

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017\_020<sup>1</sup>, ID2019\_021<sup>1</sup>,  
ID2019\_043<sup>2</sup>, ID2019\_61<sup>3</sup>,  
ID2020\_003<sup>4</sup> – Ekulizumab (Soliris)

Oppsummering av offentlig tilgjengelig dokumentasjon  
20-04-2022

Statens legemiddelverk

<sup>1</sup>til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis.

<sup>2</sup>til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive.

<sup>3</sup>til behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

<sup>4</sup>til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

## 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, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## SAMMENDRAG: SOLIRIS

---

### Bakgrunn

Godkjente legemidler må metodevurderes for å få offentlig finansiering, slik at de kommer blå resept eller blir tatt i bruk av sykehusene. Legemiddelfirmaene må levere dokumentasjon. Firmaet som selger Soliris, Alexion, har blitt spurt om å sende inn dokumentasjon, men de har svart at de ikke kommer til å gjøre det.

Legemiddelverket har i stedet oppsummert offentlig informasjon om kliniske studier av Soliris,

behandlingskostnader for Soliris og hvilke vurderinger andre land har gjort av Soliris.

Soliris har vært i salg i Norge i flere år, og noen pasienter har tidligere fått dekket Soliris på blå resept etter søknad (individuell stønad) uten at Soliris har vært metodevurdert. Nå er det sykehusene som har fått ansvaret for å finansiere Soliris. Soliris solgte for over 100 millioner kroner i 2021 i Norge.

### Hva er Soliris?

Soliris (ekulizumab) er et legemiddel til behandling av ulike sjeldne sykdommer: paroksysmal nattlig hemoglobinuri (forkortet PNH), atypisk hemolytisk uremisk syndrom (forkortet aHUS), neuromyelitis optica spectrum disorder (forkortet NMOSD) og generalisert myasthenia gravis (forkortet gMG). Dette er sykdommer hvor komplementsystemet – en del av kroppens immunsystem – er overaktivt og skader celler i kroppen. Soliris hindrer komplementsystemet i å skade celler ved å blokkere et av trinnene i systemet (C5-komplementprotein).

### Hvor alvorlig er sykdommene?

PNH er en livstruende genetisk sykdom. Hos pasienter med PNH kan de røde blodcellene og andre blodceller bli ødelagt, noe som gir blodmangel, blodpropper, tretthet, smerter, kortpustethet og mørk urin. De første symptomene kommer oftest i midten av 30-årene, men PNH ses i alle aldre. Behandlingen består av blodoverføringer og legemidler som forebygger blodmangel. Blodpropper behandles med blodfortynnende legemidler. Omtrent 5 nye pasienter får PNH hvert år i Norge.

aHUS er en livstruende genetisk sykdom som først og fremst påvirker nyrene. Sykdommen gjør at det dannes blodpropper i små blodårer og disse kan skade organer. Andre kjennetegn kan være blodmangel fordi de røde blodcellene blir ødelagt. Sykdommen rammer både barn og voksne. For å behandle nyresvikt må pasientene ofte ha dialyse. Andre behandlinger kan være utskiftning eller infusjon av blodplasma. Det er kanskje omtrent 10 pasienter i Norge som har aHUS.

NMOSD er en sykdom der immunsystemet skader nerveceller, hovedsakelig synsnerven og ryggmargen. Typiske symptomer er anfall med akutte betennelser i synsnerven, som gir gradvis svekket syn. Under de akutte anfallene gis store doser kortison for å dempe og forkorte anfallene, og etter et anfall brukes

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

immundempende legemidler for å forebygge nye anfall. Det antas at omtrent 50 pasienter har NMOSD og kan være aktuelle for behandling med Soliris i Norge.

gMG er en sykdom der immunsystemet angriper og skader muskelceller, og gir muskelsvakhet, nedsatt bevegelighet, åndenød, risiko for å få mat/drikke i luftveiene og ekstrem tretthet. Legemidlet pyridostigmin gis for å øke muskelkraften. Andre behandlinger kan være immundempende legemidler, plasmautskiftning og immunglobuliner. Soliris er til bruk hos pasienter som fortsatt har symptomer til tross for behandling med andre gMG-behandlinger. Dette kan være omtrent 100 pasienter i Norge.

### **Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?**

Nytten av og risikoen ved behandling med Soliris har blitt undersøkt i flere kliniske studier.

I en studie ble 87 voksne pasienter med PNH, som var avhengig av blodoverføringer, trukket til å få behandling enten med Soliris eller med placebo (juksemedisin). Etter 26 uker så man på hvor mange pasienter i hver gruppe som hadde stabilt hemoglobinnivå og hvor mange som hadde fått blodoverføringer i denne perioden. Hemoglobin er proteinet i røde blodceller som frakter oksygen rundt i kroppen. I studien hadde omtrent halvparten av pasientene som fikk Soliris, og ingen av pasientene som fikk placebo, stabilt hemoglobinnivå uten behov for blodoverføring. Pasientene som fikk placebo, trengte i gjennomsnitt 10 blodoverføringer i løpet av de 26 ukene.

I en studie fikk 17 pasienter i tidlig fase aHUS, som ikke responderte på eller ikke kunne få behandling med plasmautskiftning eller plasmainfusjon, behandling med Soliris. Etter 26 uker så man på hvor mange pasienter som hadde normalt blodplattetall. Blodplatene er viktige for at blodet størkner (koagulerer). I studien hadde 82 % (14 pasienter) som fikk Soliris normalt blodplattetall. I en annen studie fikk 20 pasienter i sen fase aHUS, som allerede ble behandlet med plasmautskiftning eller plasmainfusjon, behandling med Soliris. Etter 26 uker var det 14 pasienter (80 %) som ikke lenger trengte plasmautskiftning, plasmainfusjon eller dialyse. Det var ingen kontrollgrupper i aHUS-studiene.

I en studie ble 143 voksne pasienter med NMOSD, som hadde hatt anfall den siste tiden, trukket til å få behandling enten med Soliris eller med placebo. I studien så man på hvor lang tid det tok før pasientene fikk et nytt anfall. Etter omtrent 22 måneder, hadde 3 % av pasientene som fikk Soliris hatt anfall, mens 43 % av pasientene som fikk placebo hadde hatt anfall etter omtrent 9 måneder.

I en studie ble 126 pasienter med gMG, som hadde feilet på standardbehandling, trukket til å få behandling enten med Soliris eller med placebo. Etter 26 uker så man på hvor mange pasienter i hver gruppe som hadde bedring av symptomene sine og evne til å gjøre daglige aktiviteter ved at pasientene besvarte et standard skåringskjema. I løpet av studien hadde pasientene som fikk Soliris 4,7 poeng lavere skår på skalaen, mens pasientene som fikk placebo hadde 2,8 poeng lavere skår. En nedgang på 2 poeng eller mer regnes for å være en betydningsfull forbedring for pasientene.

### **Hvor mye koster Soliris?**

Alexion har satt prisen på Soliris slik at det koster 4 – 6 millioner kroner for ett års behandling med Soliris. Ved PNH og aHUS kan Soliris også brukes til barn. For barn koster det 1 – 3 millioner kroner for ett års behandling med Soliris avhengig av hvor mye barnet veier.

Soliris gis som intravenøs infusjon av helsepersonell. Soliris gis hver uke de første fire ukene, og så annenhver uke. Det er anbefalt at behandlingen fortsetter hele livet.

**Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?**

For å vurdere nytte og kostnad ved bruk av Soliris må vi regne om prisen til det vi kaller kostnaden for et «godt leveår» (på fagspråket «kvalitetsjustert leveår»). Med et godt leveår mener vi et år helt uten sykdom. Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger brukt mot ulike sykdommer. Alexion har valgt å ikke sende inn dokumentasjon til metodevurdering, og vi kjenner derfor ikke kostnaden for «et godt leveår» ved behandling av PNH, aHUS, NMOSD og gMG med Soliris. Beregninger gjort i andre land viser at dagens legemiddelpris for Soliris gjør at kostnaden for «et godt leveår» blir for høy.

**Hvem bestemmer om Soliris skal brukes?**

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av behandlinger i norske sykehus.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
SAMMENDRAG: SOLIRIS.....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	6
LOGG .....	8
1 INNLEDNING.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING OG BAKGRUNN .....	9
1.2 BEHANDLING MED EKULIZUMAB.....	10
2 LEGEMIDDELKOSTNADER.....	11
2.1 KOSTNADER FOR BEHANDLING MED EKULIZUMAB (SOLIRIS) .....	11
2.2 SALG/OMSETNINGSTALL FOR EKULIZUMAB (SOLIRIS) .....	12
3 OPPSUMMERING .....	14
REFERANSER.....	16
APPENDIKS 1: PAROKSYSMAL NATTLIG HEMOGLOBINURI (PNH) .....	18
1 PAROKSYSMAL NATTLIG HEMOGLOBINURI (PNH) .....	18
1.1 BEHANDLING AV PNH.....	18
2 KLINISKE STUDIER.....	20
3 VURDERINGER FRA ANDRE LAND .....	23
4 AVSLUTTENDE MERKNADER ANGÅENDE PNH.....	24
APPENDIKS 2: ATYPISK HEMOLYTISK UREMISK SYNDROM.....	25
1 ATYPISK HEMOLYTISK UREMISK SYNDROM (AHUS) .....	25
1.1 BEHANDLING AV AHUS.....	25
2 KLINISKE STUDIER.....	26
3 VURDERINGER FRA ANDRE LAND .....	30
4 AVSLUTTENDE MERKNADER ANGÅENDE AHUS.....	31
APPENDIKS 3: NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD) .....	32
1 NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD) .....	32
1.1 BEHANDLING AV NMOSD.....	32
2 KLINISKE STUDIER.....	34

3	VURDERINGER FRA ANDRE LAND .....	36
4	AVSLUTTENDE MERKNADER ANGÅENDE NMOSD .....	37
	APPENDIKS 4: GENERALISERT MYASTHENIA GRAVIS .....	38
1	GENERALISERT MYASTHENIA GRAVIS .....	38
1.1	BEHANDLING AV MYASTHENIA GRAVIS .....	38
2	KLINISKE STUDIER.....	39
3	VURDERINGER FRA ANDRE LAND .....	43
4	AVSLUTTENDE MERKNADER ANGÅENDE GMG .....	43

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<p>ID2019_061: «Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ekulizumab (Soliris) til behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)».</p> <p>ID2020_003: «En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)».</p> <p>ID2019_043: «Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive».</p> <p>ID2019_021: «Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis». Dette var en revurdering av ID2017_020 hvor Bestillerforum ikke ga oppdrag om hurtig metodevurdering.</p>
<b>Legemiddelfirma:</b>	Alexion Pharma
<b>Preparat:</b>	Soliris
<b>Virkestoff:</b>	Ekulizumab
<b>Indikasjon:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og barn med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.</li> <li>- Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) hos voksne og barn.</li> <li>- Refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos voksne som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR).</li> <li>- Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos voksne som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.</li> </ul>
<b>ATC-nr:</b>	L04A A25
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsene	20-06-2007, 24-11-2011, 26-08-2019 og 14-08-2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29-04-2019, 30-03-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	Ikke relevant da MT-innehaver ikke har levert dokumentasjon til metodevurdering
Rapport ferdigstilt:	20-04-2022
Saksbehandlingstid:	Ikke relevant da MT-innehaver ikke har levert dokumentasjon til metodevurdering
Saksutredere:	Ida Kommandantvold



# 1 INNLEDNING

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING OG BAKGRUNN

Rapporten gjelder følgende bestillinger fra Bestillerforum RHF:

- Bestillerforum RHF ga den 29.04.2019 følgende oppdrag til Statens legemiddelverk for ID2019\_061: «*Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ekulizumab (Soliris) til behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)*».
- Bestillerforum RHF ga den 30.03.2020 følgende oppdrag til Statens legemiddelverk for ID2020\_003: «*En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)*».
- Bestillerforum RHF ga den 29.04.2019 følgende oppdrag til Statens legemiddelverk for ID2019\_043: «*Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive*».
- Bestillerforum RHF ga den 29.04.2019 følgende oppdrag til Statens legemiddelverk for ID2019\_021: «*Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis*». Dette var en revurdering av ID2017\_020 hvor Bestillerforum ikke ga oppdrag om hurtig metodevurdering.

Legemiddelverket har bedt innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT), Alexion, om å levere dokumentasjon til metodevurderinger. Alexion har skriftlig informert Legemiddelverket om at de ikke kommer til å sende inn dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av de overnevnte oppdragene. Legemiddelverket informerte Alexion i en e-post av 08.12.2020, om at det ville bli utarbeidet et notat til Bestillerforum RHF basert på denne informasjonen, og at dette ville danne grunnlag for en eventuell beslutning om bruken av ekulizumab i Norge.

Ekulizumab har vært markedsført i Norge siden 2009, og finansieringsansvaret ble overført fra folketrygden til helseforetakene fra 01.02.2019. Noen pasienter har fått dekket ekulizumab via ordningen med individuell stønad på blå resept, men det forelå ingen vurdering av om Soliris er en kostnadseffektiv behandlingsmetode for noen av indikasjonene før det ble innvilget individuell stønad.

Siden Alexion har valgt å ikke levere det nødvendige dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering for noen av indikasjonene og tilhørende bestillinger fra Bestillerforum RHF, har det ikke vært mulig å beregne inkrementell kostnadseffektivitet (IKER). I denne forenklede metodevurderingen beskriver Legemiddelverket behandling med ekulizumab, med en oppsummering av legemiddelkostnader og omsetningstall. I appendiks for hver av indikasjonene har Legemiddelverket oppsummert de aktuelle sykdommene, norske behandlingsretningslinjer, resultatene fra de pivotale kliniske studiene som lå til grunn for MT, vurderinger foretatt av andre land, og en overordnet vurdering knyttet til prioriteringskriteriene.

## 1.2 BEHANDLING MED EKULIZUMAB

- **Indikasjon**

- Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og barn med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.
- Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) hos voksne og barn.
- Refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos voksne som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR).
- Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos voksne som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.

- **Virkningsmekanisme**

Ekulizumab er et monoklonalt antistoff som hemmer aktivering av komplementsystemet ved å binde seg til C5-komplementprotein.

- **Dosering**

Ekulizumab gis som intravenøs infusjon. Anbefalt dosering de første 4 ukene (startfase) er 600 mg hver uke ved PNH og 900 mg hver uke ved aHUS, refraktær gMG og NMOSD. Deretter er doseringen 900 mg hver 14. ± 2 dag ved PNH og 1200 mg hver 14. ± 2 dag ved atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSD (vedlikeholdsfasen). Til barn og ungdom < 40 kg med PNH eller aHUS gis lavere doser basert på kroppsvekt (doseringstabell i preparatomtalen).

- **Bivirkninger**

Den vanligste bivirkningen er hodepine (frekvens  $\geq 1/10$ ). Den mest alvorlige bivirkningen er meningokokksepsis. Utlevering av legemidlet er kun mulig etter en skriftlig bekreftelse på at pasienten har fått eller skal få meningokokkvaksinering og/eller forebyggende antibiotikabehandling.

## 2 LEGEMIDDELKOSTNADER

### 2.1 KOSTNADER FOR BEHANDLING MED EKULIZUMAB (SOLIRIS)

Ekulizumab fikk fastsatt maksimalpris første gang den 25.06.2008. Gjeldende maksimalpris vises i tabellen under.

Tabell 1. Legemiddelpri for ekulizumab (Soliris). Maksimal AUP inkl. mva.

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Mengde per beholder (enhet)	Maks AUP Gyldig
Ekulizumab (Soliris)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	300 mg	30 ml	53 836,00

Doseringsregimet for ekulizumab er tilsvarende for tre av indikasjonene; aHUS, NMOSD, gMG. For PNH er det en noe lavere dosering. Se kapittel 1.2. Legemiddelverket har beregnet legemiddelkostnad per pasient med utgangspunkt i anbefalt dosering og maksimal AUP inkl. mva. for ekulizumab.

Tabell 2 Legemiddelkostnad (maks AUP inkl. mva.) per pasient ved anbefalt dosering for voksne pasienter

Indikasjon	Legemiddelkostnad startfase (første 4 uker)	Årlig legemiddelkostnad vedlikeholdsfasen
PNH	590 000 NOK	3,9 millioner NOK
aHUS	650 000 NOK	5,3 millioner NOK
NMOSD	650 000 NOK	5,3 millioner NOK
gMG	650 000 NOK	5,3 millioner NOK

Ved indikasjonene PNH og aHUS, har ekulizumab også MT til behandling av barn. Barn/ungdom  $\geq 40$  kg behandles med voksendosering. For barn  $< 40$  kg, vil årskostnaden for ekulizumab avhenge av kroppsvekt. For pasienter mellom 30-40 kg, vil årskostnaden for ekulizumab være ca. 4,25 millioner NOK; mellom 20-30 kg ca. 2,9 millioner NOK; mellom 10-20 kg ca. 1,45 millioner NOK; og mellom 5-10 kg ca. 970 000 NOK. Dette er årskostnaden for første behandlingsår med en startfase med noe høyere dosering. De påfølgende årene vil årskostnaden ligge 200 000 - 500 000 NOK lavere avhengig av pasientens vekt.

I preparatomtalen er det anbefalt at behandlingen fortsetter livet ut, med mindre seponering av ekulizumab er klinisk indisert. Ved refraktær gMG er det i preparatomtalen nevnt at tilgjengelige data indikerer at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling, og at seponering av behandling bør vurderes hos pasienter uten tegn på terapeutisk effekt etter 12 uker.

For alle doseringsregimene vil administrasjonskostnader komme i tillegg. Ekulizumab gis ved i.v. infusjon over 25-45 minutter. Pasienten bør overvåkes i 1 time etter infusjon. Behandlingen må gis av

helsepersonell. Hjemmebaserte infusjoner utført av kvalifisert helsepersonell kan vurderes hos pasienter som har tålt infusjoner godt på sykehus.

Ifølge preparatomtale skal også alle pasienter som mottar behandling med ekulizumab ha fått meningokokkvaksinering. Dette skal dokumenteres skriftlig før utlevering av legemiddelet.

## 2.2 SALG/OMSETNINGSTALL FOR EKULIZUMAB (SOLIRIS)

Ekulizumab har vært markedsført i Norge siden 2009, og noen pasienter har fått dekket ekulizumab via ordningen med individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-02-2019. Legemiddelverket har innhentet tall fra Reseptregisteret, Farmalogg og sykehusapotekenes legemiddelstatistikk (SLS), for å undersøke forbruket og omsetningen av ekulizumab i Norge. Det er ikke mulig å skille på indikasjoner i omsetningstallene. Tallene i Tabell 3, Tabell 4 og Tabell 5 reflekterer derfor salg av ekulizumab som helhet, og kan gjelde for hver av de fire EMA-godkjente indikasjonene til ekulizumab (se Kapittel 1.2). Reseptregisteret (Tabell 3) gir innsikt i hvor mange unike pasienter som henter ut resept. Omsetningstallene fra SLS må tolkes med forsiktighet frem til 2019, da forskrivning før dette hovedsakelig var gjennom individuell stønad på folketrygden (blåresept). Tallene fra Farmalogg (Tabell 4) gir trolig den mest komplette oversikten over salg av ekulizumab i norske apotek. Omsetningstallene gjengitt nedenfor kan derimot være ufullstendige, da ekulizumab også kan ha blitt distribuert og utlevert gjennom andre kanaler som ikke inngår i de overnevnte kildene.

Tabell 3. Tall innhentet fra Reseptregisteret. Maksimal AUP inkl. mva. (listepris).

Ekulizumab (Soliris)		Antall brukere	Omsetning (NOK)
Ekulizumab (Soliris)	2016	18	71 183 496
	2017	18	79 665 216
	2018	18	68 700 360
	2019	22	85 759 096
	2020	22	72 642 600

Tabell 4. Tall fra Farmalogg, 2016-2021. Totalomsetning fra apotek. Maksimal AUP inkl. mva. (listepris).

Legemiddel	År	Omsetning (NOK)
Soliris	2016	72 447 105
Soliris	2017	77 066 784
Soliris	2018	85 987 627
Soliris	2019	95 239 905
Soliris	2020	106 573 358
Soliris	2021	113 429 786

Tabell 5. Omsetningstall fra sykehusapotekenes legemiddelstatistikk (SLS). Skilt på år og resepttype. Alle tall er med maksimal AUP inkl. mva. (listepriis).

Årstall	H-resept (NOK)	Sykehus (NOK)	Totalt (NOK)
2009		1 617 958	1 617 958
2010		1 870 115	1 870 115
2011		5 319 018	5 319 018
2012		3 552 251	3 552 251
2013		2 243 301	2 243 301
2014		1 374 497	1 374 497
2015		5 212 565	5 212 565
2016		4 116 989	4 116 989
2017		5 515 863	5 515 863
2018		10 095 813	10 095 813
2019	52 636 724	15 633 979	68 270 703
2020	58 114 078	19 208 525	77 322 603
2021	53 920 079	26 487 257	80 407 336

### 3 OPPSUMMERING

---

Ekulizumab er til behandling av sykdommer som gir økt mortalitet og morbiditet, samt nedsatt livskvalitet for pasientene. EMA har vurdert at ekulizumab har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av disse sykdommene. Legemiddelkostnaden per pasient for ekulizumab er 4-6 millioner NOK per år for voksne pasienter, og 1-3 millioner NOK per år for barn (maksimal AUP inkl. mva.) avhengig av indikasjon og kroppsvekt. Behandlingen er livslang. Alexion har valgt å ikke levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering for noen av indikasjonene som er bestilt fra Bestillerforum RHF. Inkrementell kostnadseffektivitet (IKER) ved behandling med ekulizumab er derfor ikke kjent. Med dagens pris for ekulizumab er det derimot lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Det pågår for tiden blant annet en randomisert, dobbelblindet fase III-studie som undersøker effekten av biotilsvarende ekulizumab hos pasienter med PNH<sup>1</sup>. Denne studien estimeres å være ferdig i juli 2022<sup>2</sup>. Fullførte og publiserte studier av det overnevnte biotilsvarende legemiddelet hos friske mennesker viser tilsvarende farmakokinetiske og farmadynamiske egenskaper som Soliris<sup>3</sup>.

Legemiddelverket har videre undersøkt om ekulizumab kunne vært aktuell å vurdere innenfor ordningen for «særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand». Det er tre veiledende kriterier som ligger til grunn i denne vurdering. Disse er som følger:

**1) Særskilt liten pasientgruppe:**

a) Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel

b) Mindre enn cirka 50 pasienter i Norge per legemiddel

**2) Svært alvorlig tilstand:** Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.

**3) Stor forventet nytte av legemiddel:** Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

---

<sup>1</sup> Amgen Biosimilars. Lenke: <https://www.amgenbiosimilars.com/products/clinical-trials>

<sup>2</sup> ClinicalTrials.gov – DAHLIA. Lenke: <https://www.amgenbiosimilars.com/products/clinical-trials>

<sup>3</sup> A randomized, double - blind, single - dose, three - arm, parallel group study to determine pharmacokinetic similarity of ABP 959 and ekulizumab (Soliris®) in healthy male subjects. Lenke: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384155/>

Det er ikke levert en analyse fra Alexion som gjør det mulig for Legemiddelverket å kvantifisere alvorlighetsgrad (kriterie 2) og forventet nytte (kriterie 3) for de ulike sykdommene. Men det er viktig å påpeke at spesielt PNH og aHUS er svært alvorlige tilstander som vil gi pasientene både nedsatt livskvalitet og forkortet levetid. Legemiddelverket vurderer derimot at kriteriet 1), spesielt 1b), ikke er oppfylt for ekulizumab. Ekulizumab har MT for fire indikasjoner, hvorav disse fire pasientgruppene til sammen utgjør godt over 50 pasienter i Norge.

Statens legemiddelverk, 20-04-2022

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ida Kommandantvold

## REFERANSER

---

European Medicines Agency (EMA). [SOLIRIS, INN: ekulizumab \(europa.eu\)](#)

TLV - Soliris (ekulizumab) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag.

<https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33a92/1510316363139/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-soliris.pdf>

TLV - Soliris (ekulizumab) <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2017-05-03-ingen-halsoekonomisk-bedomning-av-soliris-vid-behandling-av-pnh-uppdatering-av-tidigare-bedomning.html>

Soliris (ekulizumab) och Ultomiris (ravulizumab) vid paroxysmal nocturn hemoglobinuri (PNH) NT-rådets yttrande till regionerna 2021-02-05.

<https://janusinfo.se/download/18.67cc5f4b177686d1d3429154/1612524492855/Soliris-och-Ultomiris-vid-PNH-210205.pdf>

Referat: Interregionalt fagdirektørmøte [Ravulizumab \(Ultomiris\) - Indikasjon I \(nyemetoder.no\)](#)

Legeforeningen, Norsk Hematologisk Forening – Retningslinjer PNH:

[https://www.legeforeningen.no/contentassets/032228f21383459987f94f80615ea957/nasjonale\\_retningslinjer\\_pnh.pdf](https://www.legeforeningen.no/contentassets/032228f21383459987f94f80615ea957/nasjonale_retningslinjer_pnh.pdf)

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Ekulizumab (Soliris): [Microsoft Word - Soliris - Final CEDAC Recommendation February 18, 2010 c.doc \(cadth.ca\)](#)

Metodevarsel – Pegcetacoplan: [ID2021\\_054 Pegcetacoplan til behandling av PNH \(metodevarsel\).pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Kavanagh, D., et al. (2006) *Atypical haemolytic uraemic syndrome*. From *Br Med Bull* 77-78, 5-22

Campistol, J. M., et al. (2013) *An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document*. From *Nefrologia* 33(1), 27-45.

TLV – Helseøkonomisk vurdering av Eculizumab (Soliris) til behandling av aHUS.

[https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33ab6/1510316360442/Kunskapsunderlag\\_soliris.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33ab6/1510316360442/Kunskapsunderlag_soliris.pdf)

Pediatriveilederen til Norsk barnelegeforening ved HUS:

<https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=151022&menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6567#Behandlingogoppf%C3%B8lgning>

European Medicines Agency (EMA) – EPAR Soliris (ekulizumab): [Soliris, INN: eculizumab \(europa.eu\)](#)

Preparatomtale – Soliris (ekulizumab):

NICE - Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome: [Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome \(nice.org.uk\)](#)

CADTH - Eculizumab, Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: [cdr\\_complete\\_Soliris-aHUS\\_July-23-13.pdf \(cadth.ca\)](#)

Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) Ekulizumab til behandling av aHUS: [Hälsoekonomisk bedömning av Soliris \(tlv.se\)](#)

Metodevarsel – Eculizumab (Soliris) Relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder:

[https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019\\_043\\_Eculizumab%20\(Soliris\)%20til%20beh%20av%20relapserende%20neuromyelitis%20optica%20spectrum%20disorder%20\(metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_043_Eculizumab%20(Soliris)%20til%20beh%20av%20relapserende%20neuromyelitis%20optica%20spectrum%20disorder%20(metodevarsel).pdf)

Tidsskriftet – Den Norske Legeforening. Neuromyelitis optica. [Neuromyelitis optica | Tidsskrift for Den norske legeforening \(tidsskriftet.no\)](#)

Preparatomtale (Soliris) - [Soliris, INN-eculizumab \(europa.eu\)](#)



National Institute of Clinical Excellence (NICE) – Eculizumab for the treatment of NMOSD: [Overview | Eculizumab for treating relapsing neuromyelitis optica \(terminated appraisal\) | Guidance | NICE](#)

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Eculizumab for the treatment of NMOSD: [CDR Pharmacoeconomic Review Report for Soliris \(cadth.ca\)](#)

Tidsskriftet for den Norske Legeforening: [Myasthenia gravis – diagnostikk og behandling | Tidsskrift for Den norske legeforening \(tidsskriftet.no\)](#)

Norsk Legemiddelhåndbok: [T6.7.1 Myasthenia gravis | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#)

National Institute of Clinical Excellence (NICE) – Eculizumab (Soliris) for treating refractory myasthenia gravis: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta636>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Soliris (eculizumab) adult patients with generalized Myasthenia Gravis: [CDR Pharmacoeconomic Review Report for Soliris \(cadth.ca\)](#)

NICE – About Myasthenia Gravis: [Myasthenia gravis - NHS \(www.nhs.uk\)](#)

# APPENDIKS 1: PAROKSYSMAL NATTLIG HEMOGLOBINURI (PNH)

## 1 PAROKSYSMAL NATTLIG HEMOGLOBINURI (PNH)

---

PNH er en sjelden og alvorlig blodsykdom med høy sykkelighet og sannsynlighet for tidlig død. Det er en ervervet klonal blodsykdom som rammer blodceller (hematopoetiske stamceller). Foruten røde blodceller (erytrocytter), som rammes i størst grad, kan også andre typer blodceller (granulocytter, monocytter, trombocytter og i noen tilfeller lymfocytter) rammes. Sykdommen skyldes mutasjon(er) i blodcellene i genet fosfatidylinositolglykan A (PIG-A). Mutasjonen(e) fører blant annet til at blodcellene helt eller delvis mangler proteiner som beskytter mot angrep fra komplementsystemet. Såkalt komplementaktivering ved PNH manifesterer seg ved forkortet levetid av de røde blodcellene (kronisk intravaskulær hemolyse) og med forekomst av hemoglobin i urinen (hemoglobinuri). Den er dessuten ofte assosiert med alvorlige komplikasjoner knyttet til dannelse av blodpropper (trombose), aplastisk anemi og mangel på blodceller (cytopeni). Sykdommen er dødelig innen 5 år fra diagnose hos 35 % av pasientene. Hos 10-20 % av pasientene ser man imidlertid spontan tilbakegang (remisjon). I de fleste tilfeller begynner sykdommen snikende, og pasienten kan ha symptomer og tegn på kronisk hemolyse i form av tretthet og gulsott (ikterus). Det er bare omkring en fjerdedel av pasientene som debuterer med blod i urinen om morgenen (klassisk hemoglobinuri)<sup>4</sup>.

Den estimerte forekomsten av PNH er ca. 1 per 100 000 i Europa. Sykdommen bryter typisk ut i midten av 30-årene, men ses i alle aldre. I Sverige er det anslått å være om lag 30-40 pasienter med PNH. Dette tilsvarer om lag 15-20 pasienter i Norge hvis forekomsten av PNH er tilsvarende som i Sverige. I retningslinjer for PNH fra Norsk selskap for hematologi er det anslått ca. 5 nye tilfeller per år.

### 1.1 BEHANDLING AV PNH

Det Europeiske legemiddelverket (EMA) har gitt markedsføringstillatelse for to preparater til behandling av PNH, begge fra leverandøren Alexion:

- *Ekulizumab (Soliris):*  
Den første indikasjonen for ekulizumab til behandling av PNH gjaldt voksne pasienter med en medisinsk forhistorie av transfusjonsavhengighet (MT 20.06.2007). I 2013 ble denne indikasjonen utvidet til også å gjelde barn. I 2014 ble indikasjon ytterligere utvidet til å også omfatte voksne og barn uavhengig av transfusjonshistorikk.
- *Ravulizumab (Ultomiris):*  
Ravulizumab har indikasjon til voksne pasienter med PNH som enten 1) har hemolyse med kliniske symptomer som indikerer høy sykdomsaktivitet, eller 2) er klinisk stabile etter å ha vært behandlet med ekulizumab (Soliris) i minst de siste 6 månedene. Interregionalt fagdirektørmøte besluttet 10.05.2021 at ravulizumab ikke innføres til behandling av PNH<sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup> Metodevarsel – Pegcetacoplan: [ID2021\\_054 Pegcetacoplan til behandling av PNH \(metodevarsel\).pdf \(nyemetoder.no\)](#)

<sup>5</sup> Referat: Interregionalt fagdirektørmøte [Ravulizumab \(Ultomiris\) - Indikasjon I \(nyemetoder.no\)](#)

Behandling er beskrevet i retningslinjer for PNH fra Norsk selskap for hematologi PNH<sup>6</sup>. Den eneste kurative behandlingen som finnes per i dag er allogen stamcelletransplantasjon, men dette er ikke førstevalg grunnet betydelig sykkelighet (morbiditet) og at noen pasienter spontant havner i remisjon. Annen aktuell behandling er og har vært symptomatisk behandling bestående av transfusjoner, folsyre, antikoagulerende midler og jerntilskudd.

Retningslinjer for PNH fra Norsk selskap for hematologi gir følgende anbefaling for behandling med eculizumab:

**Eculizumab behandling:**

Behandlingen med Eculizumab er svært kostbar, og fordi mange pasienter har et mildt forløp bør behandlingen inntil videre reserveres til de med den mest alvorlige fenotypen.

Til følgende pasienter kan eculizumab anbefales:

- Pasienter med kronisk anemibetinget tretthet som er så alvorlig at den har store sosiale konsekvenser, inkludert arbeids- og utdanningsmessige konsekvenser.
- Pasienter med vedvarende og regelmessig transfusjonsbehov.
- Pasienter med hyppige og smertepregede paroksysmer, typisk i form av abdominalsmerter.
- Pasienter med dokumentert tromboemboli uten annen betydelig trombofili.
- Pasienter med organdysfunksjon, f.eks. pulmonal hypertensjon, nyreskade, alvorlig dysfagi og/eller invalidiserende erektil dysfunksjon som skyldes PNH.

For pasienter som behandles med eculizumab gjelder følgende forholdsregler:

- Pasientene skal vaksineres med tetravalent meningokokkvaksine minst 2 uker før oppstart av behandlingen. Vaksinasjonen skal gjentas hvert tredje år. Det er dessuten viktig å informere pasientene om å søke lege ved kliniske tegn på infeksjon i luftveiene.
- Pasientene bør utstyres med et kort/dokument om behandling med eculizumab.
- Pasientene bør kontrolleres med væskestrømscytometri årlig.

Retningslinjen fra Norsk selskap for hematologi angående behandling av PNH er udatert, så det er ikke kjent når den sist ble revidert.

---

<sup>6</sup> Legeforeningen, Norsk Hematologisk Forening – Retningslinjer PNH:

[https://www.legeforeningen.no/contentassets/032228f21383459987f94f80615ea957/nasjonale\\_retningslinjer\\_pnh.pdf](https://www.legeforeningen.no/contentassets/032228f21383459987f94f80615ea957/nasjonale_retningslinjer_pnh.pdf)

## 2 KLINISKE STUDIER

Legemiddelverket presenterer resultatene fra hovedstudien for den opprinnelige MT-søknaden, samt oppsummerer kort studiene som lå til grunn for den pediatriske indikasjonsutvidelsen. Den siste indikasjonsendringen, som fjernet tidligere begrensning i indikasjonen knyttet til transfusjonsbyrde, var basert på registerdata fra oppfølgingsstudien og det foreligger ingen spesifikke kliniske studier for denne gruppen<sup>7</sup>.

### **Studie C04-001 (TRIUMPH)**

Tabell 6. Den kliniske studien som lå til grunn for opprinnelig MT for ekulizumab til behandling av PNH.

Studie	Study C04-001 (TRIUMPH)
Design	Fase III randomisert, dobbelblindet, multisenter, placebokontrollert studie
Populasjon	Voksne (≥18 år) med minst 4 transfusjoner de siste 12 månedene før studieoppstart, og hemoglobinnivå før transfusjon de siste 12 månedene ≥ 10,5 g/dL og antall nøytrofile ≤500/μL.
Intervensjon	Ekulizumab 600 mg IV en gang i uken de første fire dosene, etterfulgt av 900 mg IV en uke senere, deretter 900 mg IV hver andre uke (n=43)
Komparator	Placebo IV tilsvarende regime som for ekulizumab (n= 44)
Primære utfallsmål	Andelen pasienter med stabilt hemoglobinnivå <sup>1</sup> ved studieslutt (26 uker) Transfusjoner i løpet av studietiden

1) Hemoglobinkonsentrasjon over grenseverdi (9 g/dl hos pasienter med symptomer og 7 g/dl hos pasienter uten symptomer), og ikke transfusjon av røde blodceller.

TRIUMPH var en fase III randomisert, dobbelblindet, multisenter, placebokontrollert studie med hensikt å undersøke effekt og sikkerhet av ekulizumab hos pasienter med PHN. Pasientpopulasjonen med inklusjonskriterier, antall pasienter og primære utfallsmål er vist i Tabell 6.

Gjennomsnittsalderen til inkluderte pasienter i studien var 38 og 42 år i henholdsvis placebo- og intervensjonsarmen. Det var ca. 66 % kvinner i placeboarmen, mens andelen var ca. 54 % i intervensjonsarmen. Det var 10 pasienter i placeboarmen og 2 pasienter i ekulizumab-armen som avsluttet behandlingen før studiens slutt.

Resultatene fra TRIUMPH-studien viste at behandling med ekulizumab i 26 uker ga stabile hemoglobinnivåer hos 49 % av pasientene (21 av 43 pasienter), uten behov for transfusjoner av røde blodceller. Videre ble det vist at pasienter som ble behandlet med ekulizumab signifikant reduserte (p <0,001) hemolyse, sammenlignet med placebobehandlede pasienter. Disse effektene ble sett blant pasienter innenfor hver av de tre stratifiseringene av transfusjonsnivå (4 - 14 enheter; 15 - 25 enheter; > 25 enheter). Til sammenligning var det ingen av de 44 pasientene i placeboarmen som hadde stabile hemoglobinnivåer, og disse pasientene trengte i gjennomsnitt 10 transfusjoner. Etter 3 uker med

<sup>7</sup> European Medicines Agency (EMA). [SOLIRIS, INN: ekulizumab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/ekulizumab)

ekulizumabbehandling rapporterte pasientene videre om mindre tretthet og forbedret helse relatert livskvalitet. Tabell 7 og Tabell 8 viser resultatene fra TRIUMPH-studien for de to primære endepunktene.

Tabell 7. Resultater fra TRIUMPH på stabilisering av hemoglobinnivå.

#### Haemoglobin Stabilization (ITT)

Randomization strata	Haemoglobin stabilization?	Ecuzumab N = 43 n/N (%)	Placebo N = 44 n/N (%)	P Value <sup>a</sup>
Overall (N=87)	Yes	21/43 (48.8)	0/44 (0.0)	0.000000014
	No	22/43 (51.2)	44/44 (100)	
4 to 14 units (n=30)	Yes	12/15 (80.0)	0/15 (0.0)	0.000010521
	No	3/15 (20.0)	15/15 (100)	
15 to 25 units (n=35)	Yes	5/17 (29.4)	0/18 (0.0)	0.019061584
	No	12/17 (70.6)	18/18 (100)	
>25 units (n=22)	Yes	4/11 (36.4)	0/11 (0.0)	0.090225564
	No	7/11 (63.6)	11/11 (100)	

Note: Stabilization was calculated between Baseline and 26 weeks after first dose.

P values were calculated using Fisher's exact test.

Tabell 8. Resultater fra TRIUMPH av antall transfusjonsheter fra baseline til studiens slutt ved 26 uker.

#### Summary of Units Transfused from Baseline to 26 Weeks (ITT)

Randomization strata	Ecuzumab	Placebo	P value <sup>a</sup>
<b>Overall (N)</b>	43	44	<0.000000001
Mean (standard error)	3.0 (0.67)	11.0 (0.83)	
Median	0.0	10.0	
Range	(0.0, 16.0)	(2.0, 21.0)	
<b>4 - 14 units (n)</b>	15	15	0.000002311
Mean (standard error)	0.4 (0.29)	6.7 (0.72)	
Median	0.0	6.0	
Range	(0.0, 4.0)	(2.0, 12.0)	
<b>15 - 25 units (n)</b>	17	18	0.000665129
Mean (standard error)	4.2 (1.14)	10.8 (1.17)	
Median	2.0	10.0	
Range	(0.0, 15.0)	(2.0, 21.0)	
<b>&gt; 25 units (n)</b>	11	11	0.000301977
Mean (standard error)	4.5 (1.59)	17.0 (1.04)	
Median	3.0	18.0	
Range	(0.0, 16.0)	(10.0, 20.0)	

P values were calculated using Wilcoxon's rank sum test.

**Studie M07-005**

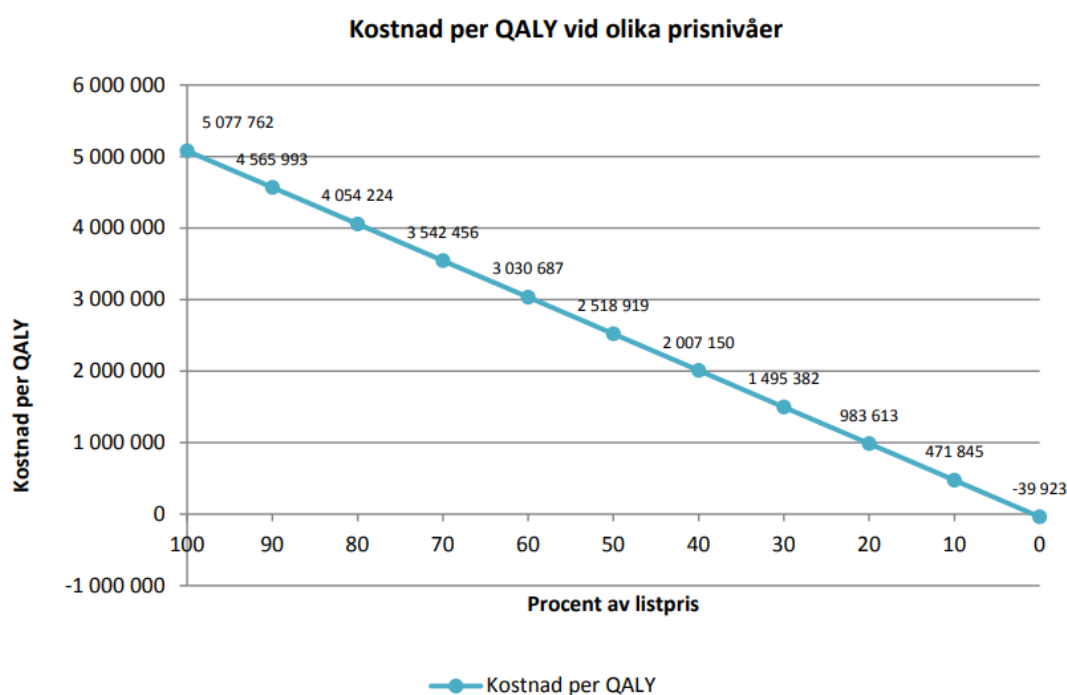
Studie M07-005 var en åpen studie med hovedformål å undersøke dosering for den pediatrike populasjonen. De sekundære endepunktene vurderte effekt og sikkerhet. Det ble inkludert syv pasienter mellom 11 og 17 år, hvorav alle veide over 40 kg. Median vekt var ca. 57 kg. Resultatene fra studien var konsistente med resultatene i voksenpopulasjonen. EMA påpeker derimot at grunnet den relativt høye kroppsvekten for pasientene i studien, så mottok alle de pediatrike pasientene i realiteten doseregimet for den voksne populasjonen, og det finnes derfor ingen data som ligger til grunn for anbefalt dosering for pasienter <40 kg.

### 3 VURDERINGER FRA ANDRE LAND

Det ser ikke ut til at National Institute of Clinical Excellence (NICE) i England har vurdert ekulizumab til behandling av PNH.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) vurderte ekulizumab til behandling av PNH i 2010<sup>8</sup>. Anbefalingen fra CADTH var at ekulizumab ikke skulle tilbys, da behandlingen ikke møtte kriteriene for innføring, herunder begrunnet med at inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) for ekulizumab i kombinasjon med beste standard støttebehandling, sammenlignet med beste standard støttebehandling alene, var på \$2.4 millioner (canadiske dollar).

Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige gjennomførte i 2012 en metodevurdering av ekulizumab hos voksne pasienter med PNH og høy transfusjonsbyrde<sup>9</sup>. TLV konkluderte med at ekulizumab øker overlevelsen og medfører en forbedring i helse relatert livskvalitet (QALY), sammenlignet med ingen behandling, for pasienter med PNH. Årskostnaden per pasient ble estimert til ca. 3,4 millioner SEK. Resultatene fra kostnad/nytte-analysen viste en IKER på ca. 5 millioner SEK per kvalitetsjusterte leveår (QALY). En kostnad-per-QALY-kurve ved ulike priser (rabattnivåer) av ekulizumab er vist i Figur 1.



Figur 1. Det svenske legemiddelverket (TLV) sin kostnad per QALY-kurve ved ulike prisnivåer på ekulizumab (2).

<sup>8</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Ekulizumab (Soliris): [Microsoft Word - Soliris - Final CEDAC Recommendation February 18, 2010 c.doc \(cadth.ca\)](#)

<sup>9</sup> TLV - Soliris (ekulizumab) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag.

<https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33a92/1510316363139/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-soliris.pdf>

TLV avsluttet metodevurderingen av indikasjonsutvidelsen for ekulizumab til behandling av PNH hos pasienter uavhengig av transfusjonsbyrde da Alexion valgte å ikke sende inn dokumentasjon<sup>10</sup>.

NT-rådet, som beslutter innføringen av nye legemidler i Sverige, anbefalte 05.02.2021 at generell bruk av ekulizumab til behandling av PNH skal unngås<sup>11</sup>. NT-rådet anbefaler at ekulizumab kun skal brukes i tilfeller der det vurderes uunnværlig, og at hvilke pasienter dette gjelder skal vurderes av et nasjonalt behandlingsråd for PNH.

## 4 AVSLUTTENDE MERKNADER ANGÅENDE PNH

---

PNH er en alvorlig sykdom, med økt mortalitet og morbiditet, samt nedsatt livskvalitet for pasienten. I kliniske studier er det vist at ekulizumab i større grad stabiliserer hemoglobinnivå og reduserer behovet for transfusjoner sammenlignet med placebo. Legemiddelkostnaden per pasient ved anbefalt dosering for ekulizumab er 4,5 millioner NOK første år, og 3,9 millioner NOK per år i påfølgende år (maksimal AUP inkl. mva.). Behandlingen er livslang. Alexion har valgt å ikke levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering, og merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for ekulizumab sammenlignet med standard støttebehandling ved PNH er ikke kjent. Med dagens pris for ekulizumab er det derimot lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

---

<sup>10</sup> TLV - Soliris (ekulizumab) <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2017-05-03-ingen-halsoekonomisk-bedomning-av-soliris-vid-behandling-av-pnh-uppdatering-av-tidigare-bedomning.html>

<sup>11</sup> Soliris (ekulizumab) och Ultomiris (ravulizumab) vid paroxysmal nocturn hemoglobinuri (PNH) NT-rådets yttrande till regionerna 2021-02-05. <https://janusinfo.se/download/18.67cc5f4b177686d1d3429154/1612524492855/Soliris-och-Ultomiris-vid-PNH-210205.pdf>



## APPENDIKS 2: ATYPISK HEMOLYTISK UREMISK SYNDROM

### 1 ATYPISK HEMOLYTISK UREMISK SYNDROM (AHUS)

---

aHUS er en sjelden, genetisk og livstruende sykdom. aHUS er hovedsakelig forårsaket av kronisk, ukontrollert aktivering av komplementsystemet, en del av kroppens immunsystem. Normalt er komplementsystemet selvregulerende, men ved aHUS er denne reguleringen svekket, hovedsakelig på grunn av mutasjoner i komplementsystemets regulatoriske proteiner. Forstyrrelser i disse kontrollmekanismene kan føre til overaktivering av komplementsystemet, som deretter fører til skade på kroppens eget vev. aHUS rammer både barn og voksne og er assosiert med trombotisk mikroangiopati (TMA). TMA er dannelse av blodpropper i små blodårer i hele kroppen, noe som kan føre til systemiske organskomplikasjoner, blant annet skade på nyrer, hjerne, hjerte, lunge og mage- tarmsystemet<sup>12</sup>.

aHUS kan være sporadisk eller familiær og ser ikke ut til å variere med rase, kjønn eller geografisk område. Et europeisk register som omfatter 167 pediatriske pasienter dokumenterte 3,3 tilfeller per million barn, med lavere rate hos voksne<sup>13</sup>. I Sverige er det anslått å være om lag 20 pasienter med aHUS (3). Dette tilsvarer om lag 10 pasienter i Norge hvis forekomsten av aHUS er tilsvarende som i Sverige. Pasientantallet i Norge er imidlertid ikke kjent.

#### 1.1 BEHANDLING AV AHUS

Det Europeiske legemiddelverket (EMA) har gitt markedsføringstillatelse for to preparater til behandling av aHUS, begge fra leverandøren Alexion:

- *Ekulizumab (Soliris) (MT-dato for indikasjon - 24.11.2011):*  
Ekulizumab har indikasjon til behandling av atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) hos voksne og barn.
- *Ravulizumab (Ultomiris):*  
Ravulizumab har indikasjon til behandling av pasienter med kroppsvekt  $\geq 10$  kg med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS): Som er behandlingsnaive for komplementhemmer eller har fått ekulizumab i minst 3 måneder og har vist respons på ekulizumab (5).

Behandling er beskrevet i pediatriveilederen til Norsk barnelegeforening<sup>14</sup>. Ifølge denne er ekulizumab standardbehandling ved mistenkt eller bekreftet komplement-mediert aHUS.

Hurtig diagnose og tidlig oppstart av riktig behandling forbedrer utfallet og reduserer muligens risikoen som er forbundet med TMA og påfølgende livstruende komplikasjoner som nyresvikt, hjerneslag eller

---

<sup>12</sup> Kavanagh, D., et al. (2006) *Atypical haemolytic uraemic syndrome*. From *Br Med Bull* 77-78, 5-22

<sup>13</sup> Campistol, J. M., et al. (2013) *An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document*. From *Nefrologia* 33(1), 27-45.

<sup>14</sup> Pediatriveilederen til Norsk barnelegeforening ved HUS:

<https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=151022&menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6567#Behandlingogoppf%C3%B8lgning>

hjerterinfarkt (1). Andre behandlinger ved TMA er plasmaferese/plasmainfusjon og dialyse. Disse behandlingene påvirker imidlertid ikke årsaken til at TMA oppstår.

## 2 KLINISKE STUDIER

Legemiddelverket presenterer resultatene fra studiene som lå til grunn for MT for ekulizumab ved aHUS. Effekten av ekulizumab ved behandling av aHUS ble undersøkt hos 100 pasienter i fire prospektive studier, tre studier med unge og voksne pasienter (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) og én studie med unge og pediatriske pasienter (C10-003), samt i en retrospektiv studie (C09-001r) hos 30 pasienter. Legemiddelverket vil fokusere på å oppsummere resultatene fra de to førstnevnte studiene, samt for den pediatriske populasjonen som inngikk i C09-001r-studien<sup>15</sup>.

Tabell 9. De kliniske studiene som lå til grunn for opprinnelig MT for ekulizumab til behandling av aHUS.

Studie	C08-002A/B	C08-003A/B	C09-001r
Design	Fase II, åpen, en-armet	Fase II, åpen, en-armet	Retrospektiv studie
Populasjon	Pasienter $\geq 12$ år med aHUS i tidlig fase	Pasienter $\geq 12$ år med aHUS i sen fase	Barn, ungdommer og voksne pasienter som ble behandlet med ekulizumab utenfor studier sponset av MT-innehaver
Intervensjon	Ekulizumab 900 mg IV en gang i uken de første fire ukene, etterfulgt av 1200 mg IV en uke senere, deretter 1200 mg IV hver andre uke (n=17)	Ekulizumab 900 mg IV en gang i uken de første fire ukene, etterfulgt av 1200 mg IV en uke senere, deretter 1200 mg IV hver andre uke (n=20)	Doseringsplan i henhold til kroppsvekt (n=30).
Komparator	NA	NA	NA
Utfallsmål	Normalisering av blodplatetall Hendelsesfri TMA-status	Hendelsesfri TMA-status Normalisering av blodplatetall	Blodplatetall Forskjell i TMA-rate før og etter dosering Hendelsesfri TMA-status

### C08-002A/B og C08-003A/B

C08-002A/B var en fase II, åpen, en-armet studie som inkluderte pasienter i tidlig fase av aHUS med påviste kliniske manifestasjoner på TMA og blodplatetall  $\leq 150 \times 10^9$ /liter til tross for plasmaferese/ plasmainfusjon, og LDH og serumkreatinin over øvre normalgrense.

C08-003A/B-studien var en fase II, åpen, en-armet studie som inkluderte pasienter med langvarig aHUS uten klare holdepunkter for kliniske manifestasjoner på TMA, og som fikk kronisk plasmaferese/

<sup>15</sup> European Medicines Agency (EMA) – EPAR Soliris (eculizumab): [Soliris, INN: eculizumab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/medicines/humans/epar/soliris/soliris_en)

plasmainfusjon ( $\geq 1$  plasmaferese/plasmainfusjon hver 2. uke og ikke oftere enn 3 behandlinger med plasmaferese/plasmainfusjon per uke i minst 8 uker før den første dosen).

Pasienter i begge de prospektive studiene ble behandlet med ekulizumab i 26 uker, og de fleste av pasientene ble inkludert i en langtids, åpen forlengelsesstudie.

I alle studiene hos voksne og ungdom med aHUS var dosen med ekulizumab 900 mg hver  $7\pm 2$  dag i 4 uker, etterfulgt av 1200 mg  $7\pm 2$  dager senere, deretter 1200 mg hver  $14\pm 2$  dag ut studieperioden. Ekulizumab ble administrert som en intravenøs infusjon over 35 minutter.

Primære endepunkter var endring i blodplatetall fra baseline i C08-002A/B-studien og hendelsesfri status for TMA i C08-003A/B-studien. Andre endepunkter omfattet TMA-intervensjonsrate, hematologisk normalisering, fullstendig TMA-respons<sup>16</sup>, endringer i LDH (laktatdehydrogenase), nyrefunksjon og livskvalitet. De ulike utfallsmålene ble sammenlignet med baseline, for å vurdere effekten av ekulizumab, da studiene var uten kontrollarm (5).

Gjennomsnittsalderen til inkluderte pasienter i studiene var 28 år i både C08-002A/B og C08-003A/B-studiene. Majoriteten av pasientene i studiene var kvinner (ca. 60 %). Ulike demografiske variabler og baseline-karakteristika er vist i Tabell 10.

Tabell 10. Demografi og baseline karakteristikk for pasienter i C08-002A/B og C08-003A/B.

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris n=17	Soliris n=20
Tid fra første diagnose til undersøkelse i antall måneder, median (min, maks)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tid fra nåværende klinisk TMA ble påvist til undersøkelse i antall måneder, median (min, maks)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Antall plasmaferese/plasmainfusjon for nåværende klinisk påvist TMA, median (min, maks)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Antall plasmaferese/plasmainfusjon i 7 dager før første ekulizumabdose, median (min, maks)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Blodplatetall ved baseline ( $\times 10^9$ /liter), gjennomsnitt (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH ved baseline (E/liter), gjennomsnitt (SD)	323 (138)	223 (70)
Pasienter uten påvist mutasjon, n (%)	4 (24)	6 (30)

Median behandlingsvarighet med ekulizumab var ca. 100 uker (i området 2-145 uker) i C08 002A/B-studien, og ca. 114 uker (i området 26-129 uker) C08-003A/B-studien.

Etter oppstart av behandling med ekulizumab ble det sett en reduksjon i terminal komplement-aktivitet og en økning i blodplatetall sammenlignet med baseline. Effekteresultatene er oppsummert i Tabell 11. Alle effektendepunkter ble forbedret eller opprettholdt gjennom 2 års behandling. Fullstendig TMA-respons ble opprettholdt hos alle respondere.

<sup>16</sup> Hematologisk normalisering og  $\geq 25$  % reduksjon i serumkreatinin ved  $\geq 2$  påfølgende målinger i  $\geq 4$  uker.

Tabell 11. Effekteresultater i prospektive studier med aHUS, C08-002A/B og C08-003A/B.

	C08-002A/B n=17		C08-003A/B n=20	
	Etter 26 uker	Etter 2 år <sup>1</sup>	Etter 26 uker	Etter 2 år <sup>1</sup>
Normalisering av blodplattetall				
Alle pasienter, n (%) (95 % KI)	14 (82)	15 (88)	18 (90)	18 (90)
Pasienter med unormal baseline, n/n (%)	(57-96) 13/15 (87)	(64-99) 13/15 (87)	(68-99) 1/3 (33)	(68-99) 1/3 (33)
Hendelsesfri TMA-status, n (%) (95 % KI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA-intervensjonsrate				
Daglige pre-eculizumabrate, median (min, maks)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Daglig eculizumabrate målt underveis, median (min, maks)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
P-verdi	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001
Forbedring i CKD på ≥ 1 trinn, n (%) (95 % KI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Endring i eGFR ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> : median (område) ved 26 uker	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Forbedring i eGFR ≥ 15 ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (95 % KI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Endring i Hb > 20 g/liter, n (%) (95 % KI)	11 (65) (38-86) <sup>2</sup>	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>	13 (65) (41-85)
Hematologisk normalisering, n (%) (95 % KI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Fullstendig TMA-respons, n (%) (95 % KI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

<sup>1</sup> Ved "data cut-off" (20. april 2012)<sup>2</sup> C08-002-studien: 3 pasienter fikk ESA som ble seponert etter oppstart med eculizumab<sup>3</sup> C08-003-studien: 8 pasienter fikk ESA som ble seponert hos 3 av disse under behandlingen med eculizumab**C09-001r (for den pediatriske subpopulasjonen)**

I C09-001r-studien med aHUS fikk totalt 15 pediatriske pasienter (i alderen 2 måneder – 12 år) eculizumab. 47 % av pasientene hadde en påvist mutasjon i reguleringsfaktor for komplement eller påvist auto-antistoff. Median tid fra diagnostisert aHUS til første dose med eculizumab var 14 måneder (i området < 1-110 måneder). Median behandlingsvarighet for eculizumab var 16 uker (i området 4-70 uker) hos barn < 2 år (n=5) og 31 uker (i området 19-63 uker) hos barn i alderen 2 til < 12 år (n=10).

De samlede effekteresultatene hos de pediatriske pasientene ser ut til å være samsvarende med det som ble observert hos voksne pasienter som deltok i de pivotale studiene C08-002A/B og C08-003A/B med aHUS (Tabell 12). Ingen av de pediatriske pasientene hadde behov for ny dialyse under behandlingen med eculizumab. Hos pediatriske pasienter med kortere varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på TMA før behandling med eculizumab, ga behandling med eculizumab TMA-kontroll og forbedring av nyrefunksjon. Hos pediatriske pasienter med lengre varighet av eksisterende alvorlige kliniske

manifestasjoner på TMA før behandling med ekulizumab, ga behandlingen TMA-kontroll. Nyrefunksjonen ble imidlertid ikke endret, mulig grunnet tidligere irreversibel nyreskade.

Tabell 12. Effekresultater hos pediatriske pasienter som deltok i C09-001r-studien med aHUS.

<b>Effektparametre</b>	<b>&lt; 2 år (n=5)</b>	<b>2 - &lt; 12 år (n=10)</b>	<b>&lt; 12 år (n=15)</b>
Pasienter med normalisert blodplattetall, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Fullstendig TMA-respons, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Daglig TMA-intervensjonsrate			
Før eculizumab	1 (0,2)	< 1 (0,07, 1,46)	< 1 (0, 2)
Under behandling med eculizumab	< 1 (0, < 1)	0 (0, 1)	0 (0, < 1)
Pasienter med forbedring i eGFR ≥15 ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

### 3 VURDERINGER FRA ANDRE LAND

---

National Institute of Clinical Excellence (NICE) i England har gjennomført en vurdering av ekulizumab til behandling av aHUS. Vurderingen ble ferdigstilt i januar 2015<sup>17</sup>. Følgende anbefaling ble gitt:

*Eculizumab, within its marketing authorisation, is recommended for funding for treating atypical haemolytic uraemic syndrome, only if all the following arrangements are in place:*

- *coordination of eculizumab use through an expert centre*
- *monitoring systems to record the number of people with a diagnosis of atypical haemolytic uraemic syndrome and the number who have eculizumab, and the dose and duration of treatment*
- *a national protocol for starting and stopping eculizumab for clinical reasons*
- *a research programme with robust methods to evaluate when stopping treatment or dose adjustment might occur.*

Det er ikke publisert en inkrementell kostnad/effekt-ratio (IKER) i vurderingen fra NICE. Totalt sett mente NICE at modellen innsendt av leverandør ikke produserte troverdige resultater, og at kun eksplorative analyser kunne belyse kostnadseffektiviteten. I vurderingen fra NICE lå det til grunn en inkrementell nytte på 10,14 kvalitetsjusterte leveår (QALYs), sammenlignet med 25,22 QALYs som ble estimert fra firma. Videre ble det vurdert at den inkrementelle kostnaden for ekulizumab, sammenlignet med standardbehandling var betydelig.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) vurderte ekulizumab til behandling av aHUS i 2013<sup>18</sup>. Anbefalingen fra CADTH var at ekulizumab ikke skulle tilbys, da behandlingen ikke møtte kriteriene for innføring, herunder begrunnet med at IKER for ekulizumab i kombinasjon med beste standard støttebehandling, sammenlignet med beste standard støttebehandling alene for aHUS, var på \$ 500 000-600 000 (canadiske dollar).

Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige gjennomførte i 2013<sup>19</sup> (og oppdaterte i 2015) en forenklet metodevurdering av ekulizumab hos pasienter med aHUS. TLV konkluderte med at ekulizumab øker overlevelsen og medfører en forbedring i helse relatert livskvalitet (QALY), sammenlignet med ingen behandling, for pasienter med aHUS. Resultatene fra kostnad/nytte-analysen viste en IKER på mellom 12 og 29 millioner SEK per QALY (Tabell 13)<sup>20</sup>.

---

<sup>17</sup> NICE - Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome: [Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/guidance/TA295)

<sup>18</sup> CADTH - Eculizumab, Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: [cdr\\_complete\\_Soliris-aHUS\\_July-23-13.pdf \(cadth.ca\)](https://www.cadth.ca/complete-soliris-a-hus-july-23-13.pdf)

<sup>19</sup> TLV – Helseøkonomisk vurdering av Eculizumab (Soliris) til behandling av aHUS.

[https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33ab6/1510316360442/Kunskapsunderlag\\_soliris.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33ab6/1510316360442/Kunskapsunderlag_soliris.pdf)

<sup>20</sup> Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) Ekulizumab til behandling av aHUS: [Hälsoekonomisk bedömning av Soliris \(tlv.se\)](https://www.tlv.se/halsoekonomisk-bedomning-av-soliris)

Tabell 13. Forenklede beregninger av kostnader og effekt av ekulizumab til behandling av aHUS, oppdatert av TLV i 2016 (9).

Soliris		Alternativ Behandling		Differens
Läkemedel (eculizumab)	4 455 568 kr	Plasma	55 000 kr	
Administrering	130 000 kr	Administrering	50 000 kr	
Dialys (20% av pt.)	160 000 kr	Dialys (100% av pt.)	800 000 kr	
Totala Kostnader	4 745 568 kr		905 000 kr	<b>3 840 568 kr</b>

Förbättrad Livskvalitet	Kostnad per vunnet QALY
0,13	29 542 831 kr
0,23	16 698 122 kr
0,32	12 001 775 kr

NT-rådet, som beslutter innføringen av nye legemidler i Sverige, anbefalte 08.02.2021 at generell bruk av ekulizumab til behandling av aHUS skal unngås. NT-rådet anbefaler at ekulizumab kun skal brukes i tilfeller der det vurderes uunnværlig, og at hvilke pasienter dette gjelder skal vurderes av et nasjonalt behandlingsråd for aHUS<sup>21</sup>.

## 4 AVSLUTTENDE MERKNADER ANGÅENDE AHUS

aHUS er en alvorlig sykdom, med økt mortalitet og morbiditet, samt nedsatt livskvalitet for pasienten. I kliniske studier er det vist at ekulizumab normaliserer blodplattetall, forbedrer nyrefunksjon og reduserer behovet for dialyse og plasmaferese/plasmainfusjon, sammenlignet med baseline. Studiene hadde ikke kontrollarm. Legemiddelkostnaden per voksne pasient ved anbefalt dosering for ekulizumab er ca. 6 millioner NOK første år, og 5,3 millioner NOK per år i påfølgende år (maksimal AUP inkl. mva.). Behandlingen er livslang. Alexion har valgt å ikke levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering, og merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for ekulizumab sammenlignet med standard støttebehandling ved aHUS er ikke kjent. Med dagens pris for ekulizumab er det derimot lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

<sup>21</sup> Soliris (ekulizumab) och Ultomiris (ravulizumab) vid paroxysmal nocturn hemoglobinuri (PNH) NT-rådets yttrande till regionerna 2021-02-05. <https://janusinfo.se/download/18.67cc5f4b177686d1d3429154/1612524492855/Soliris-och-Ultomiris-vid-PNH-210205.pdf>

## APPENDIKS 3: NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)

### 1 NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)

---

NMO/ NMOSD er en sjelden autoimmun inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet (CNS), som i hovedsak manifesterer seg ved optisk nervebetennelse (nevritt) og/eller betennelse i ryggmargen (myelitt). Det er en demyeliniserende sykdom hvor sykdomsspesifikk anti-akvaporin-4-antistoff medierer patogenesen. Multippel sklerose er en av flere differensialdiagnoser. Vanlige symptomer ved optikusnevritt er synstap og retrobulbære smerter som forverres ved øyebevegelser. Pasienter med myelitt kan ha parallelle tetraparese, sensibilitetstap under et bestemt ryggmargsnivå, samt blæredysfunksjon. Gjennomsnittlig debutalder er 39 år, og den forventede 5-års overlevelsen er på 91-98 %<sup>22</sup>. Det er ikke gjort studier på prevalens av neuromyelitis optica i Norge, men i en dansk studie fant man en prevalens på 4,4/100 000<sup>23</sup>. Ifølge klinikere som har bidratt i den nylig ferdigstilte metodevurderingen av satralizumab er det estimert at i underkant av 50 pasienter totalt vil kunne være aktuelle for behandlingen i det femte året etter en eventuell innføring<sup>24</sup>. Dette antallet er trolig overførbart til pasienter aktuelle for behandling med ekulizumab.

#### 1.1 BEHANDLING AV NMOSD

Det Europeiske legemiddelverket (EMA) har gitt markedsføringstillatelse (MT) for følgende preparater til behandling av NMOSD:

- *Ekulizumab (Soliris)* er indisert til voksne til behandling av Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos pasienter som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall (MT 26.08.2019).
- *Satralizumab (Enspryng)* indisert som monoterapi eller i kombinasjon med immunsuppressiv terapi til behandling av nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (*neuromyelitis optica spectrum disorder*) (NMOSD) hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder som er seropositive for anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG) (MT 24.06.2021).

---

<sup>22</sup> Metodevarsel – Eculizumab (Soliris) Relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder:

[https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019\\_043\\_Eculizumab%20\(Soliris\)%20til%20beh%20av%20relapserende%20neuromyelitis%20optica%20spectrum%20disorder%20\(metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_043_Eculizumab%20(Soliris)%20til%20beh%20av%20relapserende%20neuromyelitis%20optica%20spectrum%20disorder%20(metodevarsel).pdf)

<sup>23</sup> Tidsskriftet – Neuromyelitis Optica. Lenke: <https://tidsskriftet.no/2013/10/oversiktsartikkel/neuromyelitis-optica>

<sup>24</sup> Forenklet metodevurdering – Satralizumab. Lenke:

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020\\_013\\_Satralizumab\\_Enspryng\\_nevromyelitt%20optisk%20spektrumforstyrrelse%20fra%2012%20%C3%A5r\\_metodevurdering\\_kun%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_013_Satralizumab_Enspryng_nevromyelitt%20optisk%20spektrumforstyrrelse%20fra%2012%20%C3%A5r_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf)



I tillegg er det nylig gitt anbefaling om MT (positive opinion) for inebilizumab (Uplinza) for: «*treatment of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) who are anti-aquaporin 4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) seropositive*»<sup>25</sup>

Bestillerforum RHF har bestilt hurtige metodevurderinger med kostnad-nytte vurderinger (løp C) for både satralizumab (ID2020\_013) og inebilizumab (ID2021\_097). Metodevurderingen av satralizumab er nylig ferdigstilt hos Legemiddelverket, mens Legemiddelverket foreløpig ikke har mottatt dokumentasjon fra leverandør for metodevurdering av inebilizumab.

Det foreligger ikke nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for NMOSD i regi av Helsedirektoratet. Nasjonale behandlingsveiledere er publisert i «NevroNEL», sist oppdatert i november 2021<sup>26</sup>.

Det skilles mellom attackbehandling og forebyggende behandling. Forebyggende behandling er viktig for å forhindre/utsette nye angrep med varig utfall. Følgende behandlinger blir oppgitt som mulige behandlingsalternativer i «NevroNEL», på bakgrunn av effekt dokumentert i randomiserte kliniske studier (behandlingene er ikke rangert)

- monoklonale antistoffer mot B-celler (rituksimab, inebiluzumab),
- interleukin 6-hemmere (tocilizumab, satralizumab)
- monoklonalt antistoff mot komplementfaktor 5 (ekulizumab)

Kliniske eksperter som Legemiddelverket var i kontakt med under metodevurderingen av satralizumab, opplyste at i Norge er rituksimab førstevalg til forebyggende behandling, med tillegg av langvarig steroidbehandling. Etter hvert vil behandlingsmålet være å redusere, eventuelt seponere steroidbehandling, slik at pasienten bare får behandling med rituksimab. Rituksimab har vist god effekt på attackhyppighet, men legemidlet har ikke NMOSD som godkjent indikasjon.

De samme kliniske ekspertene kjente ikke til at ekulizumab blir brukt til behandling av NMOSD i norsk klinisk praksis i dag, men at det har vært diskutert som et mulig behandlingsalternativ.

---

<sup>25</sup> Det foreligger ennå ikke norsk indikasjonsordlyd: [Uplizna: Pending EC decision | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

<sup>26</sup> NEL-Nevrologi. Nevromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) legehåndboka.no: Norsk Helseinformatikk AS; 2021 [updated 15.11.2021].

## 2 KLINISKE STUDIER

Legemiddelverket presenterer resultatene fra hovedstudien som lå til grunn for MT for ekulizumab ved NMOSD. Data fra 143 pasienter i én kontrollert studie (studie ECU-NMO-301) og fra 119 pasienter som fortsatte i én åpen forlengelsesstudie (studie ECU-NMO-302) ble brukt til å evaluere effekt og sikkerhet av ekulizumab ved behandling av pasienter med NMOSD<sup>27</sup>.

Tabell 14. Den kliniske studien som lå til grunn for MT for ekulizumab til behandling av NMOSD.

Studie	ECU-NMO-301
Design	Fase III randomisert (2:1), dobbelblindet, multisenter, placebokontrollert studie
Populasjon	Voksne ( $\geq 18$ år) med positiv serologisk test for antistoffer mot AQP4, en tidligere historie med minst 2 tilbakefall siste 12 måneder eller 3 tilbakefall siste 24 måneder og minst 1 tilbakefall siste 12 måneder før screening, og Expanded Disability Status Scale (EDSS)-score $\leq 7$ .
Intervensjon	Ekulizumab 900 mg IV en gang i uken de første fire dosene, etterfulgt av 1200 mg IV en uke senere, deretter 1200 mg IV hver andre uke (n=96)
Komparator	Placebo IV tilsvarende regime som for ekulizumab (n= 47)
Primære utfallsmål	Tid til første tilbakefall (ARR) Sykehusinnleggelse EDSS-score Funksjonell funksjonshemming Livskvalitet (EQ-5D)

### ECU-NMO-301

Studie ECU-NMO-301 var en dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert, multisenter, fase III-studie av ekulizumab hos pasienter med NMOSD. I ECU-NMO-301 ble pasienter med NMOSD med en positiv serologisk test for antistoffer mot AQP4, en tidligere historie med minst 2 tilbakefall siste 12 måneder eller 3 tilbakefall siste 24 måneder og minst 1 tilbakefall siste 12 måneder før screening, og Expanded Disability Status Scale (EDSS)-score  $\leq 7$ , randomisert 2:1 til enten ekulizumab (n = 96) eller placebo (n = 47). Pasientene kunne få bakgrunnsbehandling med immunsuppressiva (IST) i stabil dose gjennom studien, med unntak av rituksimab og mitoksantron. Pasientene ble vaksinert mot meningokokker minst 2 uker før oppstart av behandling med ekulizumab. I det kliniske utviklingsprogrammet for ekulizumab ved NMOSD var dosen av ekulizumab hos voksne pasienter med NMOSD 900 mg hver  $7.\pm 2$  dag i 4 uker, etterfulgt av 1200 mg i uke  $5\pm 2$  dager, deretter 1200 mg hver  $14.\pm 2$  dag ut studieperioden. Ekulizumab ble gitt som en intravenøs infusjon over 35 minutter. De fleste (90,9 %) pasientene var kvinner. Omtrent halvparten var hvite (49,0 %). Median alder ved første dose med studielegemiddel var 45 år.

<sup>27</sup> Preparatomtale (Soliris) - [Soliris, INN-eculizumab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris/soliris-eculizumab)

Tabell 15. Sykdomshistorie og karakteristika ved baseline hos pasienter i studie ECU-NMO-301 (3).

Variabel	Statistikk	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Totalt (N = 143)
<b>NMOSD-historie</b>				
Alder ved første kliniske tegn på NMOSD (år)	Gjennomsnitt (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Median	38,0	35,5	36,0
	Min, Maks	12, 73	5, 66	5, 73
Tid fra første kliniske tegn på NMOSD til første dose med studielegemiddel (år)	Gjennomsnitt (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Median	3,760	5,030	4,800
	Min, Maks	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Historisk årlig tilbakefallsrate siste 24 måneder før screening	Gjennomsnitt (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Median	1,92	1,85	1,92
	Min, Maks	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
<b>Karakteristika ved baseline</b>				
Baseline EDSS-score	Gjennomsnitt (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Median	4,00	4,00	4,00
	Min, Maks	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Ingen bruk av IST ved baseline	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Forkortelser: EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = immunsuppressiv behandling; Maks = maksimum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse; SD = standardavvik.

Det primære endepunktet for ECU-NMO-301 var tid til første tilbakefall i studien, bekreftet av en uavhengig komité som var blindet for behandlingen. En signifikant effekt på tid til første bekreftede tilbakefall i studien ble observert for ekulizumab sammenlignet med placebo (relativ risikoreduksjon 94 %; risikoforhold 0,058;  $p < 0,0001$ ). Pasienter behandlet med ekulizumab fikk tilsvarende forbedring i tid til første bekreftede tilbakefall i studien med og uten samtidig IST-behandling. Bekreftet årlig tilbakefallsrate (ARR)-forhold (95 % KI) i studien for ekulizumab sammenlignet med placebo var 0,045 (0,013, 0,151), som representerer 95,5 % relativ reduksjon i bekreftede ARR i studien for pasienter behandlet med ekulizumab sammenlignet med placebo ( $p < 0,0001$ ). Sammenlignet med placebobehandlede pasienter, hadde pasienter behandlet med ekulizumab reduserte årlige rater av sykehusinnleggelses (0,04 for ekulizumab mot 0,31 for placebo), av administrasjon av intravenøse kortikosteroider til behandling av akutte tilbakefall (0,07 for ekulizumab mot 0,42 for placebo) og av plasmautskiftningsbehandlinger (0,02 for ekulizumab mot 0,19 for placebo). Endringer fra baseline til studieslutt for andre sekundære endepunkter var i favør av ekulizumabbehandling i forhold til placebo på tvers av alle mål for nevrologisk funksjonshemming: EDSS-score ( $p = 0,0597$ ), funksjonell funksjonshemming ( $p = 0,0002$ ) og livskvalitet (EQ-5D VAS  $p = 0,0309$ ) og EQ-5D-indeks ( $p = 0,0077$ ). Se Tabell 16 for oversikt over resultatene fra ECU-NMO-301.

Tabell 16. Bekreftet årlig tilbakefallsrate i studie ECU-NMO-301 - fullt analysesett (3).

Variabel	Statistikk	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Totalt antall tilbakefall	Sum	21	3
Totalt antall pasient-år i studieperiode	n	52,41	171,32
Justert bekreftet ARR <sup>a</sup>	Rate	0,350	0,016
	95 % KI	0,199, 0,616	0,005, 0,050
Behandlingseffekt <sup>a</sup>	Rate-ratio (eculizumab/placebo)	...	0,045
	95 % KI	...	0,013, 0,151
	p-verdi	...	< 0,0001

<sup>a</sup> Basert på en Poisson-regresjon justert for randomiseringsstrata og historisk ARR i 24 måneder før screening. Forkortelser: ARR = årlig tilbakefallsrate; KI = konfidensintervall.

En interimanalyse av forlengelsesstudien ECU-NMO-302, viste en signifikant og klinisk relevant reduksjon i ARR i studien (fastslått av behandlende lege) ved ekulizumabbehandling. I studie ECU-NMO-302 hadde legene mulighet til å justere bakgrunnsbehandling med IST. Den vanligste endringen i IST var en redusert dose av behandlingen, som forekom hos 18,5 % av pasientene. I tillegg sluttet 6,7 % av pasientene med en IST de sto på.

Ekulizumab er ikke undersøkt ved behandling av akutte tilbakefall hos NMOSD-pasienter.

### 3 VURDERINGER FRA ANDRE LAND

Det ser ikke ut til at Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige har vurdert ekulizumab til behandling av NMOSD.

National Institute of Clinical Excellence (NICE) i England har ikke vurdert ekulizumab til behandling av NMOSD. Dette er begrunnet med følgende<sup>28</sup>: *“NICE is unable to make a recommendation on eculizumab (Soliris) for treating relapsing neuromyelitis optica because Alexion Pharma UK did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission”*.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) vurderte ekulizumab til behandling av NMOSD i 2020<sup>29</sup>. Anbefalingen fra CADTH var at ekulizumab ikke skulle tilbys, da behandlingen ikke møtte kriteriene for innføring, herunder begrunnet med at IKER for ekulizumab i kombinasjon med beste standard støttebehandling, sammenlignet med beste standard støttebehandling alene, var på \$1.5 million (canadiske dollar). Videre ble det påpekt at det måtte foreligge en rabatt på 96 % for ekulizumab for at behandling skulle ansees som kostnadseffektivt ved en IKER på \$50 000 (canadiske dollar).

<sup>28</sup> National Institute of Clinical Excellence (NICE) – Eculizumab for the treatment of NMOSD: [Overview | Eculizumab for treating relapsing neuromyelitis optica \(terminated appraisal\) | Guidance | NICE](#)

<sup>29</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Eculizumab for the treatment of NMOSD: [CDR Pharmacoeconomic Review Report for Soliris \(cadth.ca\)](#)

## 4 AVSLUTTENDE MERKNADER ANGÅENDE NMOSD

---

NMOSD er en alvorlig sykdom med uttalt morbiditet og nedsatt livskvalitet for pasienten. I kliniske studier er det vist at ekulizumab i større grad hindrer angrep, reduserer behovet for sykehusinnleggelse og øker livskvaliteten for pasientene sammenlignet med placebo. Legemiddelkostnaden per pasient ved anbefalt dosering for ekulizumab er 6 millioner NOK første år, og 5,3 millioner NOK per år i påfølgende år (maksimal AUP inkl. mva.). Behandlingen er livslang. Alexion har valgt å ikke levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering, og merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for ekulizumab sammenlignet med dagens behandling av NMOSD er ikke kjent. Med dagens pris for ekulizumab er det derimot lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

## APPENDIKS 4: GENERALISERT MYASTHENIA GRAVIS

### 1 GENERALISERT MYASTHENIA GRAVIS

---

Myasthenia Gravis (MG) er en sjelden autoimmun sykdom i nevro-muskulær impulsoverføring. Sykdommen subkategoriseres av antistoffpåvisning. Ved seropositiv MG danner kroppen antistoffer mot acetylkolinreseptorer i tverrstripet muskulatur (viljestyrte muskler). Ved impulsoverføring fra perifere nerver til muskulaturen frigjøres vanligvis transmittersubstansen acetylkolin, som binder seg til reseptorer på muskelcellenes overflate og utløser sammentrekning av muskulaturen. Autoantistoffene ved MG fører til feil i denne impulsoverføringen, dels fordi de blokkerer acetylkolin-reseptorene, dels fordi de bidrar til at reseptorene ødelegges. Resultatet er en økt tendens til muskelsvakheter og lammelse i den rammede muskulaturen. Områdene i og rundt øynene affiseres vanligvis først. Ved gMG øker utbredelsen av lammelsene til etter hvert også å omfatte overkroppen, armene og bena. Sykdommen kan omfatte kun et fåtall muskler, men den kan også angripe all tverrstripet muskulatur. Sykdomsforløpet er ofte svingende og raske forverringer kan bli livstruende når respirasjonsmusklene affiseres<sup>30</sup>.

En nasjonal epidemiologisk studie fra 2009 identifiserte omkring 900 seropositive MG pasienter i Norge. Ifølge Alexion er prevalensen av gMG 100-200 per 1 million innbyggere, og at mellom 10-15 % av disse er behandlingsrefraktære<sup>31</sup>. Dette tilsier et pasientantall på mellom 60-165 i Norge.

#### 1.1 BEHANDLING AV MYASTHENIA GRAVIS

Legemidler med MT for MG, som er markedsført i Norge, er kolinesterasehemmeren pyridostigmin (Mestinon) og ekulizumab. Ekulizumab fikk MT 14.08.2017 til voksne til behandling av refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR).

Legemiddelverket har ikke identifisert retningslinjer eller veiledere for behandling av gMG i Norge. HelseNorge.no og Norsk legemiddelhåndbok viser til følgende medikamentelle og ikke-medikamentelle behandlinger ved MG<sup>32</sup>:

- Primært brukes antikolinesteraser, vanligvis pyridostigmin. Behandlingen bør styres av nevrolog.
- Tymektomi tilrås ved påvist tymom og ved generalisert myasteni hos yngre pasienter og kan vurderes hos eldre pasienter uten titin antistoff. Helbredelse eller stabil bedring sees hos 50–70 % av pasientene innen 1–2 år.

---

<sup>30</sup> Metodevarsel – Ekulizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis: [ID2017\\_020\\_Varsel.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

<sup>31</sup> Generalisert myasthenia gravis – Alexion. Lenke: <https://www.alexion.de/therapiegebiete/komplementerkrankungen/generalisierte-myasthenia-gravis>

<sup>32</sup> Norsk Legemiddelhåndbok: [T6.7.1 Myasthenia gravis | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#)

- Glukokortikoidbehandling (prednisolon) kan benyttes hos pasienter som fortsatt har betydelige symptomer til tross for behandlingstiltakene nevnt ovenfor. Dette blir ofte en livslang behandling, men i enkelte tilfeller kan seponeringsforsøk overveies. De fleste pasienter bedres markert med denne behandlingen, og behovet for antikolinesteraser reduseres.
- Immunsuppressive midler (azatioprin, ciklosporin, takrolimus) bør brukes i kombinasjon med glukokortikoider når langvarig behandling ansees nødvendig for å begrense glukokortikoidbivirkninger.
- Plasmaferese har markant og raskt innsettende effekt, men effekten er kortvarig (4 måneder). Slik behandling reserveres derfor for pasienter med særlig alvorlige symptomer.
- Høydosert humant immunglobulin til intravenøs bruk (IVIg) har blitt førstevalg ved mange sentre (ikke godkjent indikasjon til behandling av MG).

## 2 KLINISKE STUDIER

Legemiddelverket presenterer resultatene fra hovedstudien som lå til grunn for MT av ekulizumab ved refraktær gMG. Effekten av ekulizumab ved behandling av pasienter med refraktær gMG ble undersøkt hos 139 pasienter i to prospektive, kontrollerte studier, C08-001 og ECU-MG-301 (hovedstudien), samt én åpen forlengelsesstudie (ECU-MG-302)<sup>33</sup>.

Tabell 17. Studie ECU-GA-301.

Studie	ECU-GA-301 (REGAIN)
Design	Fase III randomisert (1:1), dobbelblindet, multisenter, placebokontrollert studie
Populasjon	Voksne (≥18 år) som ikke hadde hatt effekt av tidligere behandlinger og som fortsatt hadde symptomer, og positiv serologiprøve for anti-AChR-antistoffer, MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) klinisk klassifiseringsgruppe II til IV og MG-ADL totalskår ≥ 6.
Intervensjon	Ekulizumab 900 mg IV en gang i uken de første fire dosene, etterfulgt av 1200 mg IV en uke senere, deretter 1200 mg IV hver andre uke (n=62)
Komparator	Placebo IV tilsvarende regime som for ekulizumab (n= 63)
Primært utfallsmål	MG-ADL (MG Activities of Daily Living Profile - pasientrapportert)

### ECU-MG-301 (REGAIN)

Studien ECU-MG-301 (REGAIN) var en 26 ukers, dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert, multisenter, fase III-studie av ekulizumab hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av tidligere behandlinger og som fortsatt hadde symptomer. 118 av de 125 (94 %) pasientene fullførte behandlingsperioden på 26 uker, og 117 (94 %) pasienter ble deretter inkludert i ECU-MG-302, en åpen, multisenter, langtids forlengelsesstudie av sikkerhet og effekt, hvor alle pasientene fikk behandling med ekulizumab.

<sup>33</sup> Preparatomtale (Soliris) - [Soliris, INN-eculizumab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris/soliris-epar-public-assessment-report)

I ECU-MG-301 ble gMG-pasienter med en positiv serologiprøve for anti-AChR-antistoffer, MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) klinisk klassifiseringsgruppe II til IV og MG-ADL (MG Activities of Daily Living Profile) totalskår  $\geq 6$  randomisert til enten ekulizumab (n=62) eller placebo (n=63).

Alle pasienter inkludert i studien var pasienter med refraktær gMG og oppfylte følgende forhåndsdefinerte kriterier:

- Manglende effekt ved behandling i minst ett år med 2 eller flere immunsuppressiva (enten i kombinasjon eller som monoterapi), dvs. pasienter fortsatte å ha nedsatt aktivitet i dagliglivet til tross for behandling med immunsuppressiva.

ELLER

- Manglende behandlingseffekt med minst ett immunsuppressiva og behov for kronisk plasmautskiftning eller IVIg for å kontrollere symptomer, dvs. pasienter med behov for plasmautskiftning eller IVIg regelmessig for behandling av muskelsvakhet minst hver 3. måned de siste 12 månedene.

Pasientene ble vaksinert mot meningokokker før oppstart av behandling med ekulizumab. Dosering av ekulizumab var 900 mg hver  $7\pm 2$  dag i 4 uker, etterfulgt av 1200 mg i uke  $5\pm 2$  dager, deretter 1200 mg hver  $14\pm 2$  dag ut studieperioden. Ekulizumab ble gitt som en intravenøs infusjon over 35 minutter (3). Tabell 18 viser demografi og pasientkarakteristika i ECU-MG-301.

Tabell 18. Demografi og karakteristika for pasienter i ECU-MG-301.

	<b>Soliris (n=62)</b>	<b>Placebo (n=63)</b>
<b>Alder ved MG-diagnose (år), gjennomsnitt (min, maks)</b>	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
<b>Kvinner, n (%)</b>	41 (66,1)	41 (65,1)
<b>Varighet av MG (år), gjennomsnitt (min, maks)</b>	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
<b>Baseline MG-ADL-score</b>		
Gjennomsnitt (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Median	10,0	9,0
<b>Baseline QMG-score</b>		
Gjennomsnitt (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Median	17,0	16,0
<b><math>\geq 3</math> tidligere immunsuppressive behandlinger* etter diagnostisering, n (%)</b>	31 (50,0)	34 (54,0)
<b>Antall pasienter med tidligere forverringer etter diagnostisering, n (%)</b>	46 (74,2)	52 (82,5)
<b>Antall pasienter med tidligere MG-krise etter diagnostisering, n (%)</b>	13 (21,0)	10 (15,9)
<b>Tidligere respiratorstøtte etter diagnostisering, n (%)</b>	15 (24,2)	14 (22,2)
<b>Tidligere intubering etter diagnostisering (MGFA gruppe V), n (%)</b>	11 (17,7)	9 (14,3)

\* Immunsuppressiva omfattet, men var ikke begrenset til, kortikosteroider, azatioprin, mykofenolat, metotreksat, ciklosporin, takrolimus og cyklofosfamid.



Det primære endepunktet i ECU-MG-301 var endring fra baseline i MG-ADL totalskår i uke 26. MG-ADL er et pasientrapportert utfallsmål som er validert ved gMG. Totalskår er fra 0 til 24, og høyere skår indikerer mer alvorlige symptomer. Ved den primære analysen i uke 26 av MG-ADL ble det ikke vist en statistisk signifikant mereffekt av ekulizumab sammenlignet med placebo. Effekteresultater for de forhåndsspesifiserte analysene av gjentatte målinger for de primære og sekundære endepunktene er gitt i tabellen under.

Tabell 19. ECU-MG-301 endring i effektresultater fra baseline til uke 26.

Effektendepunkter: Endring i totalscore fra baseline i uke 26	Soliris (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Endring med Soliris i forhold til placebo – minste kvadraters gjennomsnittsforskjell (95 % KI)	p-verdi (ved bruk av analyse av gjentatte målinger)
<b>MG-ADL</b>	-4,2 (0,49)	-2,3(0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
<b>QMG</b>	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
<b>MGC</b>	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
<b>MG-QoL-15</b>	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

SEM = Standardfeil av gjennomsnittet, KI = konfidensintervall, MGC = Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15= Myasthenia Gravis Quality of Life 15

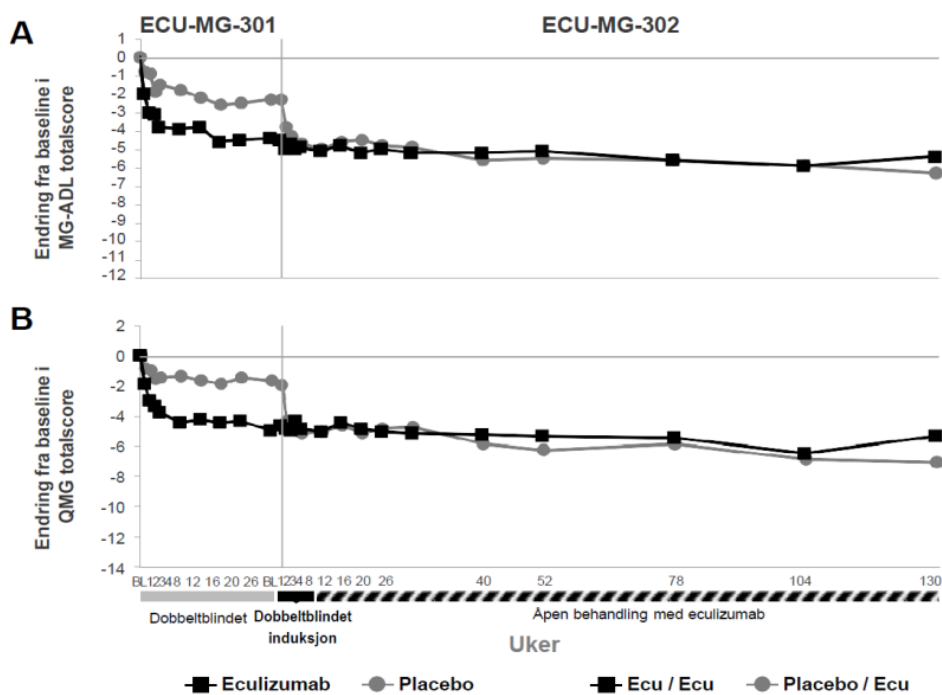
I ECU-MG-301 ble en klinisk respons med hensyn til MG-ADL totalskår definert som å ha minst en 3-poengsforbedring. Andelen av kliniske respondenter i uke 26 uten akuttbehandling var 59,7 % for ekulizumab, sammenlignet med 39,7 % for placebo (p=0,0229).

QMG er et skåringsverktøy som fylles ut av legen og som er validert ved gMG. Totalskår er fra 0 til 39 poeng, og høyere skår betyr mer alvorlig sykdom. I ECU-MG-301 ble en klinisk respons med hensyn til QMG totalskår definert som å ha minst en 5-poengsforbedring. Andelen av kliniske respondenter i uke 26 uten akuttbehandling var 45,2 % for ekulizumab sammenlignet med 19 % for placebo (p=0,0018). Tabell 20 viser en oversikt over pasientene som rapporterte klinisk forverring og pasienter med behov for akuttbehandling i løpet av de 26 ukene.

Tabell 20. Klinisk forverring og akuttbehandling i ECU-MG-301.

Variabel	Statistikk	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Totalt antall pasienter som rapporterte klinisk forverring	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Totalt antall pasienter med behov for akuttbehandling	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Av de 125 pasientene inkludert i ECU-MG-301, ble 117 pasienter deretter inkludert i en langtids forlengelsesstudie (ECU-MG-302), hvor alle fikk ekulizumab. Pasienter tidligere behandlet med ekulizumab i ECU-MG-301 fortsatte å vise en vedvarende effekt av ekulizumab på alle målinger (MG-ADL, QMG, MGC og MG-QoL15) gjennom ytterligere 130 ukers behandling i ECU-MG-302. For pasienter som fikk placebo i studie ECU-MG-301 (og deretter ekulizumab i ECU-MG-302), oppsto forbedring etter oppstart av behandling med ekulizumab, og dette vedvarte i mer enn 130 uker i studie ECU-MG-302 (Figur 2).



Figur 2. Gjennomsnittlig endring fra baseline i MG-ALD (A) og QMG (B) i ECU-MG-301 og ECU-GM-302.

### 3 VURDERINGER FRA ANDRE LAND

---

Det ser ikke ut til at Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige har vurdert ekulizumab til behandling av refraktær gMG.

National Institute of Clinical Excellence (NICE) i England har ikke vurdert ekulizumab til behandling av refraktære MG. Dette er begrunnet med følgende<sup>34</sup>: *“NICE is unable to make a recommendation on eculizumab (Soliris) for treating refractory myasthenia gravis because Alexion Pharma UK did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission”*.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) vurderte ekulizumab til behandling av voksne pasienter med gMG i 2020<sup>35</sup>. Anbefalingen fra CADTH var at ekulizumab ikke skulle tilbys, da behandlingen ikke møtte kriteriene for innføring, herunder begrunnet med at IKER for ekulizumab i kombinasjon med beste standard støttebehandling, sammenlignet med beste standard støttebehandling alene, var på omtrent \$1.5 millioner (canadiske dollar). Videre ble det påpekt at det måtte foreligge en rabatt på 91 % for ekulizumab for at behandling skulle ansees som kostnadseffektivt ved en IKER på \$50 000 (canadiske dollar).

### 4 AVSLUTTENDE MERKNADER ANGÅENDE GMG

---

Indikasjonsordlyden for ekulizumab avgrenser til pasienter med refraktær gMG. I ECU-MG-301 innbar dette manglende effekt ved behandling i minst ett år med 2 eller flere immunsuppressiva (enten i kombinasjon eller som monoterapi), eller manglende behandlingseffekt med minst ett immunsuppressiva og behov for kronisk plasmautskiftning eller IVIg for å kontrollere symptomer. Immunsuppressiva omfattet, men var ikke begrenset til kortikosteroider, azatioprin, mykofenolat, metotrekstat, ciklosporin, takrolimus og syklofosamid.

Refraktær gMG er en alvorlig sykdom med uttalt morbiditet og nedsatt livskvalitet for pasienten. For majoriteten av pasientene vil ikke MG føre til forkortet levetid (6). I kliniske studier er det vist at ekulizumab gir bedring i pasientrapporterte utfallsmål (relatert til utførelse av daglige gjøremål) og færre hendelser som krevde akuttbehandling sammenlignet med placebo. Legemiddelkostnaden per pasient ved anbefalt dosering for ekulizumab er 6 millioner NOK første år, og 5,3 millioner NOK per år i påfølgende år (maksimal AUP inkl. mva.). Behandlingen er livslang. Alexion har valgt å ikke levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering, og merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for ekulizumab sammenlignet med dagens behandling av refraktær gMG er ikke kjent. Med dagens pris for ekulizumab er det derimot lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

---

<sup>34</sup> National Institute of Clinical Excellence (NICE) – Eculizumab (Soliris) for treating refractory myasthenia gravis: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta636>

<sup>35</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Soliris (eculizumab) adult patients with generalized Myasthenia Gravis: [CDR Pharmacoeconomic Review Report for Soliris \(cadth.ca\)](https://www.cadth.ca/cdr-pharmacoeconomic-review-report-for-soliris)