

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

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

Indhold

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

Forkortelser

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

ARR: Absolut risikoreduktion

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

CI: Konfidensinterval

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

EPAR: *European public assessment report*

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

HR: *Hazard ratio*

ITT: *Intention-to-treat*

LDH: Laktatdehydrogenase

OR: *Odds ratio*

PICO: Population, intervention, komparator og outcome

RR: Relativ risiko

SMD: *Standardized Mean Difference*

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

vWF: von Willebrand-faktor

1 Formål

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

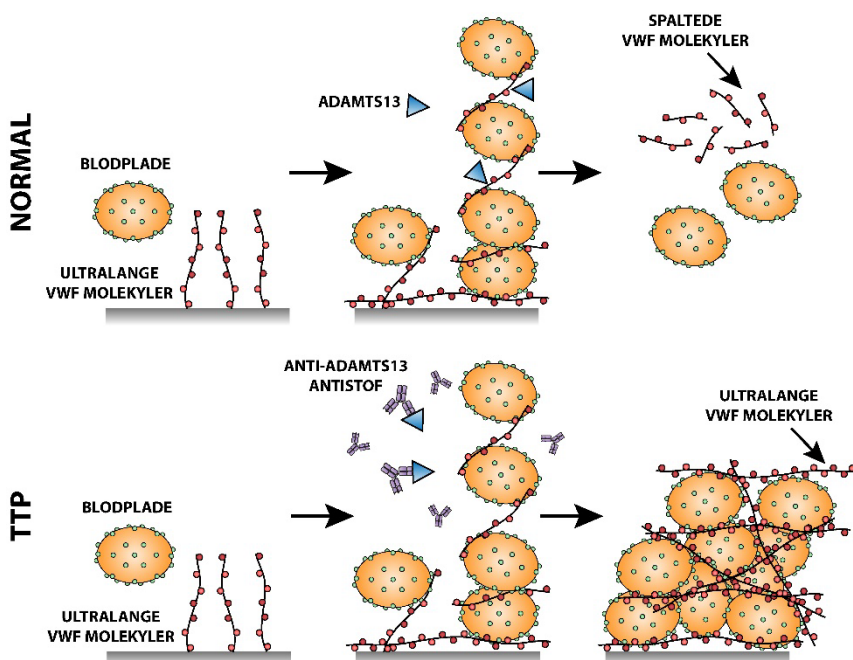
Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning om vurdering af den kliniske merværdi af caplacizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse af forskellen mellem caplacizumab i kombination med gældende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

2 Baggrund

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

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

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



Figur 1.

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

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

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

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

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

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

2.1 Nuværende behandling

Målet med behandlingen er helbredelse.

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

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

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

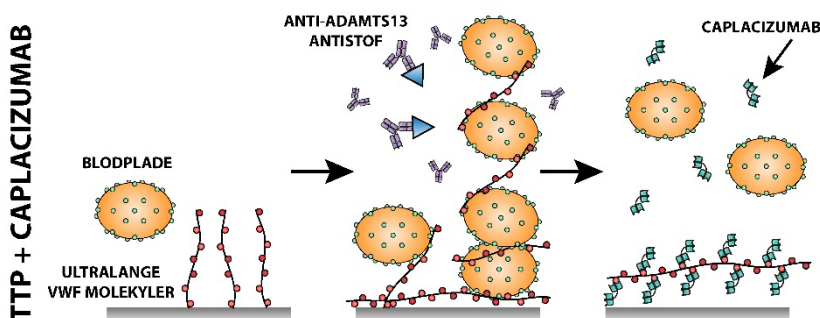
Immunsupprimerende behandling i form af glukokortikosteroid anbefales rutinemæssigt på grund af tilstandens autoimmune natur [8,9]. I henhold til klinisk erfaring kan der være brug for supplerende eller alternativ immunsuppression, enten fordi patienten ikke opnår tilfredsstillende bedring ved brug af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

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

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

2.2 Caplacizumab

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



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

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

Markedsføringstilladelsen for caplacizumab blev udstedt i august 2018.

3 Klinisk spørgsmål

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

Population

Voksne med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP)

Intervention

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

Komparator

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

Effektmål

Se afsnit 3.2.

3.2 Valg af effektmål

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

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

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

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

Kritiske effektmål

1-årsoverlevelse

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

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

Bivirkninger

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

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

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

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

Vigtige effektmål

Responsrate 30 dage efter endt behandling med caplacizumab

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

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

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

Refraktær sygdom

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

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

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

Livskvalitet

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

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

Lægemiddel*	Indikation**
Caplacizumab, Cablivi	Trombotisk trombocytopenisk purpura

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker, at følgende adresseres i den endelige ansøgning:

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

7 Referencer

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

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi

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

Medicinrådets sekretariat

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