

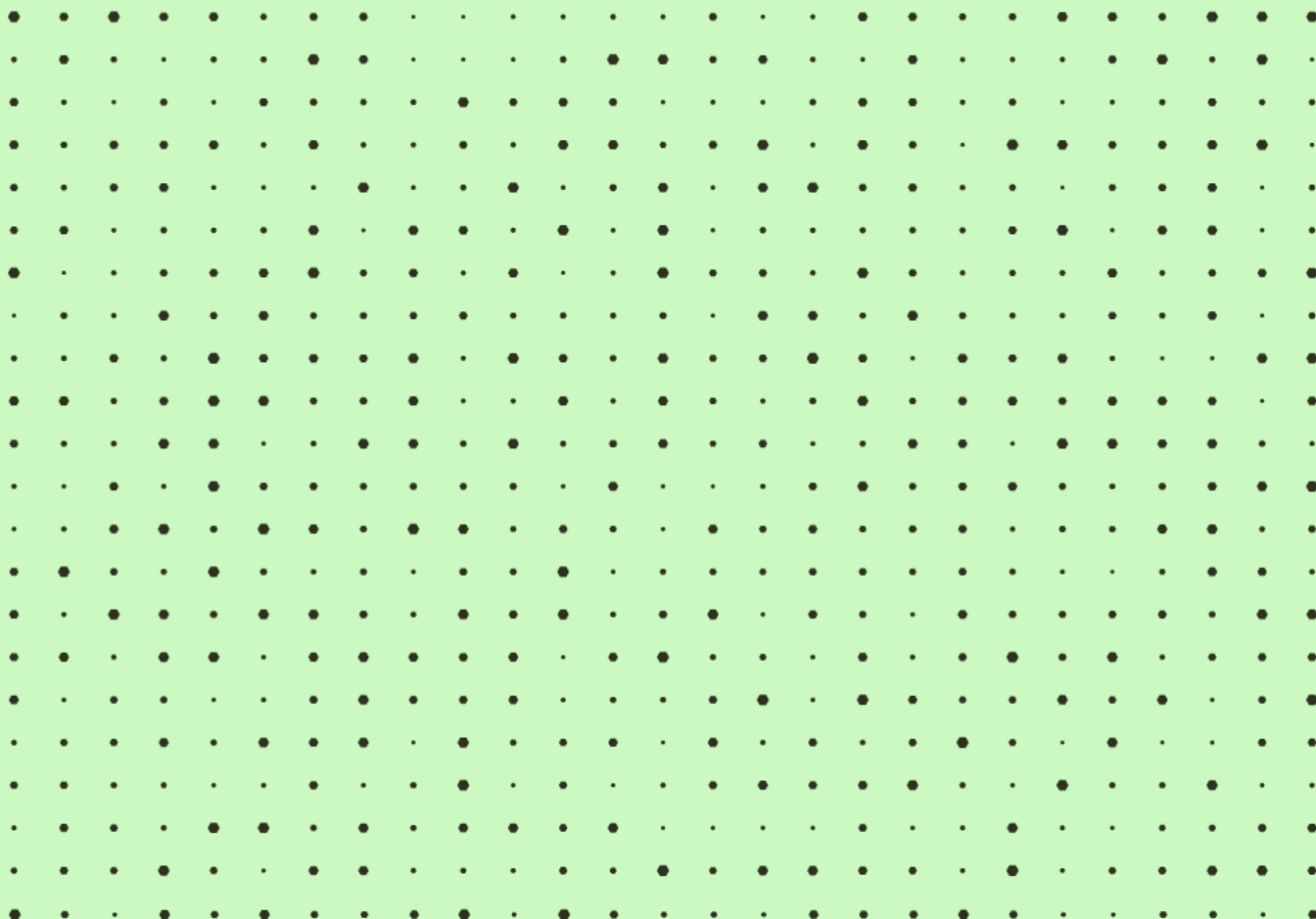
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

rADAMTS13 (Adzynma)

Enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av ADAMTS13-mangel hos barn og voksne pasienter med medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (cTTP)

ID2025_054

28.06.2026



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Innholdsfortegnelse	4
Logg	5
Metodevurdering av ID2025_054	7
Metode	7
Sykdom	8
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
Utvidet informasjon.....	14
1. Klinisk evidensgrunnlag	14
1.1 Oversikt over relevant studie	14
1.2 Resultater	16
1.2.1 Pasientpopulasjon.....	16
1.2.2 Klinisk effekt	19
1.2.3 Livskvalitet.....	24
1.2.4 Sikkerhet	24
2. Økonomi	25
2.1 Legemiddelkostnader	25
2.1.1 Legemiddelpriser	25
2.1.2 Dosering	26
2.2 Andre kostnader	27
2.3 Estimat av årlige kostnader per pasient.....	28
3. Budsjettberegninger	32
3.1 Estimat av antall pasienter med cTTP som er aktuelle for behandling med rADAMTS13 (Adzynma) i Norge.....	32
3.2 Budsjettkonsekvenser	33
Referanser	35
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent	36

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for Adzyna (rADAMTS13)	01-08-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-10-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	19-12-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	15-04-2026
Saken tildelt saksutreder(e)	07-01-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	04-03-2026
Rapport ferdigstilt	28-06-2026
Total tid hos DMP ¹	191
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	11
Saksbehandlingstid hos DMP²	180
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	117
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	19

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Anne Grete Bechensteen	Helse Sør-Øst
Galina Tsykunova	Helse Vest
Magnus Aasved Hjort	Helse Midt-Norge
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ailan Phan	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Celine Gilberg	Saksutreder	Rådgiver
Ane Funderud	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2025_054

Metode

Metodevurdering med helseøkonomisk analyse av legemiddelet Adzynma (rADAMTS13). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av rADAMTS13 ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at rADAMTS13 har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har gitt markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag (eng. *exceptional circumstances*). For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda AS. De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fagekspertar til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av rADAMTS13 i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_054 En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnadsminimeringsanalyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Takeda AS
Preparat	Adzynma
Virkestoff	rADAMTS13, rekombinant ADAMTS13
ATC-kode	B01AD13
Aktuell indikasjon	rADAMTS13 er en enzymerstatningsterapi (ERT) indisert for behandling av ADAMTS13-mangel hos barn og voksne pasienter med medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (cTTP). rADAMTS13 kan brukes hos alle aldersgrupper.
Virkningsmekanisme	rADAMTS13 er en rekombinant form av det endogene enzymet ADAMTS13 (<i>A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13</i>). rADAMTS13 er en sinkholdig metalloprotease i plasma som regulerer aktiviteten til von Willebrand-faktor (VWF) ved å spalte store og ultrastore VWF-multimerer til mindre enheter, og reduserer dermed de blodplatebindende egenskapene til VWF. rADAMTS13 forventes å redusere eller eliminere den spontane dannelsen av mikrotromber som følge av VWF-blodplater som fører til blodplateforbruk og trombocytopeni hos pasienter med cTTP.
Dosering	rADAMTS13 administreres via intravenøs infusjon. Profylaktisk enzymerstatningsterapi 40 IE/kg kroppsvekt én gang annenhver uke. Dosefrekvensen ved profylakse kan justeres til 40 IE/kg kroppsvekt én gang per uke basert på klinisk respons. Behovsbasert enzymerstatningsterapi ved akutte TTP-episoder Den anbefalte dosen med rADAMTS13 for å behandle akutte TTP-episoder er som følger: • 40 IE/kg kroppsvekt på dag 1.

	• 20 IE/kg kroppsvekt på dag 2. • 15 IE/kg kroppsvekt én gang daglig fra og med dag 3 til to dager etter at den akutte hendelsen er løst. Pediatrisk populasjon Det anbefalte kroppsvektbaserte doseringsregimet hos barn er det samme som hos voksne. Basert på resultatene fra farmakokinetisk populasjonsanalyse, kan det være mer sannsynlig at spedbarn med kroppsvekt < 10 kg krever justering av doseringsfrekvensen fra annenhver uke til dosering én gang i uken.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnadsminimeringsanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (cTTP)	
Om sykdommen	cTTP er en sjelden, arvelig tilstand som skyldes mangel på enzymet ADAMTS13. Dette fører til en opphopning av von Willebrand-faktor (VWF). Tilstanden er karakterisert av trombocytopeni (få blodplater), hemolytisk anemi (som følge av økt nedbrytning av røde blodceller) og utbredt mikrovaskulær trombose (små blodpropper). Akutte sykdomsepisoder (TTP-anfall) er karakterisert av plutselig økt mikrovaskulær trombose som følge av svært lav ADAMTS13-aktivitet. Klinisk manifesterer dette seg ved en kombinasjon av trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi og varierende grad av organskade, ofte med nevrologiske symptomer og/eller nyrepåvirkning. Dette kan være fatalt dersom ubehandlet. Sykdomsdebut kan forekomme både i nyfødtp perioden og i voksen alder. Sykdommens alvorlighetsgrad varierer betydelig, fra alvorlige forløp med dødsfall i nyfødtp perioden til lange sykdomsfrie intervaller. Risikoen for TTP-anfall er høyest i nyfødtp perioden, under graviditet og i forbindelse med infeksjoner.
Pasientgrunnlag i Norge	I Norge er forekomsten av cTTP 15 ganger høyere enn på verdensbasis. Det har blitt rapportert en særlig høy prevalens i Midt-Norge. Basert på opplysninger fra de rekrutterte medisinske fagekspertene antas det at det totalt er 26 pasienter med cTTP i Norge, hvorav om lag 20 er voksne og 5–6 er barn (<18 år).
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandling gis enten profylaktisk for å unngå TTP-anfall eller ved behov når TTP-anfall oppstår. Ved både behovsbehandling og profylaktisk behandling er intravenøs plasmainfusjon (Octaplasma) førstevalg til pasienter med cTTP i norsk klinisk praksis. Alle barn mottar i dag profylaktisk behandling. Blant de voksne står om lag to tredjedeler på profylaktisk behandling med plasma, mens de øvrige behandles ved behov.
Plassering av rekombinant ADAMTS13 i behandlingsalgoritmen	De rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer at rADAMTS13 kan erstatte dagens behovs- og profylaktiske behandling med plasmainfusjon hos både barn og voksne pasienter med cTTP.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekten og sikkerheten av rADAMTS13 er undersøkt i en global, prospektiv, randomisert, kontrollert, åpen, multisenter fase 3-studie (studie 281102) med et to-perioders overkrysningsdesign, etterfulgt av en enarmet oppfølgingsperiode. Studien evaluerte profylaktisk og behovsbasert enzymerstatningsterapi med rADAMTS13 sammenlignet med plasmabaserte behandlinger (standardbehandling, SOC) hos barn og voksne med alvorlig medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (cTTP, *congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*), definert som ADAMTS13-aktivitet $<10\%$.

Pasientene som skulle motta profylaktisk behandling ble randomisert til én av to behandlingssekvenser. I første behandlingsperiode (periode 1; 6 måneder) mottok pasientene enten profylaktisk behandling med SOC eller rADAMTS13. I den påfølgende behandlingsperioden (periode 2; 6 måneder) krysset pasientene over til alternativ behandling (henholdsvis rADAMTS13 eller SOC), noe som muliggjorde intraindividuelle sammenligninger mellom behandlingene. Etter fullføring av begge behandlingsperiodene gikk alle pasienter over til behandling med rADAMTS13 i en åpen oppfølgingsperiode (periode 3; 6 måneder). Pasientene som fikk profylaktisk behandling, mottok intravenøse infusjoner med 40 IE/kg rADAMTS13 én gang per uke (Q1W) eller én gang annenhver uke (Q2W). Doseringsfrekvensen ble bestemt ut fra tidligere profylaktisk behandlingsfrekvens med SOC. Pasienter som ble randomisert til behovsbehandling med rADAMTS13, mottok en startdose på 40 IE/kg dag 1, etterfulgt av 20 IE/kg dag 2. Deretter fikk pasientene 15 IE/kg rADAMTS13 daglig frem til to dager etter klinisk opphør av TTP-hendelsen.

Til sammen ble 48 pasienter randomisert til profylaktisk behandling, og fem til behovsbehandling, hvorav to fikk rADAMTS13 og tre SOC. SOC besto av behandlers valg av plasmabaserte terapier som hovedsakelig var ferskfrosset plasma både ved profylakse og behovsbehandling. Studiepopulasjonen vurderes som representativ for norske pasienter av de rekrutterte medisinske fagekspertene, men dette er basert på et svært begrenset antall pasienter.

Studiens primære endepunkt var forskjell i akutte TTP-hendelser under behandling med rADAMTS13 og SOC. Resultatene viser at i løpet av en gjennomsnittlig eksponeringstid på 14 måneder med rADAMTS13-profylakse ble det ikke observert noen akutte TTP-hendelser. I perioden med profylaktisk SOC, med en gjennomsnittlig eksponeringstid på 6 måneder, ble det rapportert én akutt TTP hendelse. På grunn av et lavt antall hendelser mangler studien statistisk styrke og er ikke egnet til å påvise forskjeller mellom behandling med rADAMTS13 og standardbehandling. Antall rapporterte isolerte og subakutte TTP-hendelser (sekundære endepunkter) var generelt lavere, og forekom hos en lavere andel pasienter, under profylaktisk behandling med rADAMTS13 sammenlignet med SOC. I behovskohorten fikk alle pasientene behandling for akutt TTP-hendelse, men kun ett anfall behandlet med rADAMTS13 var innenfor kriteriene for en protokolldefinert akutt TTP-hendelse. Rapportert opphør av denne hendelsen var 3 dager.

Målinger av ADAMTS13-aktivitet i studien indikerer en høyere enzymaktivitet ved bruk av rADAMTS13 sammenlignet med SOC. Gjennomsnittlig ADAMTS13-aktivitet var 101 % av normalnivået ved behandling med rADAMTS13, sammenlignet med 19 % ved SOC. Videre viser resultatene at gjennomsnittlig varighet av ADAMTS13-aktivitet $\geq 10\%$ var lengre etter behandling med rADAMTS13 enn ved SOC. Den gjennomsnittlige varigheten var 5,2 dager (95 % KI: 4,9–5,5) for rADAMTS13, sammenlignet med 1,7 dager (95 % KI: 1,2–2,2) ved standardbehandling med plasma. Disse funnene indikerer høyere og mer vedvarende enzymaktivitet ved behandling med rADAMTS13.

Målet med behandlingen for pasienter med cTTP i norsk klinisk praksis er å forebygge nye akutte anfall og redusere risikoen for varig og alvorlig organskade. Ved profylaktisk behandling benyttes primært

Octaplasma (humant plasma), som administreres regelmessig hver 2.-3. uke på ubestemt tid hos både voksne og barn. Behandlingsintervallet og volum tilpasses individuelt. Det benyttes høyere og hyppigere dosering under graviditet, da risikoen for TTP-hendelser generelt er økt ved graviditet. Ved behovsbehandling gis plasma når en akutt TTP-hendelse oppstår og ved risikohendelser som traumer, kirurgi og alvorlige infeksjoner, med mål om å oppnå trombocyttnivå $\geq 150 \times 10^9/l$ hos både voksne og barn.

Basert på publisert litteratur rapporterer de medisinske fagekspertene at barn med cTTP i gjennomsnitt får 1,2 anfall med akutt TTP per år til tross for profylaktisk plasmabehandling. Dette samsvarer med erfaringer fra norsk klinisk praksis hvor hyppigheten av akutte TTP er høyest de første 5-6 leveår, hovedsakelig grunnet infeksjoner. For voksne pasienter med og uten forebyggende plasma er akutt TTP sjeldnere. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene har imidlertid mange av cTTP-pasientene subkliniske TTP-manifestasjoner som ikke fanges opp, både ved profylakse og uten profylakse. Det er sannsynligvis viktig å forebygge dette for å unngå organskader på sikt. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene er effekten av dagens standardbehandling god. Basert på resultater fra studie 281102 vurderer de at behandling med rADAMTS13 fremstår som trygg, og at behandlingen ser ut til å gi færre subkliniske TTP-manifestasjoner som potensielt vil være gunstig for å unngå organskader.

rADAMTS13 administreres intravenøst som profylaktisk behandling annenhver uke eller hver uke mens Octaplasma gis intravenøst hver 2.–3. uke. rADAMTS13 har imidlertid betydelig kortere infusjonstid (omtrent 5–10 minutter versus ca. 2 timer for Octaplasma i studien). Octaplasma må i tillegg administreres på sykehus, noe som er tidkrevende for pasienten og eventuelle omsorgspersoner. For barn er det som regel behov for permanent sentralvenøs tilgang. Plasma inneholder andre komponenter enn ADAMTS13, deriblant koagulasjonsfaktorer, som sammen med sentralvenøs tilgang kan gi en teoretisk økt risiko for trombose (blodpropp). Som humant produkt medfører plasma også en risiko for smitteoverføring, og tilgangen er begrenset grunnet underskudd på plasmaproduksjon. Muligheten for hjemmeadministrasjon av rADAMTS13 ved profylakse vurderes som en klar fordel ifølge de medisinske fagekspertene. Det forventes at de fleste, evt. alle vil få hjemmebehandling etter opplæring. De medisinske fagekspertene opplyser at i andre land hvor rADAMTS13 er tilgjengelig så anbefales rADAMTS13 framfor plasma på grunn av færre infusjonsrelaterte reaksjoner, mindre volumbelastning og kortere infusjonstid. Rekombinant ADAMTS13 anbefales framfor plasma til cTTP-pasienter i internasjonale retningslinjer (1).

DMP vurderer at rADAMTS13 kan ha en særlig nytte knyttet til muligheten for hjemmeadministrasjon. Sammenlignet med dagens sykehusbaserte plasmabehandling kan dette gi økt fleksibilitet i behandlingsforløpet, bedre livskvalitet og redusere behandlingsbyrden for pasienter og pårørende. I tillegg kan det redusere personellbehov i helsetjenesten.

Sikkerhetsdataene fra studie 281102 viser at pasienter generelt rapporterte en lavere forekomst av bivirkninger under profylakse med rADAMTS13 sammenlignet med SOC. De hyppigste rapporterte bivirkningene var hodepine, diaré, svimmelhet, øvre luftveisinfeksjon, kvalme og migrene.

Samlet sett vurderer DMP at den ene rapporterte akutte TTP-hendelsen ved SOC-behandling i studie 281102, ikke gir tilstrekkelig grunnlag for å vurdere relativ effekt mellom behandlingene. Det er dermed ikke mulig å konkludere med om rADAMTS13 har tilsvarende, bedre eller dårligere effekt enn SOC basert på akutte TTP-hendelser alene. Effekt på subakutte og isolerte TTP-manifestasjoner (sekundære endepunkter) og høyere og lengre varighet av ADSAMTS13-aktivitet kan indikere fordeler av rADAMTS13, men det er nødvendig med ytterligere dokumentasjon for å kunne fastslå dette.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for et års profylaktisk behandling med rADAMTS13 er om lag 3,3 millioner NOK for voksne og 1,4 millioner NOK for barn, basert på antatt gjennomsnittsvekt og maksimal AUP uten mva.

Kostnadssammenligningen mellom rADAMTS13 og Octaplasma inkluderer kostnader forbundet med legemiddel, administrasjon, reise og tidsbruk, i henhold til DMPs retningslinjer. rADAMTS13 forventes å administreres hjemme og ikke medføre administrasjonskostnader utover opplæring. Dagens standardbehandling med Octaplasma må derimot gis på sykehus.

Behandling med rADAMTS13 er forbundet med en gjennomsnittlig årlig merkostnad på om lag 3 millioner NOK per voksen pasient og 1,1 millioner NOK per barn sammenliknet med standardbehandling med Octaplasma.

Kostnadene er avhengige av doseringsintervall og pasientvekt. I henhold til preparatomtalen administreres rADAMTS13 annenhver uke (Q2W), med mulighet for økt behandlingsfrekvens til én gang per uke (Q1W). I hovedanalysen har DMP lagt til grunn 80 % Q2W, og 20 % Q1W, basert på fordelingen i studie 281102. I scenarioanalyser har DMP utforsket ulike antagelser om dosering av rADAMTS13 og Octaplasma, og årlig merkostnad for rADAMTS13 varierer fra 2,4 til 3,8 millioner NOK per voksen pasient og fra 0,9 til 1,5 millioner NOK per barn i disse analysene. Dosering og doseringsfrekvens av rADAMTS13 har som forventet størst betydning for kostnadsforskjellen.

Kostnader knyttet til akutte hendelser vil kunne komme i tillegg til kostnadene ved profylaktisk behandling for både Octaplasma og rADAMTS13. Basert på dosering ihht. preparatomtalen, er legemiddelkostnaden per akutt TTP-hendelse estimert til ca. 255 000 NOK for voksne og 135 000 NOK for barn ved behandling med rADAMTS13. For Octaplasma er legemiddelkostnaden for et akutt TTP-anfall estimert til ca. 22 000 NOK for voksne og 13 000 NOK for barn.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser for Octaplasma (dagens behandling). Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Merkostnaden for rADAMTS13 sammenliknet med Octaplasma, med disse konfidensielle prisene, vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden dette er en metodevurdering uten beregning av kostnadseffektivitet, har DMP ikke gjennomført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Sykdomsalvorlighet og sykdomsforløp hos pasienter med cTTP varierer betydelig. Tilstanden kan være livstruende, med høy forekomst av alvorlige, akutte episoder og dødsfall i nyfødtp perioden og tidlig barnealder. Antallet akutte episoder reduseres gjerne med økende alder, og enkelte pasienter har et mer intermitterende forløp med lengre asymptomatiske perioder. Under graviditet er risikoen for hendelser imidlertid økt. Pasienter som diagnostiseres i voksen alder synes generelt å ha et mindre alvorlig sykdomsforløp enn de som diagnostiseres tidlig i livet, men kan fortsatt utvikle alvorlige komplikasjoner, inkludert tromboembolisk sykdom.

Ubehandlet er tilstanden forbundet med høy mortalitet ved akutte episoder. Profylaktisk behandling med regelmessige infusjoner anses nødvendig for å forebygge anfall og redusere risikoen for varig organskade. Ved tidlig diagnostikk og adekvat behandling overlever de fleste pasienter, men langtidsprognosen er usikker.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen knyttet til legemiddelbudsjettet for sykehusene ved å ta i bruk rADAMTS13 (Adzynma) ved behandling av cTTP vil være om lag 66 millioner NOK i det femte budsjettåret.

Budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenesten samlet, som inkluderer legemiddelkostnader og administrasjonskostnader, vil være om lag 62 millioner NOK i det femte budsjettåret. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene er det lagt til grunn at av de totalt 26 pasientene med diagnosen cTTP i Norge, vil alle barna (n=6) og to tredjedeler av de voksne (n=14) behandles profylaktisk med rADAMTS13 i det femte budsjettåret. Hvis også alle de voksne pasientene behandles profylaktisk med rADAMTS13, blir de estimerte budsjettkonsekvensene for sykehusene 90 millioner NOK (kun legemiddel) og 85 millioner NOK (legemiddel + administrasjon) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Et budsjett med rabatterte konfidensielle priser på legemidlene i analysen vil komme frem i et separat dokument som DMP oversender til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Usikkerhet

Dokumentasjonsgrunnlaget på effekt- og sikkerhet for rADAMTS13 er forbundet med stor usikkerhet. Dette skyldes i hovedsak et fåtall rapporterte kliniske hendelser, et lite pasientgrunnlag og begrenset oppfølgingstid i studie 281102.

Studien har flere metodiske begrensninger. Studien er gjennomført med et overkrysningsdesign med relativt korte behandlingsperioder (6 måneder per periode). Gitt den lave hendelsesraten ved cTTP, er oppfølgingstiden utilstrekkelig til å fange opp klinisk relevante forskjeller mellom behandlingene, særlig for sjeldne utfall som akutte TTP-hendelser. Overkrysningsdesignet kan i tillegg være sårbart for periode- og carry-over-effekter, noe som kan komplisere tolkningen av intraindividuelle sammenligninger. Den etterfølgende enarmede oppfølgingsperioden (periode 3) mangler kontrollarm, noe som begrenser muligheten til å vurdere langtidseffekt og -sikkerhet relativt til standardbehandling. Åpen behandlingsallokering pga. stor forskjell i administrasjonsvolum mellom plasma og rADAMTS13, innebærer risiko for bias.

Dokumentasjon på bruk av rADAMTS13 i relevante undergrupper, blant annet hos små barn og gravide, er svært begrenset. 281102-studien ekskluderte også pasienter som hadde hatt et alvorlig TTP-anfall siste 30 dager fra profylaksekohorten, dvs. at de sykeste pasientene var ekskludert. Effekten av potensielle modifierende faktorer, som alder ved diagnose, sykdomsalvorlighet, ADAMTS13-aktivitet og utløsende hendelser (særlig graviditet og infeksjon) som kan påvirke behandlingseffekt, dosering og risiko for gjennombruddshendelser er i liten grad undersøkt. Dette medfører ytterligere usikkerhet knyttet til overførbarhet til norske pasienter, samt vurdering av relativ effekt og dermed nytte.

Det foreligger et biologisk rasjonale for effekt av rADAMTS13 da det erstatter et ekvivalent endogent enzym som mangler. Farmakodynamiske data viser høyere nivåer og lengre varighet av ADAMTS13-aktivitet sammenlignet med standardbehandling, noe som understøtter en forventet klinisk effekt. Det er imidlertid ikke dokumentert i hvilken grad dette oversettes til klinisk relevante utfall, herunder reduksjon i akutte TTP-hendelser ved profylaktisk behandling. Ifølge de medisinske fagekspertene er det ikke etablert et nivå av ADAMTS13-aktivitet som sikrer tilstrekkelig beskyttelse. I klinisk praksis benyttes trombocytall, kliniske symptomer og evt. tegn til organskade for å indikere adekvat ADAMTS13-aktivitetsnivå. Dokumentasjon på effekt ved behovsbehandling er særlig begrenset, men måling av ADAMTS13-aktivitet og trombocytall fra studien indikerer effekt på behandling av akutte hendelser.

rADAMTS13 ble gitt markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag (eng. *exceptional circumstances*) av EMA, dvs. en markedsføringstillatelse på tross av begrenset dokumentasjon. Dette er begrunnet med at cTTP er en svært sjelden sykdom, som gjør det krevende å fremskaffe omfattende dokumentasjon, samt det farmakologiske rasjonale for forventet effekt. Godkjenningen krever at ytterligere effekt- og sikkerhetsdokumentasjon leveres til EMA. Endelige resultater fra oppfølgingsstudien 3002 (en etterfølgende studie til

studie 281102) og en etter-markedsføringsstudie (PASS), som forventes henholdsvis i september 2027 og desember 2030, skal sendes inn. Behov for ytterligere informasjon om sikkerhet omfatter for eksempel risiko for hypersensitivitetsreaksjoner og immunogenitet som kan føre til redusert respons på rADAMTS13, og gjennombruddshendelser av akutte TTP-episoder. I tillegg foreligger det usikkerhet knyttet til graviditetsrelaterte risikoer. Langtidsdata på effekt og sikkerhet er særlig aktuelt sett i lys av at rADAMTS13 er tiltenkt som langtidsprofylaktisk behandling.

Utvidet informasjon

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at rADMATS13 (Adzynma) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av ADAMTS13-mangel hos barn og voksne med medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (cTTP). rADMATS13 kan brukes hos alle aldersgrupper.

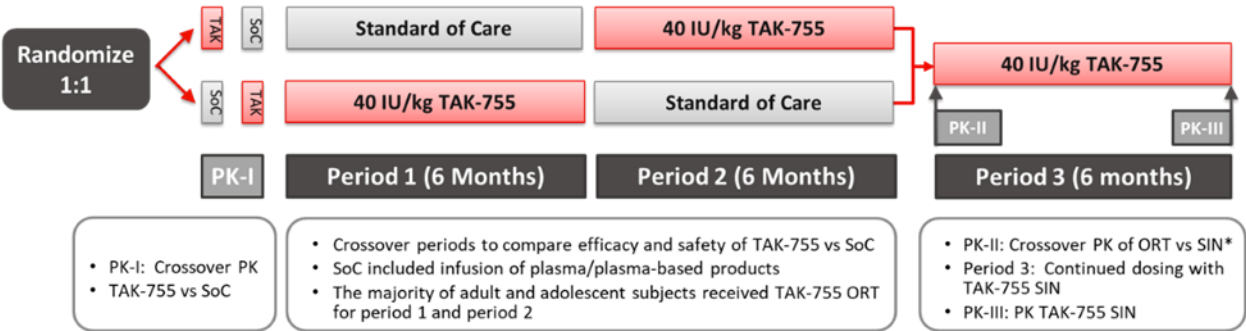
Som følge av at cTTP er en sjelden sykdom er dokumentasjonen på effekt og sikkerhet begrenset, og rADMATS13 har blitt godkjent på særskilt grunnlag av EMA, noe som innebærer at ytterligere dokumentasjon på effekt og sikkerhet skal fremskaffes (2).

Studien 281102 utgjorde hoveddokumentasjonsgrunnlaget for EMA sin vurdering av rADAMTS13 og utgjør også hovedkilden til effekt og sikkerhet i innsendt dokumentasjon til metodevurderingen. Studie 281102 var en randomisert, kontrollert, åpen overkrysningsstudie der pasientene ble fordelt til to behandlings-sekvenser. I den første behandlingsperioden (periode 1; 6 måneder) mottok pasientene enten profylaktisk behandling med standardbehandling (SOC) eller rADAMTS13. I den påfølgende behandlingsperioden (periode 2; 6 måneder) krysset pasientene over til alternativ behandling (henholdsvis rADMATS13 eller SOC). Etter fullført periode 1 og periode 2 gikk alle pasienter over til behandling med rADMATS13 i en åpen oppfølgingsperiode (periode 3; 6 måneder).

Pasienter ble også randomisert til behovsbehandling (OD, *on demand*) med SOC eller rADMATS13 dersom en akutt hendelse skulle oppstå i run-in fasen til studien 281102. Pasienter inkludert i behovskohorten kunne, etter resolusjon av en akutt TTP-hendelse, overføres til den profylaktiske kohorten og fortsette deltakelse i studien (2).

Studiedesignet i Studie 281102 er oppsummert i Figur 1 Studiedesign av studie 281102 Figur 1 og Tabell 1.

Figur 1 Studiedesign av studie 281102 (3).



ORT=Orth, Austria; PK=pharmacokinetic; SIN=Singapore; SoC=standard of care, TAK-755 = rADMATS13

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

Studie 281102 (4)	
Studie ID	NCT03393975
Design	Prospektiv, randomisert, kontrollert, åpen, multisenter,

	to-perioders overkrysningsstudie i fase 3 etterfulgt av en enarmet fortsettelsesperiode
Studielokasjon	Global; USA, Østerrike, Frankrike, Tyskland, Italia, Japan, Spania, Sveits, Storbritannia
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: Dokumentert diagnose av alvorlig arvelig ADAMTS13-mangel, definert som: - Bekreftet ved molekulærgenetisk testing, dokumentert i deltakerens sykehistorie eller ved screening, og - ADAMTS13-aktivitet < 10 %, målt ved fluorescens resonansenergioverføring-von Willebrand-faktor-73-analyse (FRETs-VWF73), dokumentert i deltakerens sykehistorie eller ved screening (deltakere som på screeningtidspunktet mottok profylaktisk standardbehandling (SoC) kunne ha ADAMTS13-aktivitet > 10 %). - Ingen tegn til alvorlig TTP ved screening (dvs. ikke trombocytall < 100 000/µl og forhøyet LDH > 2 × øvre referansegrense [ULN]) (gjelder kun den profylaktiske kohorten). For OD-kohorten ble pasienter som gjennomgikk en akutt TTP inkludert og randomisert til behandling med SOC eller rADAMTS13. Alder 0 til 70 år Kvinner i fertil alder måtte ha negativ graviditetstest og følge krav til prevensjon i protokollen Voksne (≥18 år) måtte ha Karnofsky-score ≥70 %. Barn (<18 år) måtte ha Lansky-score ≥80 %. Viktige eksklusjonskriterier: - Annen TTP-lignende tilstand (mikroangiopatisk hemolytisk anemi), inkludert ervervet TTP (aTTP). - Akutt TTP-hendelse < 30 dager før screening (kun profylaktisk kohort). - Sykehistorie med eller påvist funksjonell ADAMTS13-hemmer ved screening. - Genetisk eller ervervet immunsvikt som kan påvirke vurdering av immunogenisitet (inkl. hiv med CD4 < 200/mm³ eller kronisk immunsuppressiv behandling). Antall randomiserte pasienter: Profylaktisk kohort (totalt 48 pasienter): 22 pasienter ble randomisert til rADAMTS13 (Adzynma) → SoC, og 26 pasienter ble randomisert til SoC → rADAMTS13 (Adzynma). Ved-behovs-kohort (totalt 5 pasienter): 2 pasienter ble randomisert til rADAMTS13 (Adzynma), og 3 pasienter ble randomisert til SoC.
Intervensjon	Profylaktisk behandling: Intravenøse infusjoner med 40 IE/kg rADAMTS13 én gang per uke (Q1W) eller én gang annenhver uke (Q2W). Doseringsfrekvensen ble bestemt ut fra tidligere profylaktisk behandlingsfrekvens med standardbehandling (SoC).

	Ved-behov-kohort (OD): Deltakerne fikk en initial dose på 40 IE/kg ($\pm$ 4 IE/kg) dag 1, etterfulgt av en dose på 20 IE/kg ($\pm$ 2 IE/kg) dag 2, og deretter en daglig tilleggsdose på 15 IE/kg ($\pm$ 1,5 IE/kg) rADAMTS13 frem til 2 dager etter at TTP-hendelsen hadde gått over.
Komparator	Behandlers valg av standardbehandling (SoC) med plasmabaserte terapier, hovedsakelig ferskfrosset plasma.
Primært endepunkt	Forekomst av akutte TTP-hendelser ved profylaktisk behandling, definert som: – fall i trombocytall ($\geq$ 50 % av baseline eller trombocytall $<100 \times 10^9$/liter), og – økning av LDH ($>2 \times$ baseline eller $>2 \times$ ULN))
Viktige sekundære endepunkter	– Andel akutte TTP-hendelser som responderte på rADAMTS13, definert som ikke behov for annet ADAMTS13-holdig legemiddel (profylaktisk og ved-behov-kohort). – Tid til opphør av akutte TTP-hendelser etter oppstart av behandling med rADAMTS13 eller SoC (profylaktisk og ved-behov-kohort). – Forekomst av isolerte TTP-manifestasjoner (trombocytopeni, Mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA)), nyredysfunksjon, neurologiske tegn og symptomer samt magesmerter) i profylaktisk kohort. – Forekomst av dosejustering og tilleggsdose for hver behandling i profylaktisk kohort.
Observasjonstid	Periode 1: 6 måneder Periode 2: 6 måneder Periode 3: 6 måneder
Datakutt	Interim datakutt: August 2022 Endelig datakutt: Desember 2024

1.2 Resultater

1.2.1 Pasientpopulasjon

Profylaksekohorten inkluderte 48 pasienter med en gjennomsnittsalder på 31,0 år (SD 16,7; 3–68 år), hvor 75,0 % var voksne, og med en relativt balansert kjønnsfordeling (41,7 % menn). Gjennomsnittlig ADAMTS13-aktivitet ved baseline var 3,49 (SD 2,76). Totalt 8 pasienter hadde opplevd akutte TTP-hendelser i løpet av de siste 12 månedene, og 5 pasienter rapporterte subakutte hendelser.

Gjennomsnittlig alder ved diagnose var 16 år. De fleste pasientene hadde mottatt tidligere behandling, hovedsakelig ferskfrosset plasma (68,8 %) eller kjemisk behandlet plasma (solvent-detergent plasma, SDTP) (25,0 %), mens bruk av FVIII/VWF-konsentrater var begrenset.

Behovskohorten inkluderte 5 pasienter (2 randomisert til rADAMTS13) med en gjennomsnittlig alder på 21,7 år (SD: 10,4). ADAMTS13-aktiviteten ved baseline var 2,27 (SD 2,66). To av pasientene hadde hatt minst én akutt hendelse i løpet av de siste 12 månedene (totalt 2 hendelser), og én av pasientene hadde hatt minst én subakutt hendelse (totalt 1 hendelse). Gjennomsnittlig alder ved diagnose var 5 år.

Pasientene hadde mottatt behandling for cTTP før studiestart, hovedsakelig med ferskfrosset plasma og SDTP.

Pasientkarakteristika for studiekohortene er oppsummert i Tabell 2 og Tabell 3.

Tabell 2 Baselinekarakteristika for studie 281102 (2,3).

Characteristic	Total Prophylactic cohort			On-Demand Cohort		
	rADAMTS13 (Adzynma®) – SoC N=21	SoC - rADAMTS13 (Adzynma®) N=27	Total N=48	rADAMTS13 (Adzynma®) N=2	SoC N=3	Total N=5
Age (years)						
Mean (SD)	33.5 (16.51)	29.1 (16.89)	31.0 (16.69)	20 (0.00)	28.3 (8.02)	21.7 (10.44)
Median	42.0	27.0	32.5	20	29	20.0
Min, Max	3, 54	5, 68	3, 68	20,20	-	20, 36
Mean age (years) (SD) ≥18 years	41.7 (7.47)	35.6 (14.60)	38.3 (12.21)	20.0 (0.00)	28.3 (8.02)	25.0 (7.28)
Age Group [n (%)]						
≥18 years	16 (76.2)	20 (74.1)	36 (75.0)	2 (100)	3 (100.0)	5 (83.3)
Sex [n (%)]						
Female	12 (57.1)	16 (59.3)	28 (58.3)	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (33.3)
Childbearing Potential [n (%)]	9 (75.0)	12 (75.0)	21 (75.0)	1 (100)	0	1 (50.0)
Ethnicity [n (%)]						
Hispanic or Latino	1 (4.8)	0	1 (2.1)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	16 (76.2)	23 (85.2)	39 (81.3)	2 (100)	3 (100)	6 (100)
Not Reported	4 (19.0)	4 (14.8)	8 (16.7)	0	0	0
Race [n (%)]						
Asian	2 (9.5)	3 (11.1)	5 (10.4)	1 (50.0)	0	1 (16.7)
Black or African American	0	1 (3.7)	1 (2.1)	0	0	1 (16.7)

[illegible]

Characteristic	Total Prophylactic cohort ^a			OD Cohort ^b		
	rADAMTS13 (Adzynma®) – SoC ^c (N=21)	SoC - rADAMTS13 (Adzynma®) ^d (N=27)	Total (N=48)	rADAMTS13 (Adzynma®) (N=2)	SoC (N=4)	Total (N=6)
A	9 (42.9)	5 (18.5)	14 (29.2)	0	2 (50.0)	2 (33.3)
B	4 (19.0)	3 (11.1)	7 (14.6)	1 (50.0)	0	1 (16.7)
AB	2 (9.5)	5 (18.5)	7 (14.6)	0	0	0
O	6 (28.6)	14 (51.9)	20 (41.7)	1 (50.0)	2 (50.0)	3 (50.0)
Rhesus Factor, n (%)						
Positive	18 (85.7)	22 (81.5)	40 (83.3)	2 (100)	2 (50.0)	4 (66.7)
Negative	3 (14.3)	5 (18.5)	8 (16.7)	0	2 (50.0)	2 (33.3)
ADAMTS13 Activity Levels Prior to any cTTP treatment (%)						
n	17	27	44	2	4	6
Mean (SD)	3.82 (2.738)	3.29 (2.805)	3.49 (2.760)	0.90 (1.273)	2.95 (2.479)	2.27 (2.265)
History of Acute TTP Events (in the Past 12 Months), n (%)						
Yes	5 (23.8)	3 (11.1)	8 (16.7)	0	2 (50.0)	2 (33.3)
No	16 (76.2)	24 (88.9)	40 (83.3)	2 (100)	2 (50.0)	4 (66.7)
History of Subacute TTP Events (in the Past 12 Months), n (%)						
Yes	2 (9.5)	3 (11.1)	5 (10.4)	1 (50.0)	0	1 (16.7)
No	19 (90.5)	24 (88.9)	43 (89.6)	1 (50.0)	4 (100)	5 (83.3)

Forkortelser: TTP = trombotisk trombocytopenisk, FFP = ferskfrosset blodplasma, SDTP= kjemisk behandlet plasma (med solvent-detergent).

1.2.2 Klinisk effekt

Det primære endepunktet for 281102-studien var forekomsten av akutte TTP-hendelser sammenlignet mellom periodene hvor pasienter fikk rutinemessig profylaktisk behandling med rADAMTS13 eller behandlerens valg av plasmabehandling (SOC). Sekundære endepunkter inkluderer subakutte hendelser og isolerte TTP-hendelser. Definisjonene av disse tre utfallsmålene er presentert i tabellen nedenfor.

For OD-kohorten er endepunktet opphør av akutte TTP-hendelser mest relevant.

Tabell 4 Definisjoner av kliniske endepunkter brukt i studie 281102 (3).

	Acute episode/event (primary endpoint)	Subacute episode/event (secondary endpoint)	Isolated TTP manifestations
Criteria	Both of the following laboratory measures ^a	At least 2 of the following, at least 1 of which must include a laboratory measure ^a	Any of the following
Thrombocytopenia	Drop in platelet count $\geq 50\%$ of baseline or a platelet count $< 100,000/\mu\text{L}$	Drop in platelet count $\geq 25\%$ of baseline or a drop in platelet count $< 150,000/\mu\text{L}$	Drop in platelet count $\geq 25\%$ of baseline or a drop in platelet count $< 150,000/\mu\text{L}$

Microangiopathic Haemolytic Anaemia (MAHA)	Elevation of LDH >2× of baseline or >2×ULN	Elevation of LDH >1.5× of baseline or >1.5×ULN	Elevation of LDH >1.5× of baseline or >1.5×ULN
TTP-related Clinical Signs/Symptoms	Not required to meet criteria but to be recorded if observed	Organ-specific signs and symptoms, including but not limited to: Renal signs, as defined by increase of serum creatinine >1.5×baseline Neurological symptoms (e.g., headache, confusion, memory issues, irritability, paraesthesia, dysarthria, dysphonia, visual disturbances, focal or general motor symptoms including seizures) Fever ($\geq 100.4^{\circ}\text{F}/38^{\circ}\text{C}$) Fatigue/lethargy Abdominal pain	Organ-specific signs and symptoms, including but not limited to: Renal signs, as defined by increase of serum creatinine >1.5×baseline Neurological symptoms (e.g., headache, confusion, memory issues, irritability, paraesthesia, dysarthria, dysphonia, visual disturbances, focal or general motor symptoms including seizures) Fever ($\geq 100.4^{\circ}\text{F}/38^{\circ}\text{C}$) Fatigue/lethargy Abdominal pain

Forkortelser: LDH= laktatdehydrogenase; TTP = trombotisk trombocytopenisk purpura; ULN = øvre normalgrense.

^a I denne sammenhengen refererer en laboratoriemåling til trombocytall eller en LDH-måling.

Profylaktisk behandling med rADMATS13

For effektdataene har Takeda presentert resultater fra mFAS (modified Full Analysis Set), som omfatter alle pasienter randomisert til profylaktisk behandling, med enkelte unntak. Blant de 48 randomiserte pasientene ble 46 inkludert i mFAS. Én pasient ble ekskludert grunnet manglende bekreftet diagnose av cTTP, og én pasient ble ekskludert fordi vedkommende ikke mottok randomisert behandling (2).

Behandlingsetterlevelsen var høy, med et gjennomsnitt på 99,94 % for rADMATS13 og 97,84 % for SOC i den profylaktiske kohorten.

Resultatene fra studie 281102 er utelukkende presentert som deskriptiv statistikk for både primære og sekundære endepunkter. På grunn av et lavt antall hendelser mangler studien statistisk styrke, og er dermed ikke egnet til å påvise forskjeller mellom behandling med rADMATS13 og standardbehandling.

Primært utfallsmål - Akutte trombotiske trombocytopeniske (TTP)-hendelser

For pasienter som mottok profylaktisk behandling med rADMATS13 i studien 281102 var gjennomsnittlig total eksponeringstid i studien 14,45 måneder. 20 % fikk behandling én gang ukentlig (Q1W), mens 80% fikk behandling annenhver uke (Q2W) (2).

I løpet av studien ble det ikke rapportert akutte TTP-hendelser i behandlingsperioden med rADMATS13. Dette inkluderer også oppfølgingsperioden (Periode 3). Til sammenligning ble det rapportert en akutt TTP-hendelse i løpet av periodene med SOC (2).

Resultater for det primære endepunktet i studieperioden med profylaktisk behandling med rADMATS13 sammenlignet med SOC er oppsummert i Tabell 5.

Tabell 5 Akutte TTP-hendelser for de ulike studieperiodene i den profylaktiske kohorten (5).

Demographic Group Parameter Statistic	SoC (N=46)	rADAMTS13 (N=45)	
	Period 1 and 2	Period 1 and 2	Period 3
Number of participants with acute TTP event (%), Number of acute TTP events	1 (2.2) 1	0	0
Annualized acute TTP event rate			
Mean (SD)	0.04 (0.254)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 1.7	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Duration of observation period (years)			
Mean (SD)	0.53 (0.080)	0.55 (0.036)	0.57 (0.176)
Median	0.54	0.55	0.51
Min, Max	0.1, 0.6	0.5, 0.6	0.5, 1.3
Q1, Q3	0.50, 0.58	0.52, 0.58	0.46, 0.59

Sekundære utfallsmål - Isolerte TTP-manifestasjoner og subakutte TTP-hendelser

Flere kliniske endepunkter ble vurdert i studien 281102 i periodene 1, 2 og 3, disse er tidligere definert i Tabell 4.

Isolerte TTP-hendelser

Antall pasienter med en eller flere isolerte TTP-hendelser og totalt antall TTP-hendelser er beskrevet i Tabell 6.

Blant de hyppigst rapporterte isolerte TTP-manifestasjonene var trombocytopeni, som ble observert hos pasienter behandlet med både rADAMTS13 og SOC. Samlet sett var andel pasienter som rapporterte isolerte TTP-hendelser lavere, og færre hendelser ble rapportert totalt i perioden der pasientene fikk behandling med rADAMTS13 sammenlignet med SOC.

Tabell 6 Isolerte TTP-manifestasjoner - antall pasienter og antall hendelser i den profylaktiske kohorten (5).

Event	SoC (N=45)	rADAMTS13 (N=44)	
	Period 1 and 2	Period 1 and 2	Period 3
Thrombocytopenia events			
Number of participants with event (%), Number of events	21 (46.7) 89	13 (29.5) 50	11 (25.0) 23
MAHA events			
Number of participants with event (%), Number of events	12 (26.7) 31	8 (18.2) 23	13 (29.5) 20
Renal dysfunction events			
Number of participants with event (%), Number of events	2 (4.4) 5	5 (11.4) 11	4 (9.1) 10
Neurological symptoms events			

Event	SoC (N=45)	rADAMTS13 (N=44)	
	Period 1 and 2	Period 1 and 2	Period 3
Number of participants with event (%), Number of events	7 (15.6) 28	4 (9.1) 18	9 (20.5) 24
Abdominal Pain events			
Number of participants with event (%), Number of events	6 (13.3) 8	2 (4.5) 4	2 (4.5) 4
Other TTP manifestations			
Number of participants with event (%), Number of events	12 (26.7) 19	5 (11.4) 7	6 (13.6) 13

En deltaker gjennomførte screening og ble inkludert i studien mer enn én gang, og er derfor inkludert i mFAS som to studiedeltakere.

Subakutte TTP-hendelser

Hos pasienter som fikk behandling med rADMATS13 ble det rapportert én subakutt TTP-hendelse i henholdsvis periode 1 og periode 2, samt tre subakutte hendelser i oppfølgingsperioden 3. Hos pasienter som mottok SOC, oppstod det syv subakutte TTP-hendelser hos seks pasienter i periode 1. Antallet pasienter som opplevde én eller flere subakutte hendelser var høyere i gruppen behandlet med SoC sammenlignet med rADMATS13. Resultatene er oppsummert i tabellen under.

Tabell 7 Subakutte TTP-hendelser - antall pasienter og antall hendelser i den profylaktiske kohorten (5).

Subacute TTP events	SoC (N=45)	rADAMTS13 (N=44)	
	Period 1 and 2	Period 1 and 2	Period 3
Number of participants (%), Number of events	6 (13.3) 7	1 (2.3) 1	3 (6.8) 3

Behovsbehandling med rADMATS13

Blant de 5 pasientene som ble randomisert til behovsbehandling med SOC eller rADMATS13, var det to pasienter som fikk behovsbehandling med rADMATS13.

Kun én akutt TTP-hendelse behandlet med rADMATS13 i behovskohorten ble bekreftet å oppfylle protokollens definisjon av en akutt TTP-hendelse. Denne hendelsen ble vurdert som løst, og andelen akutte TTP-hendelser med respons på behandling er dermed basert på dette ene tilfellet. Rapportert tid til opphør av hendelsen var 3,0 dager.

En ytterligere hendelse behandlet med rADMATS13 oppfylte ikke de protokolldefinerte kriteriene for en akutt hendelse basert på sentrallaboratoriets vurdering, og ble derfor ikke inkludert i analysen av dette endepunktet. Denne hendelsen ble rapportert løst etter 5 dager.

For behovsbehandling med SOC ble tre hendelser som ikke oppfylte protokolldefinerte kriterier for en akutt hendelse rapportert som løst etter henholdsvis 2, 4 og 5 dager.

ADAMTS13-aktivitet etter behandling med rADMATS13 og plasmabaserte behandlinger (SOC)

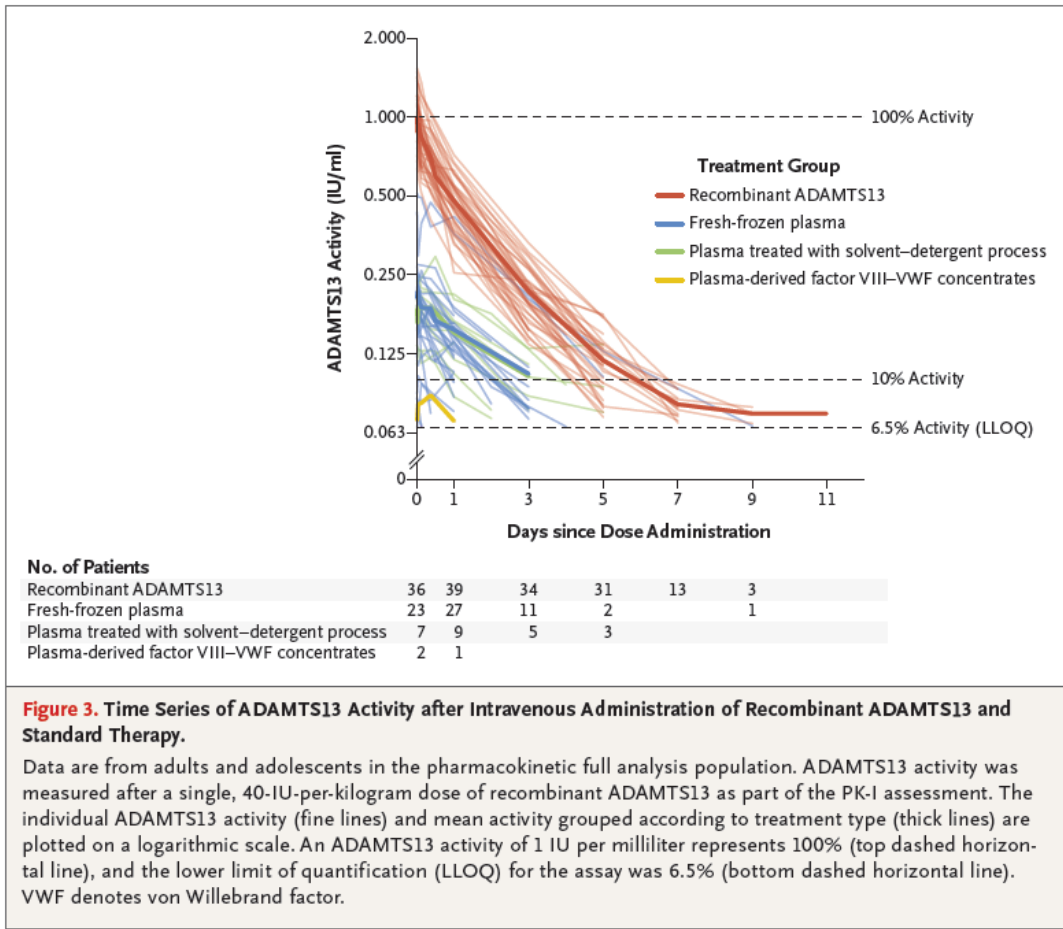
Blant de 48 pasientene som ble randomisert til profylaktisk behandling i studie 281102, ble det gjennomført farmakokinetiske målinger hos 36 pasienter som var tilgjengelig ved interimanalysen (2).

Målinger av ADAMTS13-aktivitet etter en enkeltdose med rADAMTS13 sammenlignet med plasmabasert behandling viser at den høyeste gjennomsnittlige målingen (mean Cmax) for studiepopulasjonen var 1,01 IE per ml (95 % KI: 0,92 til 1,09) ved behandling med rADAMTS13 og 0,19 IE per ml (95 % KI: 0,15 til 0,22) ved SOC. Dette tilsvarer at maksimal ADAMTS13-aktivitet i gjennomsnitt var henholdsvis 101 % av normalnivå ved behandling med rADAMTS13 og 19 % ved behandling med SOC.

Gjennomsnittlig varighet av ADAMTS13-aktivitet på ≥10 % var 5,2 dager (95 % KI: 4,9 til 5,5) etter administrasjon av rADAMTS13, sammenlignet med 1,7 dager (95 % KI: 1,2 til 2,2) ved SOC med plasma. Ved gjentatt behandling ble varigheten av ADAMTS13-aktivitet ≥10 % predikert å være lengre, opptil 9 dager. Det foreligger begrensede data hos barn. Populasjonsfarmakokinetiske analyser og estimater for ulike vektgrupper indikerte at spedbarn med kroppsvekt <10 kg kan ha kortere varighet med over 10 % ADAMTS13-aktivitet (omtrent 6 dager) enn voksne (omtrent 10 dager), noe som kan tilsi behov for hyppigere dosering hos de minste barna (2) .

Målinger fra pasientene som fikk behovsbehandling viste tilsvarende ADAMTS13-aktivitet som pasientene i den profylaktiske kohorten (2).

Figur 2 viser ADAMTS13-aktivitetsmålinger etter behandling med rADAMTS13 og plasmabaserte behandlinger (SOC).



Figur 2 Tidsserie av ADAMTS13-aktivitet etter intravenøs administrasjon av rekombinant ADAMTS13 og plasmabaserte behandlinger (6). Opphavsrettsbeskyttet: Copyright 2024 Massachusetts Medical society. Gjengitt med tillatelse.

1.2.3 Livskvalitet

Ifølge innsendt dokumentasjon fra Takeda ble helserelatert livskvalitet (HRQoL) forsøkt innhentet i studie 281102. På grunn av et lavt antall deltakere, en høy andel manglende data, samt begrensninger ved de generiske måleinstrumentene (EQ-5D-3L og SF-36) til å fange opp alle relevante aspekter ved livskvalitet, ble de innsamlede dataene vurdert som uegnet for analyse av HRQoL.

1.2.4 Sikkerhet

Presenterte sikkerhetsdata er hovedsakelig basert på resultater fra 281102-studien fra n=47 pasienter som mottok profylaktisk behandling med rADMATS13, hvor eksponering var opp til 22 måneder, i gjennomsnitt 14,4 (SD: 2,917) måneder, og 48 pasienter som mottok plasmabasertbehandling (SOC).

De vanligste bivirkningene av rADMATS13 som ble meldt i den kliniske studien var hodepine (31,3 %), diaré (17,8 %), svimmelhet (16,4 %), øvre luftveisinfeksjon (15,1 %), kvalme (13,7 %) og migrene (11 %).

Syv alvorlige behandlingsutløste bivirkninger (serious adverse events, SAEs) ble rapportert hos 7 deltakere (14,6 %) som mottok SOC, hvorav én ble vurdert som relatert til studiemedikamentet. Én deltaker (2,1 %) opplevde én SAE i periode 1 og 2, og 5 deltakere (10,9 %) opplevde totalt 6 SAEs i periode 3 under behandling med rADMATS13. Ingen av disse ble vurdert som relatert til rADMATS13.

Det ble ikke rapportert bivirkninger som førte til seponering eller avbrudd av behandling med rADAMTS13. Allergisk overfølsomhetsreaksjoner kan imidlertid forekomme under behandling med rADAMTS13.

Dosejusteringer ble registrert hos 5 deltakere som fikk rADAMAMTS13 og var knyttet til organspesifikke symptomer, med eller uten endringer i trombocytter eller laktatdehydrogenase (7).

Samlet sett var både antall og andel personer som rapporterte behandlingsrelaterte bivirkninger lavere ved behandling med rADMATS13 sammenlignet med SOC (7).

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

DMP presenterer en sammenligning av årlige kostnader knyttet til behandling med rADMATS13 og dagens standardbehandling hos pasienter med cTTP. I tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene, legges Octaplasma til grunn som standardbehandling i denne kostnadssammenligningen. Sammenligningen skiller mellom profylaktisk og behovsbasert behandling, samt mellom voksne og barn.

Kostnadene i analysen inkluderer kostnader til legemidler, administrering, reise og tidsbruk for pasient og pårørende, i henhold til DMPs retningslinjer.

Kostnadene DMP bruker i kostnadssammenligningen er justert til 2025-verdi.

2.1.1 Legemiddelpriser

Legemiddelprisene i DMP sin kostnadssammenligning er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.). Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene. Resultatene med disse prisene presenteres i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Legemiddelprisene til rADAMTS13 og Octaplasma er presentert i Tabell 8. Det finnes ulike pakningsstørrelser, med tilnærmet samme pris per IE for rADAMATS13.

Tabell 8 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Preparat	Paknings-størrelse og form	Styrke	Kostnad pr. pakning (NOK)
rADAMTS13	Pulver og væske til insjeksjonsvæske, 1 sett	500 IE	15 001
	Pulver og væske til insjeksjonsvæske, 1 sett	1500 IE	44 946
Octaplasma	Infusjonsvæske, oppløsning, pose 200 ml	45 mg/ml	1 085

2.1.2 Dosering

Dosering av rADAMTS13

Preparatomtalen

Profylaktisk

- 40 IE/kg kroppsvekt én gang annenhver uke.
- Dosefrekvensen ved profylakse kan justeres til 40 IE/kg kroppsvekt én gang per uke basert på klinisk respons.

Behovsbasert

Ved akutte episoder TTP er den anbefalte dosen med rADAMTS13 for å behandle akutte TTP-episoder som følger:

- 40 IE/kg kroppsvekt på dag 1.
- 20 IE/kg kroppsvekt på dag 2.
- 15 IE/kg kroppsvekt fra og med dag 3 én gang daglig til to dager etter at den akutte hendelsen er løst.

Norsk klinisk praksis

DMP legger til grunn at rADAMTS13 doseres i henhold til preparatomtalen. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene vil dosefrekvensen styres av blodplateverdier og forekomst av akutte TTP-hendelser. Ved utilstrekkelig kontroll ved dosering annenhver uke (Q2W), ved blodplateverdier <150 eller forekomst av akutte episoder, kan ukentlig dosering (Q1W) være aktuelt. I hovedanalysen legger DMP til grunn at 20 % behandles Q1W og 80 % Q2W i tråd med observert dosering i den kliniske studien.

Dosering av Octaplasma

Preparatomtalen

Profylaktisk og behovsbasert

Dosen avhenger av klinisk tilstand og underliggende sykdom, men 12-15 ml Octaplasma/kg kroppsvekt er vanligvis en passende startdose.

Det er viktig å overvåke responsen, både klinisk og ved måling av f.eks. aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), protrombintid (PT), og/eller testing av spesifikke koagulasjonsfaktorer.

Norsk klinisk praksis

Vanlig dosering av Octaplasma i norsk klinisk praksis er ca. 12 ml/kg hver 14.-21. dag for både voksne og barn, ifølge innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene. Typisk dose er 1-3 poser for barn og 4-6 poser for voksne. Doseringen kan være noe høyere, opptil 15 ml/kg, under graviditet og inntil seks uker etter fødsel. I hovedanalysen legger DMP til grunn at barn får 3 poser og at voksne får 5 poser per administrering, basert på antatt kroppsvekt.

De medisinske fagekspertene opplyser videre at dosefrekvensen ved profylaktisk behandling er individtilpasset, men at vanligste intervall er Q3W. I tillegg er det praksis, både for barn og voksne, å øke dosefrekvensen midlertidig som forebyggende behandling i situasjoner med økt risiko, som ved større traumer, planlagt kirurgi eller alvorlige infeksjoner. I slike tilfeller kan forebyggende behandling gis daglig frem til pasienten oppnår et stabilt trombocytnivå. I hovedanalysen legger DMP til grunn at 20 % behandles Q2W og 80 % Q3W for Octaplasma.

Kroppsvekt

DMP legger til grunn en gjennomsnittlig kroppsvekt på 80 kg for voksne pasienter i kostnadsberegningene, som et anslag på gjennomsnittlig vekt for menn og kvinner i Norge (8). For en gjennomsnittlig pediatrik pasient antas en vekt på 35,16 kg, som er basert på et gjennomsnitt fra norske vekstkurver (0-18 år) (9).

Svinn

De rekrutterte medisinske fagekspertene opplyser at det er vanlig praksis å avrunde doseringen av Octaplasma til nærmeste hele eller halve enhet for å kaste minst mulig ubrukt produkt. For rADAMTS13 foreligger det to styrker (500 IE og 1500 IE). DMP legger til grunn en sammensetning av disse som gir lavest mulig svinn, basert på antatt gjennomsnittlig kroppsvekt. I kostnadsberegningene antas svinn for begge behandlingene knyttet til profylakse, ettersom det antas at overskudd av legemiddel etter dosering kastes.

2.2 Andre kostnader

Administrasjonskostnader*Profylaktisk behandling*

De rekrutterte medisinske fagekspertene opplyser at Octaplasma administreres på sykehus, mens rADAMTS13 vil kunne selvadministreres hjemme. Det kan dermed påløpe merkostnader knyttet til administrasjon ved profylaktisk behandling med Octaplasma sammenlignet med rADAMTS13.

De medisinske fagekspertene opplyser at plasmainfusjon administreres som dagbehandling på sykehus og krever én sykepleier. Selve infusjonen tar 2 timer, mens total behandlingstid, inkludert forberedelse, infusjon og observasjon er anslått til 3-4 timer. I hovedanalysen legger derfor DMP til grunn to infusjonstimer og to timer sykepleierressurs, hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. For infusjon beregnes først en engangskostnad for de første 30 minuttene på 3 778 NOK. Resterende infusjonstid på 1,5 time kostnadsberegnes deretter til 50 % av grunnsatsen per påbegynte time. Dette tilsvarer to påbegynte timer, som gir en samlet infusjonskostnad på 7 556 NOK $((3\,778 + 3\,778 \cdot 0,5 \cdot 2))$ per administrasjon. Kostnaden for to timer sykepleierressurs er estimert til 1 316 NOK (658 NOK per time). Dette resulterer i en total administrasjonskostnad for Octaplasma på 8 872 NOK per infusjon på sykehus.

De rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer at rADAMTS13 trolig vil selvadministreres av de aller fleste pasientene hjemme, etter opplæring. DMP legger derfor til grunn at rADAMTS13 administreres på sykehus de to første gangene, hvor pasient/pårørende får opplæring, og at pasientene deretter administrerer behandlingen hjemme. Dette resulterer i en kostnad på 7 556 NOK (3 778 NOK per infusjon).

Behovsbasert behandling

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene behandles akutte hendelser på sykehus i norsk klinisk praksis, dette forventes også for rADAMTS13. De medisinske fagekspertene opplyser videre at et sykehusopphold ved en akutt hendelse typisk varer 3 til 5 dager, og at det antakeligvis vil være det samme ved behandling med rADAMTS13. DMP legger derfor ikke til grunn administrasjonskostnader knyttet til behovsbehandling ettersom det ikke forventes forskjeller i administrasjonskostnader mellom behandlingene. Estimert legemiddelkostnad, ved å anta 4 behandlingsdager for begge behandlingssarmene, for en akutt TTP hendelse er presentert i kapittel 2.3.

Reisekostnader

Reisekostnader i forbindelse med profylakse vil være relevant, ettersom pasienter som mottar dagens standardbehandling med Octaplasma må reise til og fra sykehus ved hver administrering. I tillegg vil opplæringsdosene knyttet til behandling med rADAMTS13 kreve reise. Reisekostnader er hentet fra DMPs

enhetskostnadsdatabase, og er estimert til 1 780 NOK ($890 \cdot 2$) tur-retur per pasient for behandling på sykehus.

Tid for pasient og pårørende

Profylaktisk behandling med Octaplasma og rADAMTS13 innebærer ulik tidsbruk knyttet til administrering. Verdien av fritid for pasienter og pårørende er derfor relevant i kostnadsberegningene. DMP tar utgangspunkt i en enhetskostnad per time (334 NOK), hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. For barn legges det til grunn at en pårørende følger barnet. Administrering av Octaplasma antas å kreve en halv dag (4 timer), i samsvar med innspill fra de medisinske fagekspertene. Dette tilsvarer en beregnet kostnad på 1 336 NOK ($334 \cdot 4$) per administrering for både barn og voksne knyttet til profylaktisk behandling med Octaplasma. Reisetid til og fra sykehus er estimert til å være 40 minutter, basert på median beregnet kjøretid til nærmeste akuttmottak i henhold til data fra SSB ((10)). Dette resulterer i en beregnet kostnad på 225 NOK ($(338/60) \cdot 40$) for reisetid tur-retur sykehus per administrering. For behandling med rADAMTS13 antas det at selvadministrering hjemme medfører et tidsbruk på totalt 30 minutter, noe som tilsvarer en estimert kostnad på 167 ($334 \cdot 0,5$) per administrering i forbindelse med rADAMTS13 profylakse.

2.3 Estimat av årlige kostnader per pasient

De årlige estimerte kostnadene for behandling med rADAMTS13 og Octaplasma hos pasienter med medfødt TTP er oppsummert i tabellene nedenfor. Kostnadssammenligningene skiller mellom profylaktisk og behovsbasert behandling, samt mellom voksne og barn.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Profylaktisk behandling

DMPs hovedanalyse for sammenligning av årlige kostnader ved profylaktisk behandling, inkludert kostnader knyttet til legemidler, administrasjon, reisekostnader og verdi av fritid er vist i tabellen under (Tabell 9), differensiert mellom barn og voksne.

Tabell 9 DMPs hovedanalyse for sammenligning av årlige kostnader for profylaktisk behandling med rADAMTS13 og Octaplasma per pasient (voksne (18+) og barn) (maks AUP uten mva.).

Årlig kostnad for profylaktisk behandling	Type kostnad	rADAMTS13 (NOK)	Octaplasma (NOK)	Inkrementell (NOK)
Voksne	Legemiddelkostnader	3 287 531	103 750	3 183 781
	Administrasjonskostnader	7 556	169 740	-162 184
	Reisekostnader	3 560*	34 055*	-30 495
	Tidsbruk	3 684*	29 871*	-26 187
	Totalt	3 302 331	337 417	2 964 913
Barn	Legemiddelkostnader	1 407 128	62 250	1 344 878
	Administrasjonskostnader	7 556	169 740	-162 184
	Reisekostnader	3 560*	34 055*	-30 495
	Tidsbruk	6 918*	59 743*	-44 655
	Totalt	1 425 612	325 789	1 099 824

*For Octaplasma er det lagt til grunn ca. 19 administreringer på sykehus per år, basert på en dosefrekvens der 20 % mottar behandling Q2W og 80 % Q3W. For rADAMTS13 er det lagt til grunn 2 administreringer på sykehus knyttet til opplæring.

Scenarioanalyser knyttet til profylaktisk behandling

DMP ønsker å belyse usikkerheten knyttet til forutsetningene i kostnadssammenligningen. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse (Tabell 10). Scenarioanalysene belyser usikkerhet knyttet til doseringsfrekvens og pasientvekt.

I hovedanalysen antas en 80/20-fordeling av Q2W/Q1W for rADAMTS13 og Q3W/Q2W for Octaplasma som beskrevet i kapittel 2.1.2. På grunn av usikkerheten rundt forventet doseringsfrekvens for rADAMTS13 i norsk klinisk praksis presenterer DMP flere scenarioanalyser. En scenarioanalyse (A) der pasientene fordeles likt, med 50 % Q1W og 50 % Q2W og en scenarioanalyse (B) der alle pasientene antas å motta behandling Q2W. For Octoplasma presenteres en scenarioanalyse (C) knyttet til at pasientene fordeles på 50 % Q2W og 50 % Q3W, samt en scenarioanalyse (D) der 100 % antas å motta behandling Q3W.

I hovedanalysen baserer DMP sine legemiddelberegninger på en antatt gjennomsnittsvekt på 80 kg for voksne og 35,16 kg for barn, hvor dosen avrundes til nærmeste vektintervall og tilhørende antall poser/hetteglass. Ettersom gjennomsnittsvekt i aktuell norsk populasjon og forventet dosering er usikker, utforsker DMP disse antagelsen i tre scenarioanalyser. I hovedanalysen antar DMP at barn i gjennomsnitt mottar 3 poser Octaplasma basert på den gjennomsnittlige kroppsvekten på 35,16 kg. I en scenarioanalyse (E) legger DMP til grunn 2 poser Octaplasma per administrering, da de medisinske fagekspertene anslår at det vanligvis brukes mellom 1-3 poser Octaplasma per administrering til barn. For behandling med rADAMTS13 er antakelser knyttet til svinn og gjennomsnittsvekt usikker. I en scenarioanalyse (F) er gjennomsnittsvekten redusert til 75 kg for voksne pasienter som mottar rADAMTS13, som tilsvarer ett hetteglass mindre. I en annen scenarioanalyse (G) er gjennomsnittsvekt for voksne økt til 87 kg, som krever ett hetteglass ekstra sammenlignet med hovedanalysen.

Tabell 10 Scenarioanalyser for inkrementell kostnad knyttet til profylaktisk behandling med rADAMTS13 versus Octaplasma med utgangspunkt i DMPs hovedanalyse. Kostnadene representerer gjennomsnittlige årlige kostnader (legemiddel, administrasjon, reise og tidsbruk) for en pasient (barn og voksen) (maks AUP uten mva.).

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	Per person (voksen eller barn)	Inkrementell totalkostnad (± endring fra hovedanalyse) (NOK)
Hovedanalyse DMP (inkrementell kostnad for rADAMTS13)				Voksne	2 964 913
				Barn	1 099 824
A	Dosefrekvens rADAMTS13	20 % Q1W 80 % Q2W	50 % Q1W 50 % Q2W	Voksne	3 786 796 (+821 883)
				Barn	1 451 606 (+351 782)
B	Dosefrekvens rADAMTS13	20 % Q1W 80 % Q2W	100 % Q2W	Voksne	2 416 992 (-547 922)
				Barn	865 302 (-234 521)
C	Dosefrekvens Octaplasma	20 % Q2W 80 % Q3W	50 % Q2W 50 % Q3W	Voksne	2 919 343 (- 45 571)
				Barn	1 056 280 (- 43 544)
D	Dosefrekvens Octaplasma	20 % Q2W 80 % Q3W	100 % Q3W	Voksne	2 995 294 (+ 30 380)
				Barn	1 128 853 (+ 29 029)
E	Dose av Octaplasma	3 poser for barn	2 poser for barn	Barn	1 120 574 (+20 750)
F	Dose av rADAMTS13	Gjennomsnittsvekt 80 kg	Gjennomsnittsvekt 75 kg	Voksne	2 491 640 (-473 274)
G	Dose av rADAMTS13	Gjennomsnittsvekt 80 kg	Gjennomsnittsvekt 88 kg	Voksne	3 434 561 (+469 647)

Behovsbasert behandling

Det foreligger begrenset datagrunnlag om forekomsten av akutte TTP-hendelser ved behovsbasert behandling i norsk klinisk praksis. De rekrutterte medisinske fagekspertene understreker at forekomsten av akutte hendelser er svært varierende og at det er vanskelig å komme med et representativt anslag for norsk klinisk praksis. cTTP er en ultrasjelden sykdom og det er trolig at voksne pasienter kan ha flere års mellomrom mellom slike hendelser, spesielt pasientgruppen som kun får behovsbehandling. I sammenheng med dette vil DMP presentere behovsbasert behandling kun som en engangskostnad, knyttet til én akutt TTP-hendelse. Estimert engangskostnad for en gjennomsnittlig akutt hendelse, basert på dosering og behandlingsvarighet beskrevet i kapittel 2.2 er vist i Tabell 11.

Tabell 11 Engangskostnad knyttet til legemiddelkostnader til én akutt TTP-hendelse, basert på behandling med rADAMTS13 og Octaplasma, hos voksne og barn (<18 år).

Engangskostnad for en akutt TTP hendelse per pasient	Kostnader	rADAMTS13 (NOK)	Octaplasma (NOK)	Inkrementell (NOK)
Voksne	Legemiddelkostnader	254 906	21 691	233 215
Barn	Legemiddelkostnader	134 954	13 015	121 939

3. Budsjettberegninger

3.1 Estimat av antall pasienter med cTTP som er aktuelle for behandling med rADAMTS13 (Adzynma) i Norge

De rekrutterte medisinske fagekspertene rapporterer at det er ca. 5 til 6 barn og ca. 20 voksne pasienter med cTTP i Norge. Det oppgis at alle barn og 2/3 (~ 67 %) av de voksne mottar profylaktisk behandling. De resterende voksne pasientene behandles ved behov. Ettersom akutte TTP-hendelser forekommer sjelden hos voksne, har DMP valgt å presentere budsjettkonsekvenser kun for profylaktisk behandling. Engangskostnaden ved en akutt TTP-hendelse er tidligere presentert i kapittel 2, som da vil komme i tillegg til estimerte budsjettkonsekvensene knyttet til profylaktisk behandling, dersom en hendelse oppstår.

I budsjettberegningene for de neste fem årene legger DMP til grunn en profylaktisk pasientpopulasjon bestående av 6 barn og 14 voksne, med en antagelse om ingen pasientvekst i de neste 5 årene (Tabell 12).

Tabell 12 Anslag for pasienter som vil behandles profylaktisk de fem første årene etter innføring i norsk klinisk praksis.

Antall aktuelle pasienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Barn	6	6	6	6	6
Voksne	14	14	14	14	14
Totalt	20	20	20	20	20

3.2 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene ved innføring av rADAMTS13 (Adzynma) de første fem årene er vist i Tabell 13 og Tabell 14, med samlede kostnader for barn og voksne. Tabell 13 viser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten, mens Tabell 14 viser kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet, inkludert legemiddelkostnader og administrasjonskostnader.

Beregningen av budsjettkonsekvenser er presentert for profylaktisk behandling med rADAMTS13 (Adzynma) sammenlignet med profylaktisk behandling med Octaplasma for pasienter med cTTP.

Budsjettberegningene er basert på maksimalpriser (inkl. mva.) for legemidlene i analysen. Komparator har konfidensielle rabatterte priser. Et budsjett med rabatterte, konfidensielle priser vil komme frem i et separat dokument som DMP oversender til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten samlet i denne saken fordi vi mener at virkningen utover dette ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Tabell 13 viser budsjettvirkningene knyttet til legemiddelutgifter per år for de første fem årene.

Tabell 13 Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per år for de første fem årene for profylaktisk behandling etter innføring, basert på at alle barn og 2/3 av voksne vil motta profylaktisk behandling av estimert pasientpopulasjon (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
rADAMTS13 (Adzynma) innføres	68 085 246	68 085 246	68 085 246	68 085 246	68 085 246
rADAMTS13 (Adzynma) innføres ikke	2 282 495	2 282 495	2 282 495	2 282 495	2 282 495
Budsjettvirkning totalt (hele pasientpopulasjonen)	65 802 751	65 802 751	65 802 751	65 802 751	65 802 751

Basert på usikkerhet knyttet til andelen som vil motta profylaktisk behandling med rADAMTS13 (Adzynma), har DMP gjennomført en scenarioanalyse der det er antatt at 100 % av voksne pasienter med cTTP får profylakse. Scenarioanalysen viser en estimert total budsjettvirkning på omtrent 90 millioner NOK knyttet til legemiddelutgifter i det femte året, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Konklusjon for legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 66 millioner NOK i alle budsjettårene, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er forenklete og usikre. Resultatene vil blant annet være avhengig av pasientantall og andelen voksne pasienter som mottar profylaktisk behandling. Videre vil behandlingsfrekvens og pasientenes vekt kunne påvirke de estimerte kostnadene betydelig.

Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet

Tabell 14 viser budsjettvirkningene knyttet til kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet, som inkluderer legemiddelkostnader og administrasjonskostnader, per år for de første fem årene.

Tabell 14 Årlige budsjettkonsekvenser knyttet til profylaktisk behandling, legemiddelkostnader og administrasjonskostnader, de første fem årene etter innføring, basert på at alle barn og 2/3 av voksne vil motta profylaktisk behandling av estimert pasientpopulasjon (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
rADAMTS13 (Adzynma) innføres	68 236 366	68 085 246	68 085 246	68 085 246	68 085 246
rADAMTS13 (Adzynma) innføres ikke	5 677 303	5 677 303	5 677 303	5 677 303	5 677 303
Budsjettvirkning totalt (hele pasientpopulasjonen)	62 559 064	62 407 944	62 407 944	62 407 944	62 407 944

Basert på usikkerhet knyttet til andelen som vil motta profylaktisk behandling med rADAMTS13 (Adzynma), har DMP gjennomført en scenarioanalyse der det er antatt at 100 % av voksne pasienter med cTTP får profylakse. Scenarioanalysen viser en estimert total budsjettvirkning, på omtrent 85 millioner NOK knyttet til kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet i det femte året, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Konklusjon for spesialisthelsetjenesten samlet

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 62 millioner NOK i alle budsjettårene, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er forenklete og usikre. Resultatene vil blant annet være avhengig av pasientantall, samt andelen voksne pasienter som mottar profylaktisk behandling. Videre vil behandlingsfrekvens og pasientenes vekt kunne påvirke de estimerte kostnadene betydelig.

Referanser

1. Zheng XL, Al-Housni Z, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Germini F, mfl. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1. november 2025;23(11):3711–32. doi:10.1016/j.jth.2025.06.002
2. European Medicines Agency. Assessment report Adzyna [Internett]. 2022. Rapport EMA/46569/2023. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzyna-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Takeda. Clinical study report: 281102. 2024.
4. Baxalta now part of Shire. A Phase 3, Prospective, Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, 2 Period Crossover Study With a Single Arm Continuation Evaluating the Safety And Efficacy of BAX 930 (rADAMTS13) in the Prophylactic And On-demand Treatment of Subjects With Severe Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [hTTP]) [Clinical trial registration] [Internett]. clinicaltrials.gov; januar 2026 [sitert 11. mai 2026]. Clinical trial registration nr.: NCT03393975. Tilgjengelig på: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03393975>
5. Takeda. rADAMTS 13 CSR Erratum. 2025.
6. Scully M, Antun A, Cataland SR, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N, mfl. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*. 1. mai 2024;390(17):1584–96. doi:10.1056/NEJMoa2314793
7. Takeda. rADAMTS13 Submission dossier. 2025.
8. Abel MH. Resultater fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020. 2020.
9. NHI.no [Internett]. 2009 [sitert 11. mai 2026]. Percentilskjema. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/skjema-og-kalkulatorer/skjema/barn/percentilskjema>
10. 12764: Beregnet avstand og kjøretid langs vei til nærmeste akuttmottak (K) 2019 [Internett]. [sitert 19. juni 2026]. Tilgjengelig på: <https://www.ssb.no/statbank/table/12764>

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Takeda mener at den nåværende analysen undervurderer den kliniske verdien av Adzynma. Flere sentrale antakelser i budsjettkonsekvensanalysen gjenspeiler ikke klinisk praksis og undervurderer de reelle kostnadene og behandlingsbyrden knyttet til Octaplasma. Et bredere perspektiv, inkludert indirekte kostnader og langsiktig utfall, er nødvendig for å reflektere den fulle verdien av Adzynma.

Adzynma evidenspakke inkluderer real-world data (RWD)

Rapporten fra DMP er balansert og godt skrevet. Takeda ønsker imidlertid å fremheve flere viktige forhold knyttet til medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (cTTP) og evalueringen av Adzynma. cTTP er en ultra-sjelden, arvelig blodsykdom forårsaket av en genetisk mutasjon i ADAMTS13-genet, som resulterer i sterkt redusert enzymaktivitet (<10 % av normalnivå). Sykdommen er heterogen og kjennetegnes ved akutte episoder med trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA), samt vedvarende subklinisk sykdomsaktivitet som kan påvirke vitale organer som hjerne, hjerte og nyrer. Pasienter har derfor risiko for progressiv organdysfunksjon, gjentatt eller kronisk organsvikt og potensielt livstruende forverringer dersom de ikke behandles adekvat. I klinisk praksis styres behandlingsbeslutninger derfor ikke bare av akutte hendelser, men også av biomarkører, trombocyttnivåer og tegn på subklinisk sykdomsaktivitet.

På grunn av den ultra-sjeldne forekomsten av cTTP er evidensen fra kliniske studier begrenset, og det er derfor utfordrende å oppnå statistisk robuste sammenligninger på tvers av alle klinisk relevante endepunkter. For å adressere dette har Takeda lagt frem en oversikt over real-world data med oppfølging av Adzynma-behandlede pasienter (Table 24 i Takedas dokumentasjonspakke også gjengitt under). Datainnsamlingen fortsetter i flere europeiske land.

Study	Population	Patients	Intervention	Efficacy Outcomes	Safety Signals	Long-Term Outcomes	Benefits vs Plasma
Laguna et al., 2024	Pediatric cTTP (Poland)	N=9	rADAMTS13 prophylaxis every 2 weeks	Platelet normalization, LDH reduction, improved QoL	No adverse events	No relapses during follow-up	Avoids allergic reactions, eliminates frequent infusions
Colliou et al., 2025	Pregnant women with cTTP	Case series (~5)	Prophylactic rADAMTS13 during pregnancy	Reduced maternal mortality and fetal loss	Well tolerated, no immunogenicity	Healthy deliveries, no postpartum relapses	Safer than plasma exchange, predictable dosing
Avnon et al., 2025	Pregnant cTTP patients	Case series (~6)	Acute and prophylactic rADAMTS13	Successful management of exacerbations	No adverse events	Healthy maternal and fetal outcomes	Avoids plasma exchange risks during pregnancy
Joly et al., 2025	Long-term registry patients	Registry (>50)	Optimized rADAMTS13 prophylaxis	Reduced organ damage, improved relapse-free survival	Safe over long-term	Better neurological and renal outcomes over decades	Prevents chronic complications more effectively
Stubbs et al., 2025	UK registry patients	Registry (~100)	Regular prophylaxis (rADAMTS13 vs plasma)	Reduced stroke/TIA, improved QoL	Plasma associated with infusion reactions;	Significant reduction in end-organ damage	Lower risk of infusion reactions, better adherence

					rADAMTS13 eliminates this		
Howells et al., 2025	Pregnant congenital & immune TTP	Case series (~4)	rADAMTS13 for refractory cases	Avoided plasma exchange and immunosuppression	Safe in pregnancy	No relapse postpartum	Effective when plasma fails, less invasive
Windyga et al., 2025	Polish cTTP patients previously on FFP	N≈14	rADAMTS13 prophylaxis	Fewer relapses, improved ADAMTS13 activity	No immunogenicity	Sustained remission, improved organ health	No allergic reactions, improved convenience

Ved sjeldne sykdommer bør behandlingens verdi vurderes ut fra det samlede dokumentasjonsgrunnlaget, inkludert virkningsmekanisme, farmakodynamikk, data og erfaring fra klinisk praksis samt validering fra kliniske eksperter. Vurderingen bør derfor ikke utelukkende baseres på statistisk signifikante forskjeller i sjeldne akutte endepunkter.

Til tross for iboende begrensninger ved sjeldne sykdommer, viser tilgjengelig evidens konsistent at Adzynma gir bedre kliniske utfall enn dagens standardbehandling, inkludert mer fullstendig og vedvarende gjenoppretting av ADAMTS13-aktivitet og redusert behandlingsbyrde.

1. **Adzynma leverer en umiddelbar gjenoppretting av ADAMTS13-aktivitet (maksimal aktivitet (Cmax) på 101 % vs. med 19 % med nåværende standardbehandling, 36 minutter etter infusjon)**
2. **Adzynma gir mer vedvarende aktivitet (5,2 dager med ≥ 10 % ADAMTS13-aktivitet vs. 1,7 dager med standardbehandling)**
3. **Adzynma leverer konsekvent 40 IE/kg rADAMTS13 per dose vs. et gjennomsnitt på 9,1 IE/kg ADAMTS13 med standardbehandling, med betydelig individuell variasjon (0,7–22,3 IE/kg)**

Bekymringer knyttet til budsjettkonsekvensanalysen – overvurdering av økonomiske konsekvenser

Takeda er uenig i flere av antakelsene i DMPs budsjettkonsekvensanalyse, da disse undervurderer byrden og kostnadene knyttet til Octaplasma-behandling, noe som igjen fører til en overvurdering av de inkrementelle økonomiske konsekvensene av Adzynma.

- **Undervurdering av kostnader og behandlingsbyrde ved Octaplasma**
Den antatte behandlingsfrekvensen for Octaplasma gjenspeiler ikke norsk klinisk praksis. DMP antar at 80 % av pasientene behandles hver 3 uke. I etterkant av DMP sin rapport har Takeda igjen kontaktet kliniske eksperter som behandler **majoriteten av norske cTTP pasienter. Forutsetningen om at 80% av pasienter behandles hver 3 uke er ifølge ekspertene en urimelig antagelse** da alle deres voksne pasienter behandles hver 2 uke (gjennomsnitt 12 dager, median 14 dager). Dette avviker til en betydelig undervurdering av kostnader og behandlingsbyrde for Octaplasma i DMP sin analyse.
- **Manglende inkludering av reise- og tidskostnader**
DMP sitt estimat av årlige kostnader per pasient avviker fra deres retningslinjer ved at de ekskluderer reisetid for pasienter og deres omsorgspersoner knyttet til sykehusbasert behandling med Octaplasma. I tillegg undervurderer DMP budsjettkonsekvenser ved å ikke inkludere verken reisekostnader eller tidsbruk knyttet til Octaplasma behandlingen.
- **Ufullstendig vurdering av kliniske og økonomiske gevinster ved bedret sykdomskontroll med Adzynma**

- Unngått langsiktig organsvikt: Ved å forebygge subkliniske TTP-manifestasjoner forventes Adzynma å redusere forekomsten av alvorlige komplikasjoner som slag, nyresvikt og svangerskapsrelatert morbiditet, som medfører betydelige kostnader for helsevesenet og redusert livskvalitet.
- Redusert behov for sykehusinnleggelser: Færre gjennombruddshendelser og akutte episoder kan føre til færre innleggelser, noe som er kostbart for helsetjenesten.
- Bedre sikkerhetsprofil: Adzynma reduserer risikoen for plasmarrelaterte allergiske reaksjoner, transfusjonskomplikasjoner og potensielle infeksjoner, og reduserer dermed behovet for ytterligere behandlingstiltak.
- Redusert ressursbruk i helsevesenet og mindre behandlingsbyrde for pasienter og pårørende: Dagens forebyggende behandling i Norge er sykehusbasert for alle pasienter og krever betydelige helsepersonellressurser. Adzynma muliggjør overgang til hjemmeadministrert behandling, noe som frigjør helsepersonelleressurser og reduserer fravær fra arbeid eller skole for både pasienter og deres pårørende.
- Samfunnsmessig effekt: Forbedrede helseresultater kan gjøre det mulig for pasienter (inkludert barn og unge voksne) og pårørende å delta mer aktivt i utdanning, arbeid og dagligliv, med positive effekter på produktivitet og samfunnsbidrag.

