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

NT-rådets yttrande till regionerna 2024-12-19

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att avstå från generell användning av Bekemv, Epysqli, Soliris, Ultomiris och Aspaveli vid behandling av PNH.
- att vid behandling som bedöms oundgänglig använda Bekemv, baserat på aktuell kostnadsbild:
    - Det nationella behandlingsrådet för PNH bedömer vilka patienter som kan erbjudas behandling med Bekemv.
    - Byte till Bekemv för patienter som behandlas med Soliris görs av behandlade läkare. Det nationella behandlingsrådet för PNH bedömer, i samråd med behandlande läkare, vilka patienter som är olämpliga för byte från Ultomiris till Bekemv.
    - Det nationella behandlingsrådets bedömning utgår från riktlinjerna PNH - nationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning.
    - Det nationella behandlingsrådet tar, i samråd med behandlande läkare, ställning till vilka patienter som bör avsluta behandling.
- att teckna nationellt förhandlade avtal om återbäring.

Nationellt framtagna avtal finns för Bekemv, Epysqli, Soliris samt för Ultomiris och Aspaveli. Inom ramen för nuvarande avtal har priserna justerats från och med 2025-01-01. Kostnaden är fortfarande för hög för att behandling med Bekemv, Epysqli, Soliris, Ultomiris eller Aspaveli 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, 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 bedömer vilka patienter som bör erbjudas behandling med Bekemv samt vilka patienter som är olämpliga för byte från Ultomiris till Bekemv. Vid otillräcklig effekt med Bekemv och uttalade symtom rekommenderas förnyad diskussion med behandlingsrådet för ställningstagande till

om behandling med annan komplementhämmare kan bli aktuell utifrån bedömningen av oundgänglighet. Behandlingsrådet följer upp samtliga behandlade patienter årligen och rapporterar statistik till NT-rådet.

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

Tillståndet är mindre vanligt.
Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Hälsoekonomisk värdering saknas för Bekemv, Epysqli, Soliris och Ultomiris, men även med de avtalade priserna blir kostnaden per vunnet QALY mer än vad som normalt betraktas som kostnadseffektivt.

Aspaveli ingår inte i högkostnadsskyddet. TLV 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 Bekemv, Epysqli, Soliris och Ultomiris (C5-hämmare) är medicinskt jämförbara. Skillnaden mellan dem är att Ultomiris doseras med glesare intervall än övriga. Aspaveli skiljer sig i verkningsmekanism jämfört med C5-hämmarna.

Det finns tre nivåer för NT-rådets rekommendationer till regionerna: att läkemedlet bör användas, kan användas eller att läkemedlet inte ska användas. Rekommendationen i det här fallet är att Bekemv, Epysqli, Soliris, Ultomiris och Aspaveli vid PNH inte ska användas eftersom behandlingarna inte bedöms kostnadseffektiva på gruppnivå. NT-rådet anser emellertid att Bekemv ska kunna ges till patienter i de fall behandlingen bedöms som oundgänglig.

Om läkemedlen

C5-hämmarna är rekombinanta humaniserade monoklonala IgG2/4k-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.

Ekulizumab är avsett för vuxna och barn för behandling av paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH).

Ultomiris är avsett för behandling av vuxna patienter och pediatriska patienter med en kroppsvikt på 10 kg eller mer med paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos patienter med hemolys med kliniska symtom som tyder på hög sjukdomsaktivitet och hos patienter som är kliniskt stabila efter att ha behandlats med ekulizumab under minst de senaste 6 månaderna.

Aspaveli är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) som har hemolytisk anemi.

Aktuell ICD 10-kod är D 59.5 Paroxysmal nattlig hemoglobinuri.

Läkemedlen rekvireras och ges på sjukvårdsavdelning.

Bedömning av platsen 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 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 ekulizumab under själva graviditeten och två månader post-partum, i enlighet med PNH-gruppens riktlinjer.

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 tromboser 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

I TLV:s utredning från 2012 erhölls 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.

Uppföljning

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

Tidpunkt för revision av yttrandet

Denna rekommendation för Bekemv, Epysqli, Soliris, Ultomiris och Aspaveli ersätter NT-rådets yttrande för Soliris, Ultomiris och Aspaveli vid PNH från 2023-12-21. Uppdateringen är gjord med anledning av att de avtalade priserna har justerats och gäller från och med 2025-01-01.

Referenser

PNH - nationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning

TLVs hälsoekonomiska värdering av Soliris

TLVs beslut att Aspaveli inte ingår i högkostnadsskyddet

Produktresumé (EPAR) för Bekemv, Epysqli och 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 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.

Regionrepresentanter:
Alexandros Arvanitakis, ordförande, Södra sjukvårdsregionen; Peter Johansson, Västra sjukvårdsregionen; Lovisa Wennström, Västra sjukvårdsregionen; Maria Liljeholm, Norra sjukvårdsregionen; Helena Gustafsson, Sjukvårdsregion Mellansverige; Martin Höglund, Sjukvårdsregion Mellansverige; Christian Kjellander, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Jenny Rydén, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Niklas Boknäs, Sydöstra sjukvårdsregionen.

Närvarande vid beslut

Åsa Rangert Derolf, ordförande; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen, Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Rickard Malmström, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Maria Palmetun-Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen
Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.