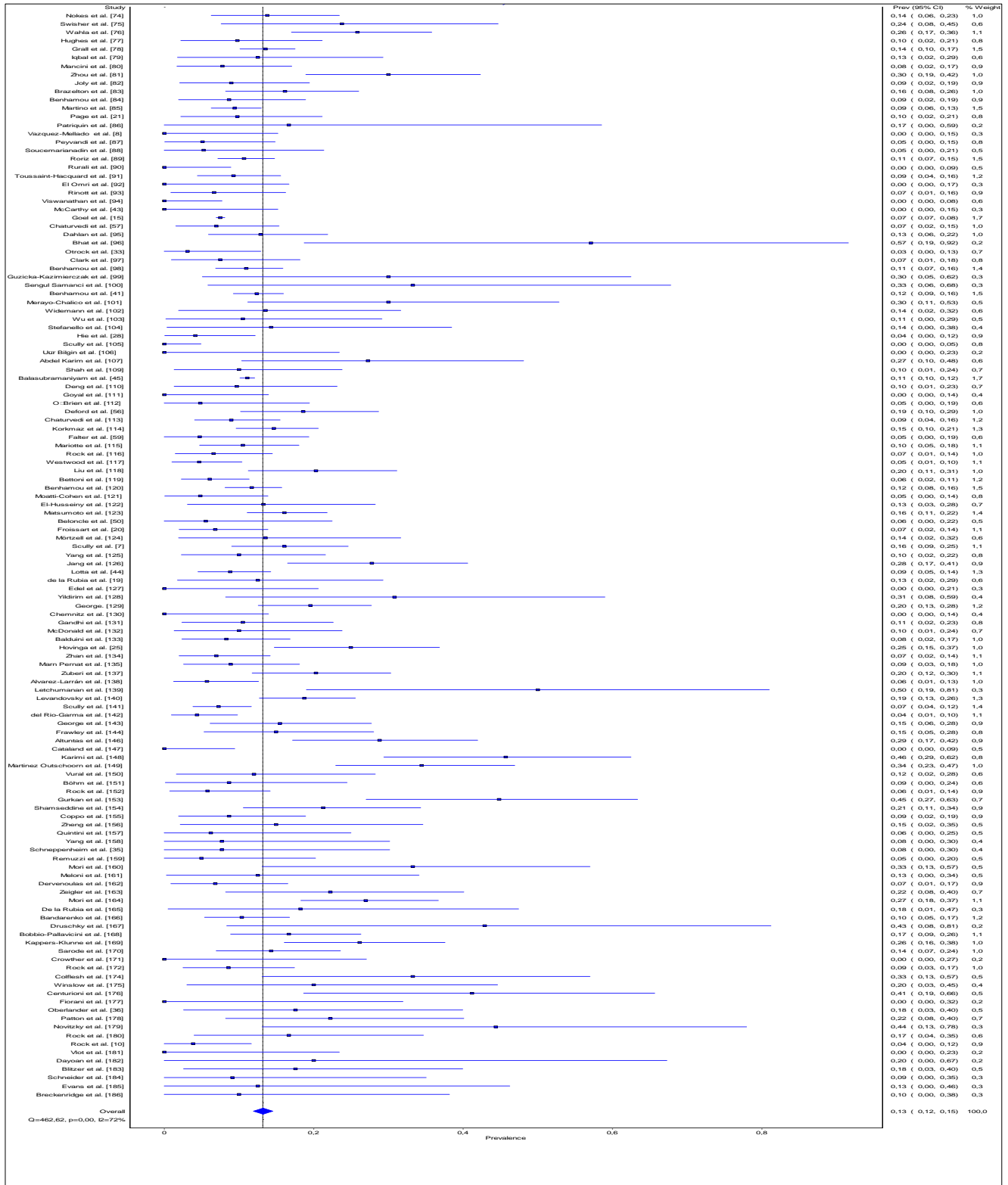
Studiene som ble identifisert i det systematiske litteratursøket ble benyttet til å konstruere en metaanalyse som skulle estimere sannsynligheten for død og eksaserbasjon under en TTP-episode blant pasienter som behandles med SoC, definert som PEX for pasienter med aTTP og plasmainfusjon for pasienter med cTTP.

### Mortalitet ved TTP-episode

Dødelighet ved TTP-episode var beskrevet i 129 av de 141 publikasjonene som ble identifisert i litteratursøket. Det var stor variasjon i dødelighet mellom studiene, fra 0 til 57 %. I følge Sanofi/Ablynx

kunne denne variasjonen tilskrives forskjeller i pasientpopulasjonene i studien, samt variasjon i utvalgsstørrelsen i studiene. Gjennomsnittlig dødelighet i de inkluderte studiene var 13,2 % (95 % KI: 11,9 %–14,5 %), og inkluderer dødelighet både ved første akutte TTP-episode samt ved tilbakefall av TTP-episode. Studiene ble vektet med hensyn til pasientantall i studiene, og utført med «random effects». Et «forest plot» av resultatet av metaanalysen er vist i figuren under.

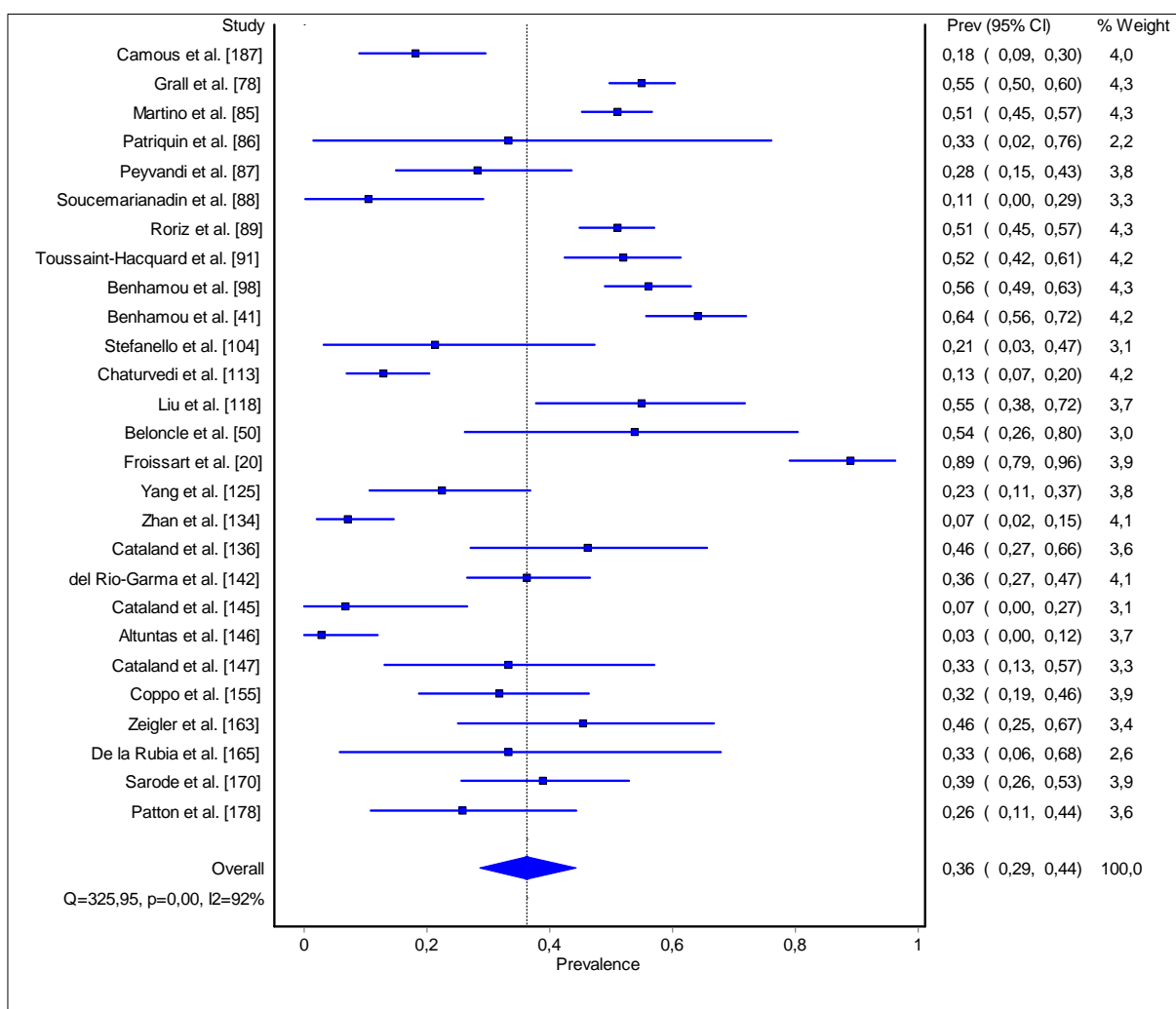




Figur 5: Forest plot av dødelighet ved akutt TTP-episode fra innsendt metaanalyse.

## Eksaserbasjoner

Andelen pasienter som opplevde eksaserbasjon etter en initial bedring etter behandling med SoC var rapportert i 27 av de 141 studiene som ble identifisert i det systematiske litteratursøket. Det var stor variasjon i den rapporterte prevalensen av eksaserbasjon i studiene, med et spenn fra 2,9 % til 89,0 %. Gjennomsnittlig eksaserbasjonsrate i de inkluderte studiene var 36,3 % (95 % KI: 28,6 %–44,3 %). Studiene ble vektet med hensyn til størrelsen på pasientpopulasjonen, og utført med «random effects». Et «forest plot» av resultatet fra metaanalysen er vist i figuren under.



Figur 6: Forest plot av sannsynlighet for eksaserbasjon ved akutt TTP-episode fra innsendt metaanalyse.

## Sannsynlighet for hjerteinfarkt og hjerneslag

Sanofi/Ablynx har ikke gjennomført en egen metaanalyse for å estimere sannsynlighet for hjerteinfarkt og hjerneslag ved akutt TTP-episode for pasienter behandles med SoC. Sannsynligheten for å oppleve disse utfallene ved akutt TTP er derimot hentet direkte fra en publikasjon av *Goel et al.* fra 2016 (14). Dette var en amerikansk retrospektiv registerstudie, som undersøkte utfall av 8 203 sykehusinnleggelser som følge av TTP, i perioden 2007–2012. Blant pasientene i studien var det registrert at 4,44 % og 4,39 % opplevde

komplikasjoner i form av henholdsvis hjerneslag og hjerteinfarkt uten påfølgende død. Sanofi/Ablynx har derfor lagt til grunn disse ratene i effektestimaterne i SoC-armen i den helseøkonomiske modellen.

### Implementering i den helseøkonomiske modellen

I den helseøkonomiske modellen har Sanofi/Ablynx valgt å anvende sannsynlighetene for død, eksaserbasjon, hjerteinfarkt og hjerneslag som ble identifisert i metaanalysene og *Goel et al.* direkte for pasientene i SoC-armen – istedenfor den observerte effekten i HERCULES-studien. Sanofi/Ablynx har i tillegg justert sannsynligheten for at pasientene i kaplasizumab-armen opplever utfallene død, hjerteinfarkt og hjerneslag basert på den observerte relative risikoen for utfallene mellom studiearmene i HERCULES. Sanofi/Ablynx har imidlertid ikke justert eksaserbasjonsraten i kaplasizumab-armen med den relative risikoen fra HERCULES, og anvender heller den observerte raten direkte fra studien i den helseøkonomiske modellen. De observerte resultatene fra HERCULES, samt effektestimaterne som Sanofi/Ablynx har lagt til grunn i sitt base case er vist i tabellen under.

	HERCULES			Used in model		
	SoC	RR	Caplacizumab + SoC	From literature sources	RR (from HERCULES)	Caplacizumab + SoC
aTTP-related death	4.1%	<b>0</b>	0%	13.2%	<b>0</b>	0%
Proportion of patients with exacerbation	38.4%	<b>0.11</b>	4.2%	36.3%	<b>0.12</b> (Not RR from HERCULES)	4.2%
Probability of MI during an acute aTTP episode (excluding death)	1.37%	<b>1.03</b>	1.41%	4.39%	<b>1.03</b>	4.52%
Probability of stroke during an acute aTTP episode (excluding death)	4.11%	<b>0.69</b>	2.82%	4.44%	<b>0.69</b>	3.06%

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener generelt at inklusjons- og eksklusjonskriteriene for det systematiske litteratursøket er greit beskrevet og virker rimelige mht. formålet for denne metodevurderingen. Legemiddelverket mener likevel det er flere svakheter ved litteratursøket som bidrar til usikkerhet rundt validiteten til metaanalysen som litteratursøket har resultert i; blant annet at det kun er søkt etter studier i MEDLINE, prosessen for studieseleksjon er sparsomt beskrevet og at søket er eldre enn ett år. Legemiddelverket vil også trekke frem følgende usikkerhetsmomenter knyttet til de inkluderte studiene:

- I henhold til de forhåndsdefinerte inklusjonskriteriene kunne studier av pasienter med cTTP også inkluderes, så lenge også pasienter med aTTP også var inkludert i kohorten. Sanofi/Ablynx oppgir at i alt 11 av de inkluderte studiene inkluderte pasienter med cTTP, og de hevder at dette sannsynligvis ikke har hatt innvirkning på resultatet av metaanalysen. Legemiddelverket mener imidlertid dette burde vært undersøkt ved å ta vekk disse studiene og deretter gjort analysen uten, for å se hvilken innvirkning dette ville hatt på utfallet.
- Litteratursøket hadde ingen begrensninger knyttet til alderen på studiepopulasjonen. Dette kan resultere i at enkelte studier inkluderer pasienter som per definisjon faller utenfor godkjent indikasjon for kaplasizumab, og dermed denne metodevurderingen, ettersom kaplasizumab kun er godkjent til behandling av voksne pasienter med aTTP.
- Litteratursøket hadde ingen begrensninger knyttet til hvilket år studiene var gjennomført/publisert. Metaanalysen inkluderer dermed flere studier fra 80-, 90- og tidlig 2000-tallet. I alt 39 av studiene var fra perioden 1982–2004. Selv om alle studiene inkluderte pasienter som ble behandlet med PEX, mener Legemiddelverket det er rimelig å anta at både selve PEX-behandlingen har blitt optimalisert med årene, og at det har vært betydelige endringer i den immunsuppressive behandlingen pasientene får ved siden av PEX. Eksempelvis får mange pasienter som opplever en aTTP-episode i dag behandling med rituksimab, men dette preparatet fikk ikke europeisk MT før i 2003. Legemiddelverket etterspurte derfor metaregresjonsanalyser som undersøkte om studieår eller type SoC pasientene mottok hadde innflytelse på utfallet av metaanalysen, men ifølge Sanofi/Ablynx var ingen slik analyse utført.
- Tatt i betraktning at aTTP er en svært sjelden sykdom, mener Legemiddelverket det er bemerkelsesverdig at det ble identifisert studier som i alt inkluderte over 20 000 pasienter. Legemiddelverket spurte derfor Sanofi/Ablynx om det var sannsynlig at noen av publikasjonene i realiteten inkluderte de samme pasientene, eksempelvis ved at de var basert på data uthentet fra de samme pasientregistrene. I følge Sanofi/Ablynx kan det ikke utelukkes at dette er tilfelle, ettersom data fra 13 ulike pasient- eller sykehusregistre dannet grunnlag for 56 av de inkluderte publikasjonene.
- Eksaserbasjonsraten blant studiepopulasjonen var rapportert hos i alt 27 av de 141 studiene som ble identifisert i litteratursøket. Det var imidlertid ingen entydig definisjon på hva som definerte eksaserbasjon i de ulike studiene, og 4 av studiene oppga ingen definisjon av eksaserbasjon overhodet.

Legemiddelverket mener de ovennevnte momentene fører til en vesentlig grad av usikkerhet i effektestimatene mht. sannsynlighet for aTTP-relatert død og eksaserbasjon i den innsendte metaanalysen, og at dette bidrar til redusert troverdighet vedrørende representativiteten til metaanalysen for pasienter som er aktuelle for behandling av aTTP-episoder i dag. Legemiddelverket vil også bemerke at «forest plotene» i figur 5 og 6 illustrerer at det er stor heterogenitet mellom studiene som sannsynligvis blant annet kan tilskrives momentene listet opp over. Mulige årsaker til den observerte heterogeniteten er ikke verken undersøkt eller diskutert i den innsendte dokumentasjonen, og resultatene kan ikke sies å være valide.

Legemiddelverket etterspurte begrunnelsen for hvorfor det ikke var utført noen metaanalyse for å estimere sannsynlighet for å oppleve hjerneslag og hjerteinfarkt ved behandling med SoC, og disse estimatene heller ble basert kun på studien til *Goel et al.* I følge Sanofi/Ablynx ble det faktisk utført en egen metaanalyse for disse utfallene, men de valgte likevel å ikke benytte dette i den aktuelle helseøkonomiske analysen. Sanofi/Ablynx begrunner dette blant annet med styrkene til studien til *Goel et al.* gjorde den velegnet til å brukes som eneste RWE-materialet for disse utfallsmålene, samt usikkerheten i en metaanalyse som følge av ulikheter mellom studiene mht. pasientpopulasjon, definisjoner av utfallsmål, metoder for å måle ulike utfall, benyttede behandlingsstrategier og metodologisk kvalitet. Legemiddelverket er generelt enig i disse argumentene, og bemerker at dette generelt sammenfaller med Legemiddelverkets vurdering av de innsendte metaanalysene av sannsynlighet for aTTP-relatert død og eksaserbasjon.

#### **Oppsummert**

Legemiddelverket mener de innsendte metaanalysene ikke er valide og dermed ikke representative for pasienter som behandles med SoC for aTTP-episoder i dag. Legemiddelverket kan ikke se at RWE som Sanofi/Ablynx har benyttet for å modellere relativ effekt i den helseøkonomiske analysen gir noe sikrere estimater enn resultatene som ble observert direkte i HERCULES-studien, og vil derfor legge sistnevnte til grunn for å modellere relativ effekt i sin hovedanalyse. Dette er ytterligere diskutert i kapittel 3.4.1.

## APPENDIKS 2: NYTTEVEKTER I MODELLEN (SANOFI/ABLYNX BASECASE)

Teksten under er direkte hentet fra innsendt dokumentasjon vedrørende antatte nyttevekter i basecase analysen til Sanofi/Ablynx.

### Health related quality of life data used in the cost-effectiveness analysis

#### ACUTE ATTP EPISODE

*Values from literature sources and HERCULES*

#### Disutility of the acute aTTP episode

No reported direct measurements of utility or disutility for patients experiencing an acute aTTP episode were identified in the literature review. An analogue disease with appropriate data was considered to be sickle cell disease, for which patients are frequently admitted to hospital with acute pain. A study of 510 patients with sickle cell disease reported patients' self-assessment of pain, mood and health-related quality of life with sickle cell disease during and after hospital admissions (Anie et al. 2012)(23). In this study health utility was measured using EuroQoL 5D (EQ-5D). Health utility values derived from the EQ-5D showed that patients' conditions improved between time of hospital admission and time of hospital discharge, with an average utility value between those two time points equal to  $((0.39+0.65)/2) = 0.52$ . Average utility values one week post discharge was 0.75. Based on this study the disutility of an acute aTTP episode (both acute event and exacerbation) was calculated to be -0.230 (0.52 - 0.75) (Table K.1).

In the model it was assumed that the disutility of exacerbations was the same as for acute aTTP events.

#### K.1 - Disutility values for the acute aTTP episode (literature data)

Event	Disutility Value	Time frame	Source
Acute aTTP episode	-0.230	Hospital stay (DB)	Anie <i>et al.</i> , 2012(23)
Exacerbation	-0.230	Hospital stay (OL)	Assumption

#### Duration of the acute aTTP episode (HERCULES data)

The durations of the aTTP episode presented in Table K.2 are used for computation of QALYs i.e. the duration to which utility decrements are applied. This enables (dis)utility for the aTTP event and exacerbation (if it occurs) to be applied for an appropriate duration within the 3 month cycle.

The duration of an event is assumed to be equivalent to the number of days in hospital plus an additional number of days that poorer quality of life may possibly extend. In the base-case, the additional days are set to zero, and the number of additional days is assumed not to vary by treatment group or refractory status.

**K.2 - Duration of aTTP episode (days) (HERCULES data)**

	SoC	Caplacizumab + SoC
aTTP event	10.8	9.5
Exacerbation	10.9	9.5

**Disutility of other acute aTTP events (occurring in the same cycle as aTTP episode) (HERCULES and literature data)**

The additional disutilities of other acute events such as thromboembolic events and adverse events during the acute aTTP episode are included in the model, together with associated durations and rates or probabilities as presented in Table K.3 and Table K.4. These were assumed to occur within the same cycle as the acute aTTP episode.

**Table K.3 - Disutilities of other acute aTTP events (occurring in the same cycle as aTTP episode)**

Other acute aTTP events	Disutility	Time frame	Source
<i>Thromboembolic events</i>			
Pulmonary Embolism	-0.250	6 weeks*	NICE TA 327(24)
DVT	-0.250	6 weeks*	NICE TA 327(24)
<i>Adverse events</i>			
PEX complication	-0.050	Reported duration	Estimate based on analysis of PE Complication listings in HERCULES Listing 16.2.7.1
Treatment-related serious bleeding	-0.100	Length of hospital stay	Derived from data taken from CSR TLF Table 14.3.1.12, NICE TA 327(24) and NICE TA420(25)

\*Assumption.

**Table K.4 - Rates and probabilities for other acute aTTP events (occurring in the same cycle as aTTP episode)**

Other acute aTTP events	SoC	Caplacizumab + SoC	Source
<i>Thromboembolic events</i>			
Probability of pulmonary embolism	0.00%	1.41%	CSR Table 24
Probability of DVT	4.11%	4.23%	CSR Table 24
<i>Adverse events</i>			
Rate of PEX complications	1.31	0.57	HERCULES Post-hoc TFL Table 14.2.1.6.5.1
Rate of treatment-related serious bleeding events	0.00	0.13	CSR TLF Table 14.3.1.12

**Disutility of thromboembolic events**

The disutility of DVT and pulmonary embolism were assumed to be -0.250, with a corresponding duration of 6 weeks, based on NICE TA 327.

**Disutility of adverse events**

The effects of adverse events are included in the model as disutilities, which were derived from the published literature.

Rates of adverse reactions are taken from the HERCULES trial.

**Disutility of PEX Complications**

Calculation of the disutility of PEX complications were obtained by analysing the list of events considered to be associated with PEX reported in the HERCULES trial (listing 16.2.7.1) by treatment group, timing (acute event or exacerbation, during or after daily PE administration) and type of event. Numbers of events and their duration were recorded. Three reported events (SoC: intracranial haemorrhage and thrombotic thrombocytopenic purpura, caplacizumab + SoC: DVT, were excluded as they had already been included separately in the model. Six events had reported durations of over 50 days (which were recoded to 50 days).

72 PEX-related events were recorded in the SoC group and 43 events in the caplacizumab + SoC group. The mean reported duration of PE events was 4.4 days (4.5 SoC, 4.1 caplacizumab + SoC), as shown in Table K.5.

Most complications (73%) were mild, but 10 (9%) were classed as severe. The most common events were urticaria (22), pruritis (10), paraesthesia (8) and hypocalcaemia (6). Severe events included anaphylactic transfusion reaction, angioedema, coma, disorientation, hypophosphotaemia, pruritis, somnolence, stupor (as well as 2 excluded events: ICH and TTP). There were no events classified as severe reported in the caplacizumab + SoC group.

Assuming disutilities of -0.02 for mild events, -0.1 moderate and -0.25 severe the calculated disutility of PE complications (weighted by duration of event and severity) is -0.050, used in the model base-case analysis for both treatment groups. It should be noted that, based on the distribution of the severity of events, calculated disutility was higher for events occurring in SoC patients (-0.07 SoC, -0.03 caplacizumab + SoC).



**Table K.5 - Breakdown of disutility of PEX complications**

Parameter	PE complications by severity			TOTAL
	Mild	Moderate	Severe	
<b>Events</b>				
SoC (acute event only)	47	15	10	<b>72</b>
caplacizumab + SoC (acute event only)	37	6	0	<b>43</b>
Total	84	21	10	<b>115</b>
<i>% breakdown</i>	<i>73.0%</i>	<i>18.3%</i>	<i>8.7%</i>	<i>100.0%</i>
<b>Days</b>				
SoC (acute event only)	236	36	55	<b>327</b>
caplacizumab + SoC (acute event only)	156	21	0	<b>177</b>
Total	392	57	55	<b>504</b>
<i>% breakdown</i>	<i>77.8%</i>	<i>11.3%</i>	<i>10.9%</i>	<i>100.0%</i>
<b>Model input values: PE Complications</b>	Treatment group		TOTAL	
	SoC	Caplacizumab + SoC		
Complications	72	43	<b>115</b>	
Estimated disutility	-0.07	-0.03	<b>-0.05</b>	
Estimated duration (days)	4.54	4.12	<b>4.38</b>	

*N.B. Values are per PE complication event (DVT, ICH and TPP events excluded).*

### Disutility of treatment-related serious bleeding

Bleeding events were reported in the HERCULES trial. It was assumed that only severe treatment-related events would generate extra disutility or potentially extra costs. Three events: intracranial haemorrhage TTP and TMA (all in the placebo group) were excluded as it was considered that costs and disutilities were already included elsewhere (stroke event, underlying condition).

### Utility multiplier of acute conditions

In the economic model acute conditions are, if possible, associated with a utility multiplier. If no multiplier was available, the reported disutility was converted into an utility multiplier. Values are applied for the full duration of the cycle (3 months). Table K.6 summarizes the utility multipliers of acute conditions reported in literature.

**Table K.6 - Utility multipliers of acute conditions**

	Value	Source
<i>Utility multiplier of acute conditions</i>		
Non-fatal MI (first year)	0.760	NICE clinical guidelines 181(26)
Acute stroke (first year)	0.628	NICE clinical guidelines 181(26)

### Utility multiplier for acute MI

NICE clinical guidelines 181 report a utility multiplier of 0.760 for non-fatal MI in the first year after the event(26). The utility multiplier served as input to calculate the utility associated with the acute period after the event.

### Utility multiplier for acute stroke

The utility multiplier for acute stroke in the first year after the event was also reported in the NICE clinical guidelines 181.(26) The utility multiplier of 0.628 was used in the model to calculate the utility associated with the acute period after the event.

### Remission

#### *Values from literature sources*

In the economic model chronic conditions are, if possible, associated with a utility multiplier. If no multiplier was available, the reported disutility was converted into a utility multiplier. Values are applied for the full duration of the cycle (3 months). Table K.7 summarizes the utility multipliers or chronic conditions reported in literature.

#### **K.7 - Utility multipliers of chronic conditions**

	<b>Value</b>	<b>Source</b>
<i>Utility multiplier of chronic conditions</i>		
Non-fatal MI (second year)	0.880	NICE clinical guidelines 181(26)
Stroke (second year)	0.628	NICE clinical guidelines 181 (26)

### Utility multiplier for chronic MI

The utility multiplier for non-fatal MI (second year) was used in the model to account for the stabilisation after the event. A multiplier of 0.880 was reported in the NICE clinical guidelines 181. (26)

### Utility multiplier for chronic stroke

The utility multiplier of 0.628 reported in the NICE clinical guidelines 181 was used in the model to account for the stabilisation after the stroke event.(26)

## APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens standardbehandling med plasmautskiftning og immunsuppresjon.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er HERCULES studien (gjennomsnittsalder 46 år) samt andre kilder fra litteraturen. Siden Legemiddelverket ikke har fått bistand fra kliniske eksperter i denne metodevurderingen har Legemiddelverket valgt å benytte et intervall som anslag på gjennomsnittsalder for den relevante pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har benyttet et aldersintervall på 40 – 50 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>6</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>7</sup> og Burstrøm et al (2001)<sup>8</sup>. Tabell 19 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

---

<sup>6</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>7</sup> Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>8</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

*Tabell 18: Beregnet alvorlighetsgrad*

Alder	A	40-50
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$\text{QALY}_{SA}$	34,7 – 26,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	32,7 – 25,2
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>2,0 – 1,5</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom ca. 1,5 og 2,0 QALY.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under **Feil! Fant ikke referanse kilden.** viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>9</sup>.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldersgruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

---

<sup>9</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 19: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

## APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

I denne metodevurderingen er det kun beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, da det er legemiddelkostnadene for kaplasizumab som i all hovedsak driver budsjettberegningene. Legemiddelverket har lagt til grunn budsjettberegningene som ble innsendt av Sanofi/Ablynx. Legemiddelverket gjorde justeringer i forhold til at kun legemiddelkostnader ble inkludert i beregningene samt at det ble antatt at alle pasienter som er aktuelle for behandling med kaplasizumab vil få behandlingen gitt at behandlingen innføres i spesialisthelsetjenesten. Øvrige parametre i budsjettanalysen ble holdt uendret. Sanofi/Ablynx har anslått at om lag 6 pasienter vil være aktuelle for behandling med kaplasizumab per år i Norge. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere om dette er representativt i klinisk praksis, da det ikke har vært mulig å få innspill fra kliniske eksperter i Norge i denne metodevurderingen.

#### A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med kaplasizumab samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der kaplasizumab besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kaplasizumab og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom kaplasizumab tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kaplasizumab (Cablivi) + SoC	6	6	6	6	6
SoC alene	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kaplasizumab og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom kaplasizumab IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kaplasizumab (Cablivi) + SoC	0	0	0	0	0
SoC alene	6	6	6	6	6

### A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Kostnadene i budsjettberegningene er basert på samme forutsetninger som iden helseøkonomiske analysen. Når kun legemiddelkostnader legges til grunn har Sanofi/Ablynx anslått følgende årskostnader per pasient:

Behandling med kaplasizumab + SoC: 2 281 075 NOK

Behandling med SoC alene: 116 067 NOK

Tabell 3: Totale legemiddelutgifter per år – dersom kaplasizumab blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kaplasizumab (Cablivi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	13 686 450	0	0	0	0
Kaplasizumab (Cablivi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		13 686 450	0	0	0
Kaplasizumab (Cablivi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			13 686 450	0	0
Kaplasizumab (Cablivi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				13 686 450	0
Kaplasizumab (Cablivi), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					13 686 450

Tabell 4: Totale legemiddelutgifter per år – dersom kaplasizumab IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	696 399	0	0	0	0
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		696 399	0	0	0
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			696 399	0	0
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				696 399	0
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					696 399



### 6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kaplasizumab (Cablivi) får refusjon	13 686 450	13 686 450	13 686 450	13 686 450	13 686 450
Kaplasizumab (Cablivi) ikke refundert	696 399	696 399	696 399	696 399	696 399
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>12 990 050</b>	<b>12 990 050</b>	<b>12 990 050</b>	<b>12 990 050</b>	<b>12 990 050</b>

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kaplasizumab (Cablivi®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 13 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. En eventuell innføring av kaplasizumab vil kunne medføre besparelser for spesialisthelsetjenesten i form av lavere forbruk av blodposer. Basert på Sanofi/Ablynx beregninger vil denne besparelsen være i størrelsesorden ca. 500 000 NOK.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

### **A response on the report produced by NoMA on the STA for Cablivi**

We would like to make the following comments on the report received by NoMA on the STA for Cablivi:

- Knowing that aTTP is an ultra-rare disease, Sanofi is astonished that NOMA did not consult Norwegian clinical experts treating aTTP. Sanofi consulted Norwegian clinical experts whom validated assumptions and inputs of the model. Therefore, Sanofi is of the opinion that drawing any conclusions without having conferred with Norwegian clinical experts could result in an inaccurate decision. Moreover, the willingness to pay threshold is to a large extent dependent on the assumptions made in the model. As some of Sanofi's assumptions differ to NoMA's (including the mortality rate on PEX), this also affects the absolute shortfall calculation. This again, reiterates the importance of validation of the inputs by Norwegian clinical experts. If required, Sanofi will be pleased to send a list of the treating hospital/physicians for this patient population and details regarding a patient treated in Norwegian clinical practice.
- The result of the cost-effectiveness analysis, as NoMA also highlights, is primarily driven by the relative effect difference in prevention of aTTP death. NoMA argues that there is an uncertainty around the mortality in standard of care (SoC) patients, however, NOMA also agrees with Sanofi that the mortality rate amongst patients in SoC arm in HERCULES was lower than what is normally reported in the literature.

As provided in the STA submitted for Cablivi, a mortality rate of 13.2% for SoC arm is based upon a systematic literature review, where ~21% of the articles from the literature search on mortality were less than 5 years old (from 2014 or later) and ~47% were less than 10 years old (from 2009 or later). The articles included in that literature review indicates a 95% CI of mortality of 12%-15%. Only 11% of the studies presents incidence rates in line with HERCULES ( $\leq 4.1\%$ ). 69% of the studies presents figures that are  $\geq 7.47\%$ .

The 13.2% mortality rate has also been validated by 3 Norwegian clinical experts. They confirmed that the 4.1% mortality rate in the HERCULES trial was largely underestimated and not in line with experiences from clinical practice. Based upon their clinical expertise of treating aTTP patients in Norway in the last 5-20 years, they assessed that the average mortality rate in Norway is similar to that reported in the literature.

We would like to emphasize again that several reasons could explain the lower mortality rate in HERCULES vs. real life:

- In HERCULES, patients could only be randomized (after approximately one day) if they already received PEX. As such, all deaths between admission and the first PEX were "excluded" due to the trial design
- Patients with exacerbation in the SoC were switched to open label treatment with Cablivi – possibly reducing the mortality rate.
- Furthermore, given the very stringent eligibility criteria in a study, you always have a selection bias compared to the real-life patient population. Very severe cases might just not be randomized in a study, because either they die already before they can be randomized, or they are so severe that they are not randomized

However, Sanofi acknowledges NOMA's argument that the latter applies as well to the Cablivi arm and suggests therefore to apply real world mortality rates for both arms using the following data:

With regards to Cablivi RWE, we would like to refer to the RWE data from France that has been collected since August 2018. In addition to the abstract already provided to NoMA on 12 aTTP patients treated with Cablivi in real life, we provide you with the recent updated highly confidential data until published (publication is planned for Q2 2020 in a relevant journal), where

*This would lead to an ICER of ~ 850 000 NOK.*

Alternatively, the relative risk (RR) for mortality between Cablivi and SoC could be applied. In HERCULES, the RR for mortality between Cablivi and SoC is 0.34, (if we include the patient that died during follow-up Cablivi arm, which is a conservative approach as this death is not related to Cablivi and occurred outside the treatment period). Applying this RR on the SoC mortality rate of 13.2% results in a mortality rate of 4.48% in Cablivi arm. This would be a more realistic approach than using mortality data from HERCULES for both treatment arms. Although, based upon the French RWE study, the mortality rate for Cablivi of 4.48% seems rather high. This would lead to an ICER of ~ 1 100 000 NOK.

- With regards to the one patient NoMA has included as a death related to Cablivi, Sanofi would like to comment the following:

Acute mortality in TTP is really early mortality, in the period of active disease with ongoing microthrombosis, reflected by low platelet counts, MAHA, and increased organ damage markers. The median time to death under SoC is 9 days. Despite PEX, patients die because the SoC cannot control the disease. All the fatal cases in the placebo group in HERCULES were such acute deaths: despite SoC, disease could not be controlled in any of these patients, platelet counts never normalized in these patients, and they died within 8-12 days of study start.

The death in Cablivi group is a completely different setting: the patient recovered from the acute episode: platelet counts normalized, even ADAMTS13 normalized. The patient was in remission at the time therapy was stopped. The presenting acute episode had been resolved. It was only in the follow-up period, outside Cablivi treatment, that the patient developed cerebral ischemia. It should be noted that it was an elderly patient.

- With regards to the inclusion of early relapses, Sanofi would like to highlight again that all these early relapses were due to the fact the treatment was stopped before the underlying disease resolved (all patients had ADAMTS13 still <10%). So Cablivi was protecting the patient during treatment, but when treatment stopped, the patient relapsed again because underlying disease was not resolved yet. Therefore, it is advised in the label that Cablivi treatment should be continued till the underlying disease is resolved. Thus, in real world, applying correct use according to the label, these early relapses should be avoided.
- In the report received from NoMA it is described like the data used in the model is an equal mix of open-label and double-blind data. Sanofi would like to emphasise that all the efficacy data used in the model is based on double-blind data.
- Finally, the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Guideline (not yet published - final draft) for the Diagnosis and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura were updated in 2019 to recommend the use of first line Cablivi for patients with aTTP experiencing an acute event (first event or relapse) as soon as the diagnose is confirmed. This confirms the high value that Cablivi brings to this very small population of aTTP patients.

[https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/guidance\\_and\\_guidelines/ttp\\_guideline/isth\\_ttp\\_guideline\\_september.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/guidance_and_guidelines/ttp_guideline/isth_ttp_guideline_september.pdf).