

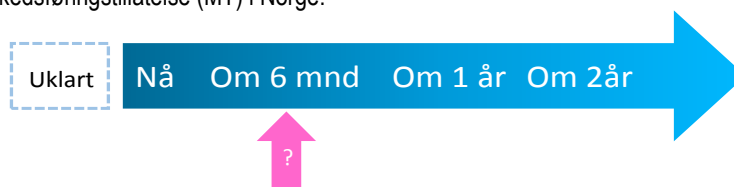


Ravulizumab til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Type metode: Legemiddel
Område: Blod
Virkestoffnavn: Ravulizumab
Handelsnavn: -
ATC-kode: L04AA
MT søker/innehaver: Alexion Europe SAS
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1)

Beskrivelse av den nye metoden

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementproteinet C5. Ved å binde C5 forhindres kløyving til pro-inflammatoriske komponenter og komplementmediert ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse). Legemiddelet administreres i.v. som injeksjon hver 8. uke (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) er en sjelden, 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(ene) fører blant annet til at blodcellene helt eller delvis mangler proteiner som beskytter mot angrep fra komplementsystemet.

Såkalt komplementaktivering ved PNH manifesterer seg ved forkortelse av de røde blodcellenes levetid (kronisk intravaskulær hemolyse) 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). Sykdommen er sjelden, og det antas at det oppstår ca 5 nye tilfeller i Norge årlig. Sykdommen bryter typisk ut i midten av 30-årene, men ses i alle aldre (2-4).

Dagens behandling

Behandling er beskrevet i nasjonale retningslinjer for PNH (4). 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 symptomatiske behandling bestående av transfusjoner, folsyre, antikoagulerende midler og jerntilskudd.

Eculizumab (Soliris) er en komplement C5 inhibitor som er i bruk ved behandling PNH hos pasienter med den mest alvorlig fenotypen av sykdommen (4), men denne bruken er ikke metodevurdert.

Status for dokumentasjon

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslere om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om metodevarslere, se [Om MedNytt](#).

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (5)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne > 18 år med PNH som ikke tidligere er behandlet med en komplement inhibitor N=246	Ravulizumab	Eculizumab	Normalisering av LDH** nivåer (tidsramme 26 uker) Prosentandel pasienter som unngår transfusjon (tidsramme 26 uker)	NCT02946463 RCT, åpen Fase III	Januar 2018
Voksne > 18 år med PNH som har vært klinisk stabil på eculizumab i minimum 6 mnd N=197	Ravulizumab	Eculizumab	Hemolyse målt ved endring i LDH** nivåer (tidsramme 26 uker)	NCT03056040 RCT, åpen Fase III (6)	Mars 2018
Barn og ungdom < 18 år med PNH N=12	Ravulizumab	NA	Farmakokinetikk, farmasko-dynamikk, sikkerhet og effekt	NCT03406507 Åpen, enkeltarmet Fase III studie	August 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

**Laktat dehydrogenase, indikator på intravaskulær hemolyse

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny virkningsmekanisme
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

Hovedkilder til informasjon

- 1: *Ravulizumab*. (16. oktober 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 30. november 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ravulizumab/>
- 2: *ALXN 1210 for Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria – First Line*. (2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
- 3: Dalgaard J, Brinch L, Tjønnfjord GE. Paroksysisk nattlig hemoglobinuri – en sjelden sykdom med mange ansikter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 374–8.
- 4: Norsk selskap for hematologic, Nasjonal retningslinjer for PNH, tilgjengelig fra <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Handlingsprogrammer/>
- 5: *Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria ID1457*. (26. september 2018). (Proposed [GID-HST10023]). Hentet 30. november 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-hst10023/documents>
- 6: Kulasekararaj A. G. et al, Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study, *Blood* 2018. Tilgjengelig fra <http://www.bloodjournal.org/content/early/2018/11/28/blood-2018-09-876805.long?sso-checked=true>

Dato for første publisering	23.01.2019
Siste oppdatering	23.01.2019