

---

# CAPLACIZUMAB (CABLIVI®)

---

ERHVERVET TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK  
PURPURA

# OPSUMMERING

## Baggrund

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

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

## Analyse

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

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

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

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

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

## Konklusion

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

## Liste over forkortelser

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

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

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

---

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

---

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

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>15</b>
4.1 Ansøgers estimer	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser	16

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------

  

<b>6 referencer</b>	<b>18</b>
---------------------	-----------

# LOG

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

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

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

# 1 BAGGRUND

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

## 1.1 Problemstilling

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

## 1.2 Patientpopulation

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

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

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

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

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

## 1.3 Behandling med caplacizumab (Cablivi®)

### Indikation

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

### Virkningsmekanisme

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

## Dosering

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

### 1.3.1 Komparator

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

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

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

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

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

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

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

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

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

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

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

#### *Amgros' vurdering*

*Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

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

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

#### *Amgros' vurdering*

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

*Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.*

#### 2.1.3 Omkostninger

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

#### Lægemiddelomkostninger

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



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

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

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

Tabel 2: Estimeret behandlingsvarighed.

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

### Amgros' vurdering

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

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

### Hospitalsomkostninger

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

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

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

	Caplacizumab (Cablivi®)	SoC
Eksacerbation	4,2 %	38,4 %
Relaps	8,5 %	0 %
Refraktære patienter	0 %	6,8 %

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

Tabel 4: Varighed af plasmaudskiftning samt gennemsnitlig volumen.

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

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

Tabel 5: Hospitalskontakter i forbindelse med aTTP behandling.

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

### Amgros' vurdering

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

Amgros accepterer ansøgers tilgang til estimering af hospitalsomkostninger.

## Omkostninger til bivirkninger

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

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

### Amgros' vurdering

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

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

## Kommunale omkostninger

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

*Tabel 6: Kommunalt ressourceforbrug ved behandling.*

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

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

### Amros' vurdering

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

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

## Patientomkostninger

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

Tabel 7: Estimerede patientomkostninger ved aTTP behandling.

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

### Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang findes acceptabel.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

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

Ansøger har udført følgende sensitivitetsanalyser:

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

### Amgros' vurdering

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

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

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

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

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

#### 3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

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

Tabel 9: Resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser, DKK.

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

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

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

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

### 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 10.

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

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

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

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

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

#### **Amgros' vurdering af estimeret antal patienter**

*Ansøgers estimat af antal patienter årligt findes acceptabelt.*

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

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

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

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 11.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	23	23	23	23	23
Anbefales ikke	3	3	3	3	3
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>

#### **Amgros' vurdering**

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

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

### 4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

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

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

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



## 5 DISKUSSION

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

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

## 6 REFERENCER

1. Dawod M, Alhyari M, Kuriakose P. Patterns of Clinical Presentations of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Plasma Exchange Era. *Blood*. 2012;120(21).
2. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2010 Feb 25 [cited 2019 Feb 12];115(8):1500–11; quiz 1662. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032506>
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2017 May 25 [cited 2019 Feb 12];129(21):2836–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416507>
4. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 12]. Available from: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
5. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AAR. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion* [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 12];56(6):1451–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079482>
6. Bennett CL, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *Lancet Haematol* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Feb 12];3(5):e210–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132693>
7. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Aug 8 [cited 2019 Feb 12];325(6):393–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062330>
8. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* [Internet]. 2009 [cited 2019 Feb 12];89(6):591–6. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00494349>
9. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* [Internet]. 2017 Apr 11 [cited 2019 Feb 12];1(10):590–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296701>
10. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 1];130(Suppl 1). Available from: [http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\\_1/LBA-1?sso-checked=true](http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/LBA-1?sso-checked=true)

