

Bekemv, Epysqli, Soliris (ekulizumab) och Ultomiris (ravulizumab) vid atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

NT-rådets yttrande till regionerna 2024-06-11

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att avstå från generell användning av Bekemv, Epysqli, Soliris och Ultomiris vid behandling av aHUS.
- att vid behandling som bedöms oundgänglig använda Bekemv, baserat på aktuell kostnadsbild, om hereditär fruktosintolerans inte föreligger eller har uteslutits:
 - Det nationella behandlingsrådet för aHUS bedömer vilka patienter som kan erbjudas behandling med ekulizumab.
 - Byte till Bekemv för patienter som behandlas med Soliris görs av behandlande läkare. Det nationella behandlingsrådet för aHUS bedömer, i samråd med behandlande läkare, vilka patienter som är olämpliga för byte från Ultomiris till Bekemv.
 - Det nationella behandlingsrådets bedömning utgår från riktlinjerna [Användning av ekulizumab vid aHUS](#).
 - Det nationella behandlingsrådet tar, i samråd med behandlande läkare, ställning till vilka patienter som kan avsluta behandling.
- att teckna nationellt förhandlade avtal om återbäring.

Biosimilarer för ekulizumab har introducerats på marknaden. En nationell upphandling har genomförts för ekulizumab vilket har resulterat i avtal om reducerat pris för regionerna. Nationella förhandlingar gällande avtal för Ultomiris har genomförts parallellt. Kostnaden är fortfarande för hög för att behandling med Bekemv, Epysqli, Soliris eller Ultomiris ska kunna rekommenderas till hela patientgruppen, men utifrån aktuell kostnadsbild rekommenderas Bekemv då behandling bedöms oundgänglig.

NT-rådet har utsett ett nationellt behandlingsråd för behandling med Bekemv, Epysqli, Soliris och Ultomiris vid aHUS. Behandlingsrådet arbetar på uppdrag av NT-rådet i samarbete med Svensk njurmedicinsk förening och Svensk barnläkarförening och har tagit fram [riktlinjer för behandling med ekulizumab vid aHUS](#). Behandlingsrådet bedömer vilka patienter som bör erbjudas behandling utifrån oundgänglighet. Byte från Ultomiris till ekulizumab kan vara olämpligt hos enstaka patienter med kärldaccessproblematik. Dessa patienter ska diskuteras med

behandlingsrådet. Behandlingsrådet följer upp samtliga behandlade patienter årligen och rapporterar statistik till NT-rådet.

Om läkemedlen

C5-hämmarna är rekombinanta humaniserade monoklonala IgG_{2/4k}-antikroppar som binder till humant C5-komplementprotein och hämmar aktiveringen av terminalt komplement.

Ekulizumab är avsett för vuxna och barn för behandling av atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS). Bekemv är dock kontraindicerat hos personer med hereditär fruktosintolerans. Epysqli eller Soliris kan väljas när hereditär fruktosintolerans föreligger eller inte har uteslutits.

Ultomiris är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter med en kroppsvikt på 10 kg eller mer med aHUS som är behandlingsnaiva för komplementhämmare eller har fått behandling med ekulizumab i minst 3 månader och som har visat behandlingssvar på ekulizumab.

Klinisk dokumentation

Ekulizumab

Fyra prospektiva, öppna kliniska studier med totalt 100 patienter (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004, C10-003) samt en retrospektiv observationsstudie med 30 patienter (C09-001r) användes för att utvärdera effekten av Soliris för behandling av aHUS. I samtliga studier förbättrades symtomen på aHUS, livskvaliteten ökade och behovet av dialys och plasmautbyte/plasmainfusion minskade. Den vanligaste biverkningen var huvudvärk och den svåraste var hjärnhinneinflammation.

De pivotala studierna C08-002A/B och C08-003A/B var öppna, prospektiva studier där ekulizumab gavs i 26 veckor till ungdomar och vuxna. De flesta patienter ingick därefter i en öppen förlängningsstudie i minst två år. Studie C08-002A/B inkluderade 17 patienter i den tidiga fasen av aHUS med tecken på klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA). Studie C08-003A/B inkluderade 20 patienter som en längre tid haft aHUS utan synbara tecken på klinisk TMA. Primärt effektmått var förändringen av antalet trombocyter från utgångsvärdet i studien C08-002A/B och frihet från TMA i studien C08-003A/B.

I studie C08-002A/B fick 14/17 (82 %) av patienterna (95 % KI 57–96) normalisering av trombocytantalet vid 26 veckor och 18/20 (90 %) (95 % KI 68–99) i studie C08-003A/B. Frihet från TMA vid 26 veckor var 15/17 (88 %) (95 % KI 64–99) i studie C08-002A/B respektive 16/20 (80 %) (95 % KI 56–94) i studie C08-003A/B.

Studie C10-004 inkluderade 41 ungdomar och vuxna (medelålder 35 år) med tecken på TMA under 26 veckor. Primärt effektmått var medianförändring i antal trombocyter (+111 x10⁹/L). 36/41 (88 %) uppnådde en hematologisk normalisering och 22/41 (56 %) uppnådde fullständigt TMA-svar.

Studie C10-003 inkluderade totalt 22 barn och ungdomar (från 5 månader till 17 år; medelålder 6,5 år) under 26 veckor med ett trombocytantal <lägsta gränsen för normalvärdet (LLN), tecken på hemolys men utan behov av kronisk dialys. Hos 18/22 (82 %) sågs en fullständig hematologisk normalisering och hos 14/22 (64 %) sågs ett fullständigt TMA-svar.

Studie C09-001r är en retrospektiv studie som inkluderade 15 pediatrika patienter (från 2 månader till 12 år). Mediantiden från aHUS-diagnos till första dosen av Soliris var 14 månader (intervall <1 till 110 månader). 14/15 (93 %) uppnådde normalisering av trombocytantal och 50 % uppnådde fullständigt TMA-svar.

Studierna som ligger till grund för Bekemv och Epysqli inkluderar friska personer samt patienter med PNH och visar jämförbara resultat med Soliris med avseende på bioekvivalens.

Ravulizumab

I produktresumén för Ultomiris refereras det till två prospektiva studier; en på vuxna patienter (ALXN1210-aHUS-311) och en på pediatrika patienter (ALXN1210-aHUS-312).

ALXN1210-aHUS-311 är en öppen studie som inkluderade patienter med aHUS som inte behandlats med komplementhämmare innan studien och som hade symtom på TMA. Studien var 26 veckor lång, med en förlängningsperiod i upp till 4,5 år. Totalt inkluderades 58 patienter. Primärt effektmått var komplett TMA-svar efter 26 veckor, vilket sågs hos 31/58 (54 %) av patienterna.

ALXN1210-aHUS-312 är en öppen studie som inkluderade 18 komplementhämmarnaiva pediatrika patienter med dokumenterad diagnos på aHUS och TMA-symtom samt 10 pediatrika patienter som tidigare stått på ekulizumab. Primärt effektmått var komplett TMA-svar hos de komplementhämmarnaiva patienterna efter 26 veckor vilket sågs hos 14/18 (78 %). Hos 16/18 (89 %) av de naiva patienterna sågs en hematologisk normalisering.

Behandling med ekulizumab ges initialt med intravenös infusion en gång i veckan under fyra veckor och därefter varannan vecka.

Behandling med Ultomiris ges som intravenös infusion med en laddningsdos som följs av underhållsdosering var åttonde vecka.

Läkemedlen rekvireras och ges på sjukvårdsavdelning.

Bedömning av platsen i terapin

Se [Användning av ekulizumab vid aHUS på inrådan av nationellt råd för aHUS](#).

NT-rådets bedömning gällande ekulizumab och Ultomiris

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlen baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Vid bedömningen har tillståndets svårighetsgrad, tillståndets sällsynthet och åtgärdens kostnadseffektivitet vägts in. Även osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen påverkar vilken kostnad som bedöms acceptabel.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad för generell behandling anses hög, medan tillståndets svårighetsgrad för behandling som bedöms som oundgänglig anses mycket hög. aHUS innebär hög risk för ökad mortalitet och morbiditet, samt låg livskvalitet för patienten.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är sällsynt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt). Det uppskattas finnas omkring 45 patienter med aHUS i Sverige.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

I TLV:s utredning från 2013 erhöles inget hälsoekonomiskt underlag för Soliris från företaget som valde att inte medverka vid en hälsoekonomisk värdering inom TLV:s klinikläkemedelsuppdrag. ICER överskrider bedömningsmässigt vida vad som normalt brukar godkännas för läkemedel oavsett tillståndets svårighetsgrad.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen

Osäkerheten är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög). De studier som använts för att utvärdera effekten av Soliris för behandling av aHUS utgörs av öppna studier och surrogatvariabler användes som primärt effektmått.

Osäkerheten 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.

Uppföljningsplan

Det nationella behandlingsrådet för aHUS följer upp samtliga behandlade patienter och rapporterar årligen statistik till NT-rådet.

Tidpunkt för revision av yttrandet

Denna rekommendation för Bekemv, Epysqli, Soliris och Ultomiris ersätter NT-rådets yttrande för Soliris och Ultomiris vid aHUS från 2021-02-05. Uppdateringen är gjord med anledning av att biosimilarer till Soliris introducerats.

Referenser

[Användning av ekulizumab vid aHUS på inrådan av nationellt råd](#)

[TLVs hälsoekonomiska värdering av Soliris](#)

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

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

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

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

[Pivotala studier Soliris, C08-02A/B och C09-03A/B](#)

Pivotala studier Ultomiris, [ALXN1210-aHUS-311](#) och [ALXN1210-aHUS-312](#)

NT-rådets behandlingsråd för aHUS

Behandlingsrådet för aHUS är utsett av NT-rådet och består av läkare från sjukvårdsregionerna. Läkarna har bred kompetens inom nefrologi, inom både barn- och ungdomsmedicin samt vuxenmedicin. Regionrepresentanterna är jävsdeklarerade och bedömer i patientärenden om kriterier för oundgänglig behandling är uppfyllda samt deltar i val av läkemedel. Även samordnaren för NT-rådets behandlingsråd ingår i behandlingsrådet.

Diana Karpman, ordförande, Södra sjukvårdsregionen; Aso Saeed, Västra sjukvårdsregionen; Kerstin Westman, Södra sjukvårdsregionen; Peter Barany, Sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Zivile Bekassy, Södra sjukvårdsregionen; Lena Persson samordnare NT-rådets behandlingsråd (bedömer ej i patientärenden).

Närvarande vid beslut

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

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.