

# Underlag för beslut i landstingen

## Begränsad utvärdering

# Soliris (eculizumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml

### Utvärderad indikation

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

En sällsynt genetisk sjukdom som är livslång och livshotande. Sjukdomen påverkar blodet vilket i sin tur ger skador på organ och vävnader.

# Klinikläkemedelsprojektet

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NLT-gruppen (Nya Läkemedelsterapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

Det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.

Sofia Wallström  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Kajsa Corcoran (medicinsk utredare), Ellen Wolff och Jonathan Lind-Martinsson (hälsoekonomer) och Ulrika Ternby (jurist)

Företag: Alexion Pharma Nordics AB

Diarienummer: 1319/2013

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Soliris (eculizumab) används för behandling av atypisk uremiskt hemolytiskt syndrom (aHUS). Det är en sällsynt genetisk sjukdom orsakad av en ständigt pågående okontrollerad aktivering av komplementsystemet.
- Den ständigt pågående aktiveringen av komplementsystemet leder till inflammation och proppbildning i fina blodkärl, något som kallas systemisk trombotisk mikroangiopati (TMA). Sjukdomen är livslång och livshotande.
- Vi bedömer att tillståndets svårighetsgrad är hög<sup>1</sup> på grund av att många organ är drabbade och risken för svåra komplikationer som njursvikt, hjärt- kärl- och lungpåverkan samt risken för död är hög. De svåra symtomen och den komplikationsfyllda och tidskrävande behandlingen gör dessutom att patienternas livskvalitet är låg.
- Eculizumab är en monoklonal antikropp som minskar aktiveringen av komplementsystemet vilket hos patienter med aHUS leder till att komplikationer av TMA minskar.
- Behandling med eculizumab jämförs med plasmautbyte/plasmainfusion (PE/PI) och dialys.
- Effekten av eculizumab vid behandling av aHUS har utvärderats i fem kliniska studier på totalt 130 patienter. I samtliga studier förbättras symtomen på aHUS, njurfunktionen förbättras i de flesta fall samt att livskvaliteten ökar och behovet av dialys och PE/PI minskar. Den vanligaste biverkningen var huvudvärk och den svåraste var hjärnhinneinflammation.
- Priset på eculizumab samt livskvalitetsvinsten är viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten.
- Priset på eculizumab som används i den hälsoekonomiska uppskattningen är 42 842 kronor per injektionsflaska om 30 ml.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i att företaget inte skickat in någon hälsoekonomisk analys och att TLV därför gjort ett eget räkneexempel med schablonsiffror.
- Kostnaden per vunnet QALY för eculizumab blir enligt TLV:s räkneexempel från 9 miljoner till 21 miljoner jämfört med behandling med PE/PI och dialys. Utfallet av räkneexemplet kan gå både upp och ner om en komplett hälsoekonomisk modellering skulle genomföras.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

---

<sup>1</sup> På en skala låg-medelhög-hög

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	Atypiskt uremiskt hematolytiskt syndrom (aHUS) .....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>6</b>
2.1	Effektmått .....	6
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	6
<b>3</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>7</b>
3.1	TLV:s grundscenario .....	7
<b>4</b>	<b>Den etiska plattformen</b> .....	<b>8</b>
	<b>Referenser</b> .....	<b>9</b>

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) är en sällsynt genetisk sjukdom orsakad av en ständigt pågående okontrollerad aktivering av komplementfaktorer<sup>2</sup>. Sjukdomen är livslång och livshotande. Studier har visat att drygt 65 procent av de patienter som överlever de första kliniska symptomen har dött, krävt dialysbehandling eller fått bestående njurskador inom ett år [1]. Långtidsuppföljning har visat att drygt 30 procent har avlidit 4,4 år efter diagnos [2].

Komplementsystemet fungerar normalt som skydd mot infektioner och är kraftigt reglerat i syfte att undvika inflammation och organskador. Patienter med aHUS har genetiska mutationer som skapar en obalans i regleringen av komplementsystemet. Den ständigt pågående aktiveringen av komplementsystemet leder till inflammation och proppbildning i fina blodkärl, något som kallas systemisk trombotisk mikroangiopati (TMA) [3-6].

TMA är en riskfaktor för såväl plötsliga som tilltagande skador på njurar, hjärna, hjärta, lungor och mag- tarmsystemet. Samtliga av dessa skador kan orsaka svår sjuklighet och förtida död.

Hittills har man behandlat TMA med plasmautbyte/plasmainfusion (PE/PI) och dialys. Ingen av behandlingarna påverkar orsaken till varför TMA uppstår [6, 7] och det finns inga kontrollerade studier av effekt och säkerhet av behandlingarna för aHUS-patienter.

I sällsynta fall kan patienter med aHUS genomgå en njurtransplantation. Men då inte heller detta påverkar orsaken till TMA och det är stora problem med avstötning samt fortsatt TMA-påverkan av andra organ är det inte rekommenderat som en generell behandling [8].

Företaget anger att det saknas publicerade incidens eller prevalens siffror för Sverige. I en amerikansk studie var incidensen 0,23/100 000 invånare<sup>3</sup>. Företaget uppskattar att det finns minst 20 aHUS patienter diagnostiserade i Sverige idag, varav hälften står på behandling med eculizumab.

## 1.2 Läkemedlet

Soliris innehåller substansen eculizumab. Läkemedlet fick marknadsgodkännande 2007 för indikationen paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) och klassas som säräkemedel. I en bedömning om ett läkemedel ska klassas som säräkemedel tar European Medicines Agency (EMA) hänsyn till följande:

- hur allvarligt tillståndet är
- avsaknad av alternativa metoder för diagnos, prevention eller behandling;
- om tillståndet antingen är sällsynt (som högst fem av 10 000 personer i Europeiska unionen) eller om det av annan orsak förväntas ge otillräcklig avkastning på investeringar.

### 1.2.1 Indikation

I detta underlag utvärderas eculizumab vid atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS).

---

<sup>2</sup> Proteiner i blodplasman som bland annat ingår i immunförsvaret mot bakterier.

<sup>3</sup> Veronique Fermeauz-Bacchi, "The Journal of the American Society of Nephrology" April 2013

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Eculizumab är en monoklonal antikropp som hämmar komplementsystemets attack på de röda blodkropparna och minskar de inflammatoriska reaktionerna som ger cellskador.

Hos aHUS-patienter blir effekten av eculizumab-behandling att trombotisk mikroangiopati hämmas [9] på grund av att de inflammatoriska reaktionerna i kärlen minskar.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Vuxna patienter med aHUS behandlas med en 4-veckors initial fas följt av en underhållsfas enligt följande:

- Initial fas: 900 mg Soliris administreras som en 25–45 minuters intravenös infusion varje vecka under de första 4 veckorna
- Underhållsfas: 1200 mg Soliris administreras som en 25–45 minuters intravenös infusion den femte veckan, följt av 1200 mg Soliris som 25–45 minuters intravenös infusion var 14:e dag (+/- 2 dagar).

#### *Dosering till barn med aHUS*

Barn med en kroppsvikt  $\geq 40$  kg behandlas med samma doser som vuxna. För barn med en kroppsvikt under 40 kg ska dosen justeras enligt särskilt schema i produktresumén.

## 1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella rekommendationer för behandling av aHUS. Företaget anger att behandling av barn och vuxna med aHUS sker på följande sätt.

På universitetssjukhus ges eculizumab som första behandling till barn med aHUS. Vuxna patienter kan få PE/PI som första behandling och sen byta till eculizumab om PE/PI inte ger något resultat eller om tillståndet försämras.

På alla andra sjukhus ges PE/PI och/eller dialys till alla patienter oavsett ålder vid första symtom på konstaterad aHUS-diagnos. I normalfallet förs patienterna över till ett universitetssjukhus inom 24 timmar för utvärdering och behandling, vilket oftast innebär att patienten sätts in på behandling med eculizumab [10].

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att det saknas jämförelsealternativ till behandling med eculizumab, eftersom detta är det enda läkemedel som är godkänt för behandling av aHUS och som påverkar grundorsaken till sjukdomen.

**TLV:s bedömning:** TLV anser att PE/PI och dialys är relevant att jämföra med. Trots att det inte är godkänt för behandling av aHUS är det denna behandling som erbjudits dessa patienter innan eculizumab fanns tillgängligt. Vi har inte hittat uppgifter om att någon annan behandling finns tillgänglig för patienter med aHUS.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** Vi bedömer att tillståndets svårighetsgrad är hög<sup>4</sup> på grund av att många organ är drabbade och risken för svåra komplikationer som njursvikt, hjärt- kärl- och lungpåverkan samt risken för död är hög. De svåra symtomen och den komplikationsfyllda och tidskrävande behandlingen gör dessutom att patienternas livskvalitet är låg.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Effekten av eculizumab vid behandling av aHUS har utvärderats i fem kliniska studier på totalt 130 patienter. Fyra av studierna var prospektiva kontrollerade studier och omfattade totalt 100 patienter. Tre av studierna utfördes på vuxna och ungdomar och en på barn och ungdomar. Totalt 30 patienter utvärderades i en retrospektiv studie. Samtliga studier var öppna. Tabell 1 ger en översikt av studierna.

Tabell 1: Kliniska studier av effekt och säkerhet av eculizumab vid behandling av aHUS.

Studienr	Typ	Antal pat.	Patienter	Primärt effektmått
C08-002A/B	Prospektiv	17	Vuxna Tidig fas	Förändring av antalet trombocyter
C08-003A/B	Prospektiv	20	Vuxna Sen fas	Frihet från TMA- händelse
C09-001r	Retrospektiv observationsstudie.	30	Barn, ungdo- mar och vuxna	Frihet från TMA- händelse
C10-003	Prospektiv	22	Barn och ungdomar	Förändring av antalet trombocyter
C10-004	Prospektiv	41	Patienter med TMA- komplikationer	Förändring av antalet trombocyter

### Sammanfattning av studierna:

Resultaten från studierna visar att patienterna får en stor förbättring av sjukdomen i form av minskade symptom och bättre livskvalitet. En stor andel patienter som behandlas med dialys innan behandling med eculizumab kan avbryta dialysbehandlingen, och få patienter kräver insättning av ny dialys. Svårt sjuka patienter får en större livskvalitetsförbättring än patienter som ännu inte fått så svåra komplikationer av sjukdomen. Resultaten antyder också att en tidigare start av behandling med eculizumab ger bättre förutsättningar för att återställa eller förbättra njurfunktionen.

### Co8-002A/B

Studie Co8-002A/B [11] var en prospektiv, öppen studie på patienter i den tidiga fasen av aHUS som trots behandling med plasma (PE/PI) visade tecken på klinisk TMA. Primärt effektmått var förändringen av antalet trombocyter<sup>5</sup> från utgångsvärdet. Ytterligare effekt-

<sup>4</sup> På en skala låg-medelhög-hög

<sup>5</sup> Blodplättar som behövs för att blodet ska levra sig.

mått var antal TMA-behandlingar, hematologisk normalisering, komplett TMA-svar<sup>6</sup>, förändringar i LDH<sup>7</sup>, njurfunktion och livskvalitet. Patienterna behandlades med eculizumab i 26 veckor, och de flesta patienterna fortsatte sedan i en öppen, långtids-, förlängningsstudie. Den totala behandlingstiden för patienter som ingick i studie Co8-002A/B var cirka 100 veckor (intervall: 2 veckor till 145 veckor) i median.

### *Resultat*

Alla studerade värden förbättrades eller bibehölls under två års behandling med eculizumab. Efter påbörjad behandling kunde man se en ökning av trombocyterna i förhållande till utgångsläget, samt en minskad terminal komplementaktivitet. Den senare observerades hos samtliga behandlade patienter. Ett fullständigt TMA-svar bibehölls av alla patienter som svarade på behandlingen. Ytterligare två patienter uppnådde och bibehöll ett fullständigt TMA-svar när behandlingen pågick i mer än 26 veckor.

Patienternas njurfunktion förbättrades, och fyra av fem patienter som behövde dialys när studien startade kunde avbryta sin dialysbehandling. En patient utvecklade nytt dialysbehov. Patienterna rapporterade en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet (se 2.1.2).

### **Co8-003A/B**

Studie Co8-003A/B var en prospektiv, öppen studie på patienter som en längre tid haft aHUS utan synbara tecken på klinisk TMA-händelse och behandlas med kronisk plasmaterapi<sup>8</sup>. Primärt effektmått var frihet från TMA-händelse. Även i denna studie mättes antal TMA-behandlingar, hematologisk normalisering, komplett TMA-svar, förändringar i LDH, njurfunktion och livskvalitet. Patienterna fick eculizumab under minst 26 veckor. Den totala behandlingstiden var cirka 114 veckor (intervall: 26 till 129 veckor) i median.

### *Resultat*

Efter 26 veckors behandling med eculizumab var 80 procent av patienterna fria från TMA-händelser. Alla studerade värden förbättrades eller bibehölls under två års behandling med eculizumab. Efter påbörjad behandling kunde man se en minskad terminal komplementaktivitet.

Ett fullständigt TMA-svar bibehölls av alla patienter som svarade på behandlingen. Ytterligare sex patienter uppnådde och bibehöll fullständigt TMA-svar när behandlingen pågick i mer än 26 veckor. Patienternas njurfunktion förbättrades under behandlingen och ingen patient krävde ny dialys.

### **Co9-001r**

Studie Co9-001r [12, 13] utfördes på totalt 30 patienter. 15 patienter var barn i åldern 2 månader till 12 år. Mediantiden för eculizumab-behandling var 16 veckor (variationsvidd 4-70 veckor) för barn <2 år (n = 5) och 31 veckor (intervall 19 till 63 veckor) för barn 2 till <12 år (n = 10).

### *Resultat*

Effektresultat tycktes generellt överensstämma för dessa barn med vad som observerades hos patienter inskrivna i de pivotala aHUS-studierna Co8-002 och Co8-003. Inga barn behövde ny dialys under behandlingen med eculizumab.

<sup>6</sup> Komplet TMA svar definierades som hematologisk normalisering och en  $\geq 25\%$  minskning av serumkreatinin som kvarstod i  $\geq 2$  på varandra följande mätningar i  $\geq 4$  veckor.

<sup>7</sup> LDH = laktatdehydrogenas (enzym med specifik verkan på mjölksyra)

<sup>8</sup>  $\geq 1$  PT-behandling varannan vecka och inte mer än 3 PT-behandlingar/vecka under minst 8 veckor innan den första dosen



Hos barn som haft svår TMA under kort tid före behandling med eculizumab kontrollerades TMA och njurfunktionen förbättrades. Hos barn som under länge tid haft svår klinisk TMA före behandling med eculizumab kontrollerades TMA, men njurfunktionen förbättrades inte på grund av tidigare förekomst av obotliga njurskador.

### **C10-003**

Studie C10-003 [14] utfördes på totalt 22 barn och ungdomar i åldern fem månader till 17 år. Medianpatientens ålder var 6,5 år. Totalt 10 patienter fick PE/PI före eculizumab. Patienterna fick eculizumab under minst 26 veckor. Den totala behandlingstiden var vid tidpunkten för analysen cirka 44 veckor (intervall: 1 enstaka dos till 88 veckor).

#### *Resultat*

Behandling med eculizumab gav en minskning av terminal komplementaktivitet och förhöjda trombocyter i förhållande till utgångsvärdet. Eculizumab minskade tecknen på komplementorsakad TMA-aktivitet från start till 26 veckor. Patienternas njurfunktion förbättrades och nio av de elva patienter som fick dialys vid studiestart kunde avbryta dialysen under behandlingen med eculizumab. Svaren var liknande över alla åldrar från fem månader till 17 år.

### **C10-004**

Studie C10-004 [15] omfattade 41 patienter som uppvisade tecken på TMA-komplikationer. Totalt 35 patienter fick PE/PI före behandlingen med eculizumab. Patienterna fick eculizumab under minst 26 veckor. Den totala behandlingstiden var vid tidpunkten för analysen cirka 50 veckor (intervall: 13 till 86 veckor).

#### *Resultat*

Behandling med eculizumab gav en minskning av terminal komplementaktivitet och förhöjda trombocyter i förhållande till utgångsvärdet. Ökningen av antalet trombocyter kunde ses efter en vecka och nivån bibehölls under 26 veckor. Eculizumab minskade tecknen på komplementmedierad TMA-aktivitet från start till 26 veckor. Patienternas njurfunktion förbättrades och 20 av de 24 patienter som fick dialys vid studiestart kunde avbryta dialysen under behandlingen med eculizumab.

### **Biverkningar enligt produktresumén**

Nedanstående text är hämtad i sin helhet från produktresumén för Soliris på Fass.se<sup>9</sup>

Den vanligaste biverkningen var huvudvärk (förekom huvudsakligen under den första tiden) och den allvarligaste biverkningen var meningokock-sepsis<sup>10</sup>.

För alla aHUS-kliniska studier var den allvarligaste biverkningen meningokockseptikemi.

Fall av trombotisk mikroangiopati har rapporterats vid behandling i kliniska prövningar med aHUS-patienter där Solirisdosen hoppats över eller givits för sent.

Hos aHUS-patienter var säkerhetsprofilen hos ungdomar (patienter i åldern 12 år till yngre än 18 år) överrensstämmande med den som observerats hos vuxna.

Hos pediatrika patienter med aHUS (i åldern 2 månader till yngre än 18 år) som inkluderades i aHUS-studier Co8-002, Co8-003, Co9-001r och C10-003, verkade säkerhetsprofilen

<sup>9</sup> <http://www.fass.se/LIF/product?3&userType=0&nplId=20061202000018&docType=6>

<sup>10</sup> Hjärnhinneinflammation

likna den som observerats hos vuxna med aHUS. Säkerhetsprofilen hos olika pediatrika åldersundergrupper verkade vara lika.

## 2 Hälsoekonomi

Företaget har valt att inte komma in med en hälsoekonomisk modell för att uppskatta behandlingseffekter och behandlingstkostnader vid behandling med eculizumab.

**TLV:s bedömning:** Eftersom företaget inte kommit in med en hälsoekonomisk modell eller liknande analys, väljer TLV att göra en grov uppskattning av eculizumabs ungefärliga påverkan på aHUS-patienters livskvalitet och behandlingstkostnader i jämförelse med standardbehandling. Uppskattningen illustreras med ett enkelt räkneexempel som redovisas under avsnitt 3.1 Det är viktigt att understryka att detta är en uppskattning och att osäkerheten i resultaten är mycket hög.

### 2.1 Effektmått

#### 2.1.1 Klinisk effekt

I TLV:s uppskattning används livskvalitetsvikter under ett år som klinisk effekt, under antagandet att patienter som behandlats med eculizumab har en bättre hälsorelaterad livskvalitet än patienter som får standardbehandling. Baserat på de data som finns tillgängliga och som redovisas i stycke 2.1.2 nedan väljer vi att ange skillnaden i livskvalitet till 0,2.

#### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I Co8-002 mättes patienternas livskvalitet under studien med hjälp av EQ-5D<sup>11</sup>. Enligt denna ökar behandling med eculizumab patienters livskvalitet med 0,32, vilket även är statistiskt säkerställt i studien. Detta höll i sig under 96 veckor (studietiden).

I Co8-003, i vilken patienters livskvalitet mättes med EQ-5D, ledde behandling med eculizumab till en ökning av livskvaliteten om 0,10 efter 26 veckor och 0,13 och 0,14 efter 62 respektive 96 veckor.

I C10-003 uppskattades hälsorelaterad livskvalitet med FACIT-F<sup>12</sup>, vilket visade på en ökad livskvalitet efter att patienterna fått den första dosen av eculizumab. Även C10-004 visade enligt företaget på en ökad livskvalitet för (vuxna) patienter som erhåller behandling med eculizumab. TLV har inte fått ta del av några siffror från dessa studier.

**TLV:s bedömning:** Med ledning av de data som finns tillgängliga väljer vi att använda oss av en skillnad i livskvalitet på 0,23 för patienter som behandlas med eculizumab jämfört med tidigare standardbehandling (plasmatransfusion och dialys). Eftersom uppgifterna i studierna skiljer sig markant åt när det gäller livskvalitet har vi även räknat fram känslighetsanalyser på 0,10 respektive 0,32.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Eculizumab (Soliris) säljs som koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml, och 30 ml per injektionsflaska till en kostnad om 42 842 kronor.

<sup>11</sup> Ett instrument för att uppskatta hälsorelaterad livskvalitet.

<sup>12</sup> Ett instrument för att uppskatta hälsorelaterad livskvalitet, speciellt designat för att barn ska kunna fylla i det utan hjälp av förälder eller annan vårdnadshavare.

För en årsbehandling med Soliris blir kostnaden 3,4 miljoner kronor enligt TLV:s tidigare kunskapsunderlag för Soliris vid PNH [16].

### 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Andra kostnader som är relevanta för eculizumab-behandling och jämförelsealternativet är kostnaden för blodplasma, dialys och för att ge eculizumab. Eftersom företaget inte har bidragit med kostnadsberäkningar för eculizumab har TLV använt enkla schabloner för att kunna redovisa ett räkneexempel över tänkbar kostnad per QALY. Vi har satt kostnaden för dialys till 800 000 kronor/år [17], kostnaden för blodplasma till 110 000 kronor/år [18] och kostnaden för att ge eculizumab har vi satt till 5 000 kronor per gång.

## 3 Resultat

En grov uppskattning ger en kostnad per vunnet QALY mellan 9 miljoner och 21 miljoner kronor beroende på hur stora vinsterna i livskvalitet blir.

TLV:s räkneexempel samt en tabell med kostnad per vunnet QALY vid olika livskvalitetsvinster redovisas i tabellform i stycke 3.1.

### 3.1 TLV:s grundscenario (räkneexempel)

I tabellerna nedan redovisas de kostnader och livskvalitetsvikter som TLV använt i sin bedömning av kostnaden per QALY för behandling med eculizumab.

Tabell 2: Kostnader i TLV:s bedömning

Eculizumab		Alternativ behandling		Differens
Läkemedel (Eculizumab)	3 400 000 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	
<b>Totalt kostnader</b>	<b>3 690 000 kr</b>		<b>905 000 kr</b>	<b>2 785 000 kr</b>

Tabell 3: Kostnad per vunnet QALY vid olika livskvalitetsvinster.

Förbättrad livskvalitet	Kostnad per vunnet QALY
0,13	21 423 077 kr
0,23	12 377 778 kr
0,32	8 703 125 kr

De framräknade exemplen i tabell 3 kan inte ses som exakta resultat eftersom företaget inte lämnat in varken kostnadsberäkningar eller en hälsoekonomisk modell till TLV. Eftersom det finns uppgifter på hur mycket patienterna förbättra sin livskvalitet från den underliggande studien om de får eculizumab går det ändå att konstruera ett räkneexempel för att belysa kostnadseffektiviteten. På grund av att företaget avböjt att lämna in uppgifter om kostnader för behandling med eculizumab och alternativt understödjande behandling har TLV använt enkla schabloner för kostnaderna. Räkneexemplet är räknat på ett behandlingsår och förutsätter att eculizumab används under resten av livet. Det är inte heller justerat för eventuellt högre dödlighet för patienter som inte får eculizumab. TLV har även antagit att 100 % av patienterna får dialys om de inte får eculizumab och att 80 % kan avsluta sin dialys om de får behandlingen. Ingen hänsyn har tagits till att vissa patienter kan transplantera in en ny njure eftersom det är en alltför komplex beräkning att ta hänsyn till utan en korrekt hälsoekonomisk modell.

Med anledning av ovanstående kan räkneexempels utfall röra sig både upp och ner vid en komplett modellering av behandling med ecilizumab.

Den underliggande kliniska studien delades upp i två delar där den första delen inkluderade patienter med högre svårighetsgrad på sin sjukdom [11]. Det är patienterna i den delen av studien som förbättrade sin livskvalitet med 0,30 efter 64 veckors behandling (redan efter 26 veckor hade en liknande förbättring registrerats, och för dem blir också kostnaden per QALY lägre på grund av det (8,7 milj. kronor/QALY). I den andra delen fick patienterna som där hade en lägre svårighetsgrad en förbättring på 0,13 efter 64 veckor och där blir också kostnaden per QALY betydligt högre. Den mittersta beräkningen i tabell 3 är utfallet om hälften av patienterna som behandlats tillhör kategorin med den högre svårighetsgraden och hälften den med något lägre.

## 4 Den etiska plattformen

---

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

## Referenser

---

- [1] J. Caprioli, M. Noris, S. Brioschi, G. Pianetti, F. Castelletti, P. Bettinaglio, *et al.*, "Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome," *Blood*, vol. 108, pp. 1267-79, Aug 15 2006.
- [2] V. S. Hovinga JA, Terrell DR, Lammle B, & George JN, "Survival and Relapse in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura," *Blood* vol. 115, pp. 1500-1511, 2010.
- [3] D. Karpman, M. Manea, F. Vaziri-Sani, A. L. Stahl, and A. C. Kristoffersson, "Platelet activation in hemolytic uremic syndrome," *Semin Thromb Hemost*, vol. 32, pp. 128-45, Mar 2006.
- [4] M. Noris and G. Remuzzi, "Atypical hemolytic-uremic syndrome," *N Engl J Med*, vol. 361, pp. 1676-87, Oct 22 2009.
- [5] A. L. Stahl, L. Sartz, and D. Karpman, "Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic Escherichia coli-induced hemolytic uremic syndrome," *Blood*, vol. 117, pp. 5503-13, May 19 2011.
- [6] A. L. Stahl, F. Vaziri-Sani, S. Heinen, A. C. Kristoffersson, K. H. Gydell, R. Raafat, *et al.*, "Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation," *Blood*, vol. 111, pp. 5307-15, Jun 1 2008.
- [7] C. Licht, F. G. Pluthero, L. Li, H. Christensen, S. Habbig, B. Hoppe, *et al.*, "Platelet-associated complement factor H in healthy persons and patients with atypical HUS," *Blood*, vol. 114, pp. 4538-45, Nov 12 2009.
- [8] J. Zuber, M. Le Quintrec, R. Sberro-Soussan, C. Loirat, V. Fremeaux-Bacchi, and C. Legendre, "New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome," *Nat Rev Nephrol*, vol. 7, pp. 23-35, Jan 2011.
- [9] "Soliris - Summary of Product Characteristics ", ed, 2013.
- [10] A. P. N. AB, "Soliris aHUS dossier," 2014.
- [11] C. M. Legendre, C. Licht, P. Muus, L. A. Greenbaum, S. Babu, C. Bedrosian, *et al.*, "Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome," *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 2169-81, Jun 6 2013.
- [12] M. T. Voso, L. Fianchi, M. Criscuolo, M. Greco, F. D'Alo, S. Hohaus, *et al.*, "Azacitidine in a patient with myelodysplastic syndrome: Impact of switching from a 5-day to the approved 7-day dosing schedule," *Leuk Res*, vol. 36, pp. e15-7, Jan 2012.
- [13] A.-A. S. Vilalta R, Davin JC, *et al.*, "Eculizumab Therapy for Pediatric Patients with Atypical Haemolytic Uremic Syndrome: Efficacy and Safety Outcomes of a Retrospective Study. Abstract 115," 2012.
- [14] F. M. Greenbaum L, Tsimaratos M, *et al.* , "Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts)." presented at the American Society of Nephrology, Kidney Week, 2013.
- [15] H. M. Fakhouri F, Campistol J, *et al.*, "Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Adult Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts). ," presented at the Kidney Week, 2013.
- [16] T. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket, "Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag för Soliris vid behandling av Paroxysmal Nokturn Hemoglobinuri (PNH)," 2012.
- [17] S. Regionvårdsnämnden, "Transplantation av organ," 2014.
- [18] (2014, En blodtransfusion i Sverige – så mycket kostar den samhället.