



# Apadamtas alfa vid kongenital trombotisk trombocytopen purpura

Tidig bedömningsrapport 2023-12-01

Läkemedlet	
<b>Substans</b>	Apadamtas alfa <i>alias</i> cinaxadamtase alfa/TAK-755/BAX 930/SHP655/rADAMTS13
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Apadamtas alfa (rekombinant ADAMTS-13) är den första specifika behandlingen för patienter med kongenital trombotisk trombocytopen purpura (cTTP).
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: B01 Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Företag</b>	Utvecklas av Takeda Pharma AB under licens från KM Biologics.
<b>Indikation, förväntad</b>	Kongenital trombotisk trombocytopen purpura (cTTP), också kallat hereditär trombotisk trombocytopen purpura (hTTP) och Upshaw-Schulman syndrom.
<b>Verkningsmekanism</b>	cTTP beror på mutationer i generna som kodar för ADAMTS13 – en proteas som spjälkar glykoproteinet von Willebrand-faktorn (vWF) och på så vis tyglar dess aktivitet i blodet: Brist på fungerande ADAMTS13 leder till en ökad andel av högmolekylära vWF-former och därmed stegrad trombocyttaggregation, vilket i sin tur ger upphov till en patologisk tendens att mikrotromber bildas, främst i njurarnas och hjärnans små blodkärl. Apadamtas alfa är en tillverkad version av ADAMTS13 och ges för att ersätta bristen på enzymfunktionen vid cTTP (1, 2).
<b>Dosering, förväntad</b>	I pågående fas-III-studier (3, 4) undersöks två olika dosförfaranden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Skovprofylaktisk behandling (underhållsbehandling) med 1 dos 40 IU/kg var till varannan vecka.</li> <li>- Akut behandling av skov med 40 IU/kg dag 1, 20 IU/kg dag 2 och därefter 15 IU/kg dagligen fram till 2 dagars symptomfrihet.</li> </ul>
<b>Administreringsätt</b>	Intravenös infusion.
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023-05 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2024 Q3 PRIME <input type="checkbox"/> Säriläkemedelsstatus EU <input type="checkbox"/> Accelererad process <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Godkänd FDA november 2023.
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Hematologisk specialistvård för barn- och vuxna.
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/>
Resurspåverkan	



<b>Läkemedelskostnad</b>	Uppgifter finns vid googling om en ungefärlig kostnad i USA på 245 000 US dollar per patient/år (baserat på kroppsvikt 72 kg och behandling varannan vecka). Det motsvarar ca 2,5 miljoner SEK per patient/år, men är endast en uppskattning då behandlingen doseras per kg kroppsvikt samt att behandlingstiden kan variera beroende på patient och behov.
<b>Behov av specifik diagnostik</b>	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Annan påverkan</b>	Skovförebyggande och underhållsbehandling kommer sannolikt att ges på sjukhus och specialistmottagningar; behov av personal eller lokaler förväntas inte öka.
<b>Sjukdomen</b>	
<b>Förekomst</b>	Enligt Socialstyrelsen är incidens och prevalens av cTTP i Sverige inte fullständigt kända (1). Globalt sett verkar prevalensen av cTTP ligga i storleksordningen 1 per miljon (5, 6), men förekomsten förefaller variera regionalt, då det kan finnas lokala anhopningar av vissa mutationer. Den förvärvade formen av TTP är ungefär 10 gånger vanligare än cTTP (1).
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	cTTP är en autosomalt recessivt nedärvd sjukdom, som kan orsakas av ett större antal olika mutationer. Symptombilden är sannolikt variabel och inte beskriven i alla detaljer. Hälften av patienterna insjuknar innan 5 års ålder, men cTTP kan debutera under hela livet (1, 6). Sjukdomen upptäcks i typiska fall när patienten söker i samband med ett akut skov, som brukar kännetecknas av feber, nedsatt allmäntillstånd samt symptom på trombocytopeni (blödningar), anemi (trötthet), neurologisk påverkan (förvirring, bortfallssymtom, kramper) och njursvikt. Även hjärtinfarkter, hjärtsvikt, rytmrubbningar och hjärtstopp samt besvärliga gastrointestinala symptom förekommer. Hos nyfödda kan hyperbilirubinemi vara första tecknet (1, 2, 5) på en cTTP. Vid diagnostillfället har upp till 28 procent av patienterna redan drabbats av tromboemboliska händelser, 22 procent har neurologiska funktionsnedsättningar och 25 procent nedsatt njurfunktion (5, 6). På längre sikt kan återfall av cTTP leda till försämrad kognitiv förmåga, neurologisk påverkan, epilepsi, njursvikt och högt blodtryck. Risken att dö i förtid är ökad (7).
<b>Nuvarande behandling</b>	Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Det finns inget nationellt vårdprogram för behandling av cTTP och för närvarande saknas det godkända läkemedel på aktuell indikation. Ca 70 procent av patienterna får regelbundna skovprofylaktiska infusioner med färskfrusen plasma (FFP). Behandlingsintervallet är individuellt och varierar mellan två dagar och två månader; de flesta patienter får en FFP-infusion varannan vecka (5, 6). Med denna



	<p>praxis är incidensen av akuta skov cirka 0.36 per person och år, och tre av fyra skov tolkas som milda (7). International Society of Thrombosis and Haemostasis rekommenderar utöver detta att gravida med cTTP erbjuds skovprofylaktisk behandling mer generöst (8). Akuta skov behandlas med dagliga FFP-infusioner tills trombocythalten är normaliserad och stabil (1). Behandling med FFP medför en risk för allergiska reaktioner, som hos patienter med förvärvad TTP skattats till 65 procent. Allvarlighetsgraden tycks dock variera kraftigt i denna population (9).</p>
--	---

### Vetenskaplig dokumentation

	<p><b>A Study of BAX 930 in Children, Teenagers, and Adults Born with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)</b> (NCT03393975) (3, 10) (Information inhämtad från ClinicalTrials.gov och konferensabstrakt som redovisar interimanalys)</p>	<p><b>A Study of TAK-755 in Participants With Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</b> (NCT04683003) (4, 11) (Information inhämtad från ClinicalTrials.gov och konferensabstrakt som redovisar interimanalys)</p>
<b>Typ av studie</b>	Fas III, randomiserad cross-over, öppen, multicenter	Fas IIIb, enkelarmad, multicenter
<b>Status</b>	Pågående	Pågående
<b>Antal patienter</b>	57 planeras. 38 inkluderade vid interimanalys, 61 % kvinnor	77 planeras. 29 inkluderade vid interimanalys, 62 % kvinnor
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetiskt bekräftad cTTP</li> <li>• ADAMTS-13-aktivitet &lt; 10 % av normal nivå</li> <li>• Ålder: 0 – 70 år</li> <li>• Allmäntillstånd: Karnofsky score minst 70 % (patienter ≥ 16 år) eller Lansky score minst 80 % (&lt; 16 år)</li> </ul> <p>Inklusion i den skov-profylaktiska gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frånvaro av allvarliga TTP-symptom</li> <li>• Trombocyter &gt; 100 x10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Laktatdehydrogenas &lt; 2 gånger ULN*</li> </ul>	<p>Tills studien NCT03393975 avslutats inkluderas patienter som ingick i dess profylaktiska arm och som genomfört hela studiebehandlingen eller inte fått någon profylaktisk behandling alls. Dessutom inkluderas deltagare ur ett s.k. expanded access program. När NCT03393975 avslutats inkluderas även patienter som inte fått apadamtas alfa tidigare. För övrigt samma inklusionskriterier som för NCT03393975 (se vänster spalt)</p>
<b>Exklusion, urval</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TTP av annan genes</li> <li>• Aktuell eller tidigare förekomst av ADAMTS13-antikroppar</li> <li>• Annan immunbristsjukdom</li> <li>• Immunmodulerande behandling utöver kortikosteroider i anslutning till FFP</li> <li>• Dialyskrävande njursvikt</li> <li>• Leversvikt</li> <li>• Hamsterproteinalergi</li> </ul>	Som för NCT03393975 (se vänster spalt); dessutom allvarlig hypersensitivitet mot apadamtas alfa eller hamsterprotein.



<p><b>Interventions-behandling</b></p>	<p>Studiedeltagarna indelas i två kohorter, beroende på om de bedöms vara i stabil fas eller i ett akut skov. Båda kohorterna får behandling i 3 perioder på 6 månader vardera.</p> <p><u>Period 1, kohort med skovprofylax:</u> Randomisering till standardbehandling eller apadamtas alfa 40 IU/kg med behandling var till varannan vecka.</p> <p><u>Period 2, kohort med skovprofylax:</u> Studiedeltagarna som erhöll standardbehandling i period 1 erhåller apadamtas alfa och vice versa.</p> <p><u>Period 3, samtliga studiedeltagare:</u> 40 IU/kg apadamtas alfa var till varannan vecka.</p> <p><u>Kohort med akut skovbehandling:</u> Randomisering till standardbehandling eller behandling med apadamtas alfa. Apadamtas alfa doseras 40 IU/kg dag 1, 20 IU/kg dag 2 och 15 IU/kg från dag 3 fram tills 2 dagar efter förbättring. Därefter påbörjas skovprofylaktisk behandling enligt ovanstående schema, studiedeltagare initierar period 1 med den behandling de inte fick som akut skovbehandling.</p>	<p>Studiedeltagarna indelas i två kohorter, beroende på om de bedöms vara i stabil fas eller i ett akut skov. Patienter i stabil fas får 40 IU/kg apadamtas alfa var till varannan vecka. Patienter i akut skov vid inkludering behandlas med 40 IU/kg apadamtas alfa dag 1, 20 IU/kg dag 2 och 15 IU/kg från dag 3 fram tills 2 dagar efter förbättring. Därefter väljer patienten om man vill delta i skov-profylaktisk behandling eller avsluta studien.</p>
<p><b>Jämförelsearm/-ar</b></p>	<p>Detaljer kring standardbehandlingen framgår ej ur tillgänglig dokumentation.</p>	<p>Ingen.</p>
<p><b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel</p>	<p>Hittills offentliggjorda resultat baserade på interimanalys från 38 patienter med i genomsnitt 13,2 månaders behandling med apadamtas alfa:</p> <p>Under skovprofylaktisk behandling med apadamtas alfa förekom inga akuta skov, under standardbehandling förekom 1 akut skov.</p>	<p>Hittills offentliggjorda resultat baserade på interimanalys från 29 patienter med medianbehandlingstid på 0,7 år:</p> <p>Inga AE* bedömdes vara behandlingsrelaterade och inga SAE* observerades.</p>
<p>Sekundära utfallsvariabler (urval)</p>	<p>Ingen patient har utvecklat antikroppar mot ADAMTS13. Resultat avseende övriga sekundära utfallsvariabler har ännu inte publicerats.</p>	<p>Ingen patient har utvecklat antikroppar mot ADAMTS13. Ingen patient har drabbats av ett nytt skov under pågående profylax med apadamtas alfa. Resultat avseende övriga sekundära utfallsvariabler har ännu inte publicerats.</p>



<b>Säkerhet</b>	10,9 % rapporterade AE* under behandlingsperiod med apadamtas alfa. 50 % rapporterade AE* under behandlingsperiod med standardbehandling.	Se Primärt utfallsmått.
<b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b>	<p>För närvarande finns inga väl redovisade data från någon avslutad fas-II- eller fas-III-studie. Resultat som återges ovan är tagna från konferensabstrakt som enbart sammanfattar interimanalyser. Studiekohorterna verkar dessutom överlappa, då NCT04683003 inte inkluderar apadamtas alfa-naiva patienter innan NCT03393975 är avslutad.</p> <p>Fullständiga studieprotokoll eller rapport från interimanalysen har hittills inte publicerats. Då det således saknas detaljer – inklusive välbeskrivna utfallsmått och referensbehandlingar, även statistiska sammanfattningar och osäkerhetsmått – förefaller det vetenskapliga underlaget för en klinisk bedömning av apadamtas alfa än så länge vara otillräcklig.</p> <p>cTTP är en livslång sjukdom, ofta med början i barnaåldern. Det skulle därför även behövas data avseende säkerhet och användbarhet av apadamtas alfa under längre tidsperioder.</p> <p>En fas-I-studie av apadamtas alfa är avslutad. Här studerades 15 patienter efter en enkeldos apadamtas alfa, varav 9 fick samma doser som i NCT03393975 och NCT04683003. Inga allvarliga negativa händelser registrerades. Studien noterade även ett i genomsnitt lätt ökat antal trombocyter samt lätt ökad mängd nedbrytningsprodukter av vWF (12).</p> <p>Två fallrapporter som beskriver önskade utfall av behandlingar med apadamtas alfa har också publicerats (13, 14).</p>	

\*ULN – Upper Limit of Normal (övre gräns av referensintervall)

\*AE – Adverse Event

\*SAE – Serious Adverse Event

## Pipeline

<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	Finner inga andra läkemedel med motsvarande indikation.
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	<p><b>Immunologisk trombotisk trombocytopen purpura (iTTP):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOAR-HI, fas II-studie. NCT03922308 (15).</li> <li>- Fas II-studie. NCT05714969 (16).</li> </ul> <p><b>Sickelcellanemi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RAISE, fas I-studie. NCT03997760 (17).</li> </ul>



## Författare

### Simon Prabin

ST-läkare  
Klinisk Farmakologi  
Lund

### Holger Kraiczi

Överläkare  
Klinisk Farmakologi  
Lund

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

## Referenser

1. Socialstyrelsen. Trombotisk Trombocytopen Purpura [Internet]. Göteborg: Informationscentrum för sällsynta hälsotillstånd; 2023 [uppdaterad 2019-05-27; hämtat 2023-07-12]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/trombotisk-trombocytopen-purpura/>
2. George G, Friedman KD. Hematology, Basic Principles and Practice. 8 uppl. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023. 132, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the Hemolytic Uremic Syndromes: 2063-80.
3. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2017-. A Study of BAX 930 in Children, Teenagers, and Adults Born With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP), NCT03393975 [uppdaterad 2023-02-28; hämtat 2023-01-12]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03393975?cond=congenital%20thrombotic%20thrombocytopenic%20purpura&rank=6>
4. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2021-. A Study of TAK-755 in Participants With Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, NCT04683003 [uppdaterad 2023-05-22; hämtat 2023-07-12]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04683003?cond=congenital%20thrombotic%20thrombocytopenic%20purpura&term=takeda&rank=1>
5. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104(10):2107-15.
6. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019;133(15):1644-51.
7. Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137(25):3563-75.
8. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2496-502.
9. Reutter JC, Sanders KF, Brecher ME, Jones HG, Bandarenko N. Incidence of allergic reactions with fresh frozen plasma or cryo-supernatant plasma in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2001;16(3):134-8.



10. Kongressabstract från "Phase 3 prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, crossover study of recombinant ADAMTS13 in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura" [Internet]. 2023 [uppdaterad 2023-06-25; hämtat 2023-07-18]. Hämtad från: <https://isth2023.eventscribe.net/agenda.asp?BCFO=LB|OC|PL|SOA&pfp=Accredited&fa=&fb=&fc=&fd=&all=1&mode=>
11. Kongressabstract från "Recombinant ADAMTS13 prophylaxis in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: interim analysis from phase 3b continuation study" [Internet]. 2023 [uppdaterad 2023-06-25; hämtat 2023-07-12]. Hämtad från: <https://isth2023.eventscribe.net/searchGlobal.asp>
12. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(19):2055-63.
13. Stubbs MJ, Kendall G, Scully M. Recombinant ADAMTS13 in Severe Neonatal Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2391-2.
14. Asmis LM, Serra A, Krafft A, Licht A, Leisinger E, Henschkowski-Serra J, et al. Recombinant ADAMTS13 for Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2356-61.
15. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2019-. Study of rADAMTS-13 (SHP655) in the Treatment of Participants With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) (SOAR-HI) (NCT03922308) [uppdaterad 2022-12-01; hämtat 2023-07-17]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03922308?intr=SHP-655&rank=2>
16. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2023-. A Study of TAK-755 (rADAMTS13) With Little to No Plasma Exchange (PEX) Treatment in Adults With Immune-mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP) (NCT05714969) [uppdaterad 2023-03-27; hämtat 2023-07-17]. Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05714969?intr=TAK-755&rank=1>
17. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2019-. A Study of SHP655 (rADAMTS13) in Sickle Cell Disease (RAISE) (NCT03997760) [uppdaterad 2022-11-29; hämtat 2023-07-17]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03997760?intr=SHP-655&rank=1>

## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinatör Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne