



Soliris (ekulizumab), Ultomiris (ravulizumab) och Aspaveli (pegcetakoplan) vid paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH)

NT-rådets yttrande till regionerna 2023-01-20

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att avstå från generell användning av Soliris, Ultomiris och Aspaveli vid behandling av PNH.
- att endast använda Soliris, Ultomiris och Aspaveli vid behandling som bedöms oundgänglig:
 - Det nationella behandlingsrådet för PNH bedömer vilka patienter som bör erbjudas behandling med Soliris, Ultomiris respektive Aspaveli.
 - Det nationella behandlingsrådets bedömning utgår från riktlinjerna [PNH- nationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning](#).
 - Aspaveli används endast vid en kvarstående PNH-relaterad hemolytisk anemi (Hb <105 g/L) där anemin är förenad med uttalade kliniska symtom trots minst 3 månaders behandling med Soliris eller Ultomiris.
 - Det nationella behandlingsrådet tar också, i samråd med behandlande läkare, ställning till vilka patienter som bör avsluta behandling.

NT-rådet har utsett ett nationellt behandlingsråd för behandling med Soliris, Ultomiris och Aspaveli vid PNH. Behandlingsrådet utgörs av PNH-gruppen, som med stöd av Svensk Förening för Hematologi utvecklat riktlinjer för behandling av PNH. Behandlingsrådet följer upp samtliga behandlade patienter halvårsvis och rapporterar statistik till NT-rådet.

Tillståndets svårighetsgrad för generell behandling anses som hög, medan tillståndets svårighetsgrad för behandling som bedöms som oundgänglig anses som mycket hög.

Åtgärdens effekt är stor.

Tillståndet är mindre vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Hälsoekonomisk värdering saknas för Soliris och Ultomiris, men det är otvetydigt att med det aktuella priset, blir kostnaden per vunnet QALY långt över vad som normalt betraktas som kostnadseffektivt.

TLV har i maj 2022 beslutat att Aspaveli inte ingår i högkostnadsskyddet. De har gjort en samlad bedömning att företaget inte har visat att kostnaderna för att använda Aspaveli är rimliga och därmed är inte kriterierna för att ingå i förmånen uppfyllda.

NT-rådet bedömer att Soliris och Ultomiris är medicinskt jämförbara. Skillnaden mellan dem är att Ultomiris doseras med glesare intervall än Soliris. För Ultomiris finns även ett nationellt framtaget avtal som reducerar kostnaden. Aspaveli skiljer sig i verkningsmekanism jämfört med Soliris och Ultomiris. Aspaveli har endast godkänd indikation till patienter som, trots minst 3 månaders behandling med Soliris eller Ultomiris, fortfarande har en anemi.



Behandlingarna bedöms vid en sammanvägd bedömning inte som kostnadseffektiva på gruppnivå. NT-rådet anser emellertid att Soliris/Ultomiris/Aspaveli ska kunna ges till patienter i de fall behandlingen bedöms som oundgänglig. Även med hänsyn tagen till det nationella avtalet är Ultomiris endast aktuellt vid oundgänglig vård.

NT-rådet avser att omvärdera denna rekommendation när biosimilarer för ekulizumab introduceras på marknaden. Patienter som sätts in på dessa behandlingar bör därför informeras om att byte av behandling kan behöva ske när biosimilarer är tillgängliga.

Om läkemedlen

Soliris och Ultomiris är rekombinanta humaniserade monoklonala IgG_{2/4k}-antikroppar som binder till humant C5-komplementprotein och hämmar aktiveringen av terminalt komplement. Aspaveli är en symmetrisk molekyl som består av två identiska pentadekapeptider som är kovalent bundna till ändarna på en linjär 40 kDa PEG-molekyl. Peptiddelarna binder till komplement C3 och utövar en omfattande hämning av komplementkaskaden.

Soliris är godkänt för behandling av paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH).

Ultomiris är avsett för behandling av vuxna patienter med paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos patienter med hemolys med kliniska symtom som tyder på hög sjukdomsaktivitet samt hos patienter som är kliniskt stabila efter att ha behandlats med ekulizumab under minst de senaste 6 månaderna.

Aspaveli är godkänt för behandling av vuxna patienter med paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) med anemi trots behandling med en C5-hämmare under minst 3 månader.

Soliris blev godkänt för försäljning vid indikationen PNH 2007, Ultomiris 2019 och Aspaveli 2021. Aktuell ICD 10-kod är D 59.5 Paroxysmal nattlig hemoglobinuri. Läkemedlen rekvireras och ges på sjukvårdsavdelning.

Behandling med Soliris ges initialt med intravenös infusion en gång i veckan under fyra veckor och därefter varannan vecka. Ultomiris ges som intravenös infusion med en laddningsdos som följs av underhållsdosering var åttonde vecka.

Aspaveli ges som subkutan infusion två gånger per vecka. För de patienter som byter från C5-hämmare till Aspaveli administreras Aspaveli två gånger per vecka i tillägg till patientens aktuella dos av C5-hämmare under de första 4 veckorna. Detta minskar risken för hemolys vid abrupt behandlingsutsättning. Efter 4 veckor ska behandlingen med C5-hämmaren vara avslutad. Därefter fortsätter behandlingen med Aspaveli i monoterapi.

Bedömning av plats i terapin

PNH-gruppen har tagit fram [nationella rekommendationer för PNH gällande diagnostik, behandling och uppföljning av PNH](#).

NT-rådet avråder från behandling på gruppnivå men rekommenderar att behandling ska kunna ges till patienter i de fall behandlingen bedöms som oundgänglig, det vill säga att tillståndet med största säkerhet leder till en *allvarlig* och *irreversibel försämring* inom en kort tidsperiod. En allvarlig och irreversibel försämring kan utgöras av:



- död, *eller*
- irreversibel och omfattande funktionsförsämring, *eller*
- irreversibelt försämrad symtombild som ger upphov till betydande lidande.

Utöver ovanstående rekommenderas att gravida kvinnor kan behandlas med Soliris under själva graviditeten och två månader post-partum, i enlighet med PNH-gruppens riktlinjer.

Aspaveli används endast vid en kvarstående PNH-relaterad hemolytisk anemi (Hb <105 g/L) och där anemin är förenad med uttalade kliniska symtom trots minst 3 månaders behandling med Soliris eller Ultomiris.

Effekten av nyinsatt behandling ska utvärderas efter 4–6 månader och vid otillräcklig effekt bör utsättning av läkemedlet övervägas. Utsättning diskuteras med det nationella behandlingsrådet.

NT-rådets bedömning gällande Soliris (fastställd 2018-10-04)

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad varierar, men bedöms för de svårare formerna som avses i denna rekommendation, som hög gällande generell behandling. Tillståndets svårighetsgrad för behandling som bedöms oundgänglig anses som mycket hög (på en skala av mycket hög, hög, medelhög och låg). PNH medför, främst på grund av allvarliga trombosor men även benmärgssvikt och njurpåverkan, en ökad mortalitet och morbiditet, samt sänkt livskvalitet för patienten.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandlingen bedöms som stor (på en skala av liten, måttlig, stor, och mycket stor).

Effekten av Soliris vid PNH har bland annat visats i en 26 veckor lång randomiserad, placebokontrollerad fas 3-studie på 87 patienter. Procentandelen patienter med stabiliserande hemoglobinhalter vid studiens slut var 49 i Solirisgruppen och 0 i placebogruppen ($p < 0,001$). Andel patienter som inte behövt blodtransfusion var under behandlingen 51% i Solirisgruppen och 0 i placebogruppen ($p < 0,001$). Soliris har också studerats i en 52 veckor lång enarmad studie i 97 patienter samt en förlängningsstudie som visade på bibehållen effekt i form av minskad intravaskulär hemolys.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är mindre vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt). Det uppskattas finnas omkring 60 patienter med PNH i Sverige.



Åtgärdens kostnadseffektivitet

Priset för en årsbehandling med Soliris vid PNH är omkring 3,4 miljoner kronor (AUP).

I TLV:s utredning från 2012 erhöles inget hälsoekonomiskt underlag från företaget som valde att inte medverka vid en hälsoekonomisk värdering inom TLV:s klinikläkemedelsuppdrag. ICER bedöms dock vida överskrida vad som normalt brukar godkännas för läkemedel vid tillstånd av hög svårighetsgrad, även för läkemedel vid sällsynta tillstånd.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Hälsoekonomisk värdering saknas. Det är dock otvetydigt att kostnaden per vunnet QALY kommer att vara långt över vad som normalt betraktas som kostnadseffektivt på grund av det höga priset för Soliris. Företaget har inte velat medverka i den nationella processen för ordnat införande genom att inkomma med underlag till TLV:s hälsoekonomiska värdering.

Uppföljningsplan

Det nationella rådet för PNH följer upp samtliga behandlade patienter och rapporterar halvårsvis statistik till NT-rådet.

Tidpunkt för revision av yttrandet

Denna rekommendation för Soliris, Ultomiris och Aspaveli ersätter NT-rådets yttrande för Soliris och Ultomiris vid PNH från 2021-02-05. NT-rådet avser att omvärdera rekommendationen när biosimilarer till ekulizumab introduceras på marknaden.

Referenser

[PNH - nationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning](#)

[TLV:s hälsoekonomiska värdering av Soliris](#)

[TLV:s beslut att Aspaveli inte ingår i högkostnadsskyddet](#)

[Produktresumé \(EPAR\) för Soliris](#)

[Produktresumé \(EPAR\) för Ultomiris](#)

[Produktresumé \(EPAR\) för Aspaveli](#)

Pivotal studie Soliris: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa061648>

NT-rådets behandlingsråd för paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Behandlingsrådet för PNH utgörs av svenska PNH-gruppens styrgrupp och består av läkare från respektive sjukvårdsregion. Medlemmarna är jävsdeklarerade och bedömer i patientärenden om kriterier för behandling är uppfyllda.

Peter Johansson, ordf, Göteborg; Maria Liljeholm, Umeå; Martin Höglund, Uppsala; Maria Creignou, Stockholm; Christian Kjellander, Stockholm; Jonas Alsenhed, Västervik; Alexandros Arvanitakis, Malmö.



Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Åsa Rangert Derolf, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen, Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.