

# Hälsoekonomisk bedömning av Adakveo (krizanli- zumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

## **Utvärderad indikation**

Skrivning enligt produktresumén: Adakveo är avsett för prevention av återkommande kärl- ocklusiva kriser (VOC) hos patienter från 16 år som har sicklecellsjukdom. Det kan ges som tilläggsbehandling till hydroxiurea/hydroxikarbamid (HU/HC) eller som monoterapi till patienter för vilka HU/HC inte är lämpligt eller är otillräckligt

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Wing Cheng (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (senior hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Företag: Novartis

Diarienummer: 1407/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Sicklecellanemi är en ärftlig sjukdom som beror på en mutation i röda blodkroppar.
- Skador på de röda blodkropparna gör att blodcirkulationen försämras och att det finns en risk för tilltäppning av blodkärlen och syrebrist, vilket ger upphov till akut smärttillstånd kallat kärlockklusiv kris (VOC). Upprepade VOC kan ge permanenta ischemiska skador.
- Standardbehandling för patienter med sicklecellanemi är att förhindra VOC i förebyggande syfte och behandla VOC i akuta skeden. Hydroxyurea är den vanligaste standardbehandlingen i förebyggande syfte.
- Adakveo (krizanlizumab) är avsett för prevention av återkommande VOC hos patienter från 16 år som har sicklecellanemi. Det kan ges som tilläggsbehandling till hydroxyurea eller som monoterapi till patienter för vilka hydroxyurea inte är lämpligt eller är otillräckligt.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till standardbehandling, då Adakveo kommer användas som ett tillägg till den behandling som patienten har för att förhindra VOC.
- En fas 2-studie har visat att behandling med krizanlizumab jämfört med placebo leder till en minskning av antal VOC-episoder och sjukhusinlämningsdagar samt en fördröjning av när första VOC sker. Biverkningsprofilen är snarlik mellan de patienter som fick krizanlizumab och de patienter som fick placebo.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) utvärderas för Adakveo som inget tillägg till standardbehandling.
- Företagets pris för Adakveo för en förpackning (en vial/lösning för infusion) 100 mg är 12 694 kronor (AUP) (12 400 kronor AIP). Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient (69,4 kg) och år på 616 800 kronor år 1 och 572 700 kronor för en underhållsdos, det vill säga år 2 och framåt. Till detta tillkommer kostnader för administrering per infusionstillfälle.
- I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 5,7 miljoner kronor för patienter som behandlas med Adakveo som inget tillägg till standardbehandling (hydroxyurea, HU/HC).
- Mot bakgrund av läkemedlets höga kostnad per vunnet QALY, redovisar TLV inte något eget grundscenario. TLV har utfört känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas av justeringar i enskilda parametrar. Vidare har TLV utfört scenarioanalyser där två parametrar justeras, med och utan mortalitetsvinst, där kostnaden per vunnet QALY skattas till [-----] kronor.

- Enligt TLV:s känslighetsanalyser är resultatet i företagets grundscenario känsligt för läkemedelskostnaden och de parametrar som påverkar denna såsom antal patienter som hoppar av behandling med Adakveo, patientvikt och antal vialer per infusionstillfälle. Vidare är resultatet känsligt för andelen patienter som har en samtida behandling med hydroxyurea. Resultatet är även känsligt för om effekten av Adakveo är ihållande efter avslutad behandling och de livskvalitetsvikter som är förknippade med modellens hälsotillstånd.
- Osäkerheten i resultaten bedöms som hög. TLV bedömer att det finns osäkerheter avseende den långsiktiga effekten av behandlingen på grund av den korta studietiden. Det saknas även stöd för att eventuell mortalitets- och livskvalitetsvinster som företaget antar i den hälsoekonomiska analysen eftersom detta inte kunna mätas under studieperioden.

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

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Sicklecellanemi .....	1
2.2	Läkemedlet .....	3
2.3	Behandling .....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>7</b>
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	8
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>10</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	10
4.2	TLV:s analyser .....	11
<b>5</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>15</b>

# 1 Bakgrund

---

Rådet för nya terapier, NT-rådet, beslutade den 2 april 2020 om nationell samverkan för Adakveo, vilket innebär att läkemedlet ingår i processen för nationellt ordnat införande och att NT-rådet kommer att avge en rekommendation om läkemedlets användning.

NT-rådets motivering till att låta Adakveo ingå i det nationella ordnade införandet är att det utgör en ny behandlingsprincip och att det är ett angeläget behandlingsalternativ.

Adakveo innehåller den aktiva substansen krizanlizumab och fick ett villkorat marknadsgodkännande av European Medicines Agency (EMA) i oktober 2020. Adakveo är även klassificerat som ett sär läkemedel.

Då godkännandet av Adakveo är ett villkorat godkännande innebär det att EMA:s rådgivande kommitté, CHMP, har baserat sitt positiva utlåtande på data som ännu inte är heltäckande men som indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker. Detta innebär att osäkerheten i detta fall är större än när det finns ett heltäckande kliniskt underlag.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Sicklecellanemi

Sicklecellanemi<sup>1</sup> är en ärftlig sjukdom och beror på en mutation i betaglobingenen. Bristen på normalt betaglobin ger förändrade egenskaper hos hemoglobinmolekylerna som finns i de röda blodkropparna. Detta gör att blodkropparna klumpar ihop sig (sickling)[1].

Förändringen gör att de röda blodkropparna vid vissa typer av påfrestning får en annorlunda form och kortare livslängd och blodet blir mer trögflytande.

Skadorna på de röda blodkropparnas cellmembran gör att blodkropparna lättare fastnar på blodkärlens väggar. Blodcirkulationen försämras och det finns risk för tilltäppning av blodkärlen (kärlockklusion) och syrebrist, vilket ger upphov till akut smärta. Smärtan kan uppstå i alla delar av kroppen och blir ofta misstolkade för att vara orsakade av annan sjukdom. Smärteepisoderna kan utlösas av till exempel kyla, uttorkning eller infektioner men oftast finns det ingen tydlig orsak.

Symtom uppstår på grund av de kärlskador som sjukdomen ger upphov till. Även om de flesta organ kan drabbas är de med långsamt blodflöde och normalt låga syrenivåer särskilt utsatta (benmärg och mjälte), liksom organ med begränsat blodflöde (näthinnan, delar av njuren samt lårbens- och överarmshuvudet).

De symptom som patienter med sicklecellanemi har, kan delas upp i akuta och kroniska symptom och varierar mycket mellan olika patienter beroende var kärlockklusionen sker i kroppen. De vanligaste akuta symptomen är:

**Akuta bröstsmärtor:** Ett livshotande tillstånd som kännetecknas av smärtor i bröstet ofta kombinerat med andningsbesvär och nedsatt syresättning samt feber.

---

<sup>1</sup> Det svenska begreppet sicklecellanemi och är synonymt med det engelska sickle cell disease (SCD). I denna rapport används termen sicklecellanemi genomgående för att beskriva sicklecellsjukdom. I engelskspråkig litteratur är sickle cell anemia ibland reserverat för endast genotypen HbSS.

*Infektioner:* Personer med sicklecellanemi har nedsatt immunförsvar med ökad risk för framför allt bakteriella infektioner i blodet (sepsis) och lunginflammation. Ofta är det infektioner som annars är ovanliga, som infektioner i bukhinnan och skelettet. Därför bör alla som har sicklecellanemi och får feber över 38,5 grader söka läkare för utredning och eventuell behandling.

*Stroke:* Vid sicklecellanemi kan blodkärl i hjärnan förträngas på grund av sjuklig tillväxt av cellerna i kärlväggen och sickling. Upp till 12 procent av alla med sicklecellanemi får någon gång stroke. De vanligaste tecknen på stroke är neurologiska symtom som exempelvis förlamning eller försvagning av ena kroppshalvan, men särskilt vid blödning kan häftig huvudvärk med kräkningar och eventuell medvetslöshet uppträda. Bedömning av risken för stroke är en viktig faktor när man ska besluta om lämplig förebyggande behandling

*Aplastisk kris:* Normalt har personer med sicklecellanemi relativt stabilt hemoglobinvärde. Detta för-utsätter dock att produktionen av röda blodkroppar i benmärgen är kompensatoriskt ökad för att motverka blodkropparnas förkortade livslängd. Vid vissa virusinfektioner kan benmärgens produktion minska kraftigt och personer vars blodkroppar har nedsatt livslängd får snabbt svår anemi. Detta leder till ökad blekhet och ibland tecken på hjärtsvikt som andningsbesvär, hjärtklappning och trötthet. Tillståndet brukar spontant förbättras på några dagar.

*Akut ansamling av blod i mjälten:* Sekvestrering, akut ansamling av blod i mjälten, sker oftast hos barn under 3 år men kan uppstå hos alla med förstörd mjälte. Tillståndet utgör en av de vanligaste dödsorsakerna hos barn med sicklecellanemi och beror på att cirkulationen genom mjälten plötsligt försämras på grund av sickling och att man inom loppet av timmar får en accelererande process där mjälten svullnar dramatiskt. Detta åtföljs av en kraftig sänkning av blodvärdet samt chock orsakad av otillräcklig mängd cirkulerande blod i blodbanan. Tillståndet är mycket allvarligt och kan leda till döden inom timmar. Tidiga symtom är trötthet, blekhet, hjärtklappning, ökad andningsfrekvens och fyllnadskänsla i buken. Snabb behandling krävs och det är därför viktigt att föräldrar och andra anhöriga känner till symtomen.

De vanligaste kroniska symtom vid sicklecellanemi är:

*Tillväxt:* Barn med sicklecellanemi har försenad tillväxt och pubertet men växer nästan alltid så småningom ikapp sina jämnåriga.

*Njurskador:* Återkommande perioder av syrebrist i olika vävnader kan leda till skador i flera organ. Alla med sicklecellanemi har nedsatt förmåga att koncentrera urinen, vilket ger ökad urinmängd, ökad törst och risk för vätskebrist. Skador i njurarna kan leda till fortskridande njursjukdom med slutlig njursvikt.

*Skador på ögats näthinna:* Sicklecellanemi kan ge synnedsättning genom skador på ögats näthinna (retinopati). Retinopati innebär att de små blodkärlen i näthinnan förändras och förtjockas. Det blir svårare för syret att nå fram och för att motverka syrebrist bildas nya blodkärl som kan vara svaga och lätt brista. Blödningarna som då uppstår kan påverka synen.

*Cerebrovaskulär sjukdom:* Drygt 10 procent av alla med sicklecellanemi får stroke innan 20-årsåldern. Dessutom kan man vid magnetröntgenundersökning se att runt 17 procent av barnen har haft infarkter i hjärnan, vilket kan påverka inlärning och andra kognitiva förmågor.

*Lungkomplikationer:* Kronisk lungsjukdom förekommer och kännetecknas av svårigheter att andas, bröst-smärtor och nedsatt kondition. Som följd av kärlskadan vid sjukdomen kan man även utveckla för högt blodtryck i lungkretsloppet.

*Bensår:* Med stigande ålder kan bensår bli ett problem. Cirka 12-20 procent av alla med sicklecellanemi får bensår, som blir allt vanligare från 10 års ålder. Män drabbas oftare och såren sitter oftast kring anklarna. Såren kan vara många och är ofta mycket smärt-samma och



svårbehandlade. Ofta finns en inflammation i underhuden (reaktiv cellulit) i omgivande vävnad och svullnad av lokala lymfkörtlar. Risk för återfall efter utläkning är stor.

*Gallsten:* Vid ökad nedbrytning av blodkroppar ökar produktionen av gallpigment (bilirubin). Gallstenar förekommer därför hos cirka 15 procent av dem som är under 10 år och 75 procent av trettioåringarna. Gallstenarna ger oftast inga symtom, men kan ibland ge kroniska besvär från mage och tarm samt även akut inflammation i gallblåsan och bukspottskörteln.

Medellivslängden är betydligt kortare för patienter med sicklecellanemi än för normalbefolkningen, 42-53 år för män och 48-58 år för kvinnor[2-4].

Sicklecellanemi är vanligt i de geografiska områden där malaria haft sin spridning. Personer som är bärare av mutationen som ger sicklecellanemi har ett visst skydd mot de svåraste formerna av malaria. Knappt två procent av jordens befolkning är bärare av mutationen. I Europa är prevalensen 0,1 procent. Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas hade 335 individer i Sverige år 2020 fått diagnosen sicklecellanemi i specialiserad öppenvård[5].

## 2.2 Läkemedlet

Adakveo innehåller den aktiva substansen krizanlizumab.

### 2.2.1 Indikation

Adakveo är avsett för prevention av återkommande kärlocklusiva kriser (VOC) hos patienter från 16 år som har sicklecellanemi. Det kan ges som tilläggsbehandling till hydroxyurea<sup>2</sup> eller som monoterapi till patienter för vilka hydroxyurea inte är lämpligt eller är otillräckligt.

### 2.2.2 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av krizanlizumab är 5 mg/kg administrerat under 30 minuter genom intravenös infusion vecka 0, vecka 2 och därefter var 4:e vecka. Krizanlizumab kan ges som monoterapi eller tillsammans med hydroxyurea.

## 2.3 Behandling

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående är till största del hämtad från Socialstyrelsen[1] samt en rapport utgiven av Svenska barnläkarförbundet[6].

Behandlingen av sicklecellanemi består av förebyggande åtgärder, symtomlindring vid kronisk och akuta symptom, samt i vissa fall av hematopoetisk stamcellstransplantation. Risken för stroke kan till viss del uppskattas genom blodflödesmätning i hjärnans kärl. Denna undersökning görs årligen med ultraljud.

#### *Förebyggande behandling*

Förebyggande behandling syftar till att förhindra kärlocklusiva händelser orsakade av tilltäppta blodkärl som i sin tur ger syrebrist i vävnaderna och åtföljande risk för organskada.

En viktig del av den förebyggande behandlingen består att bibehålla vätska och värmebalansen, så regelbunden vätsketillförsel och värmebehandling är grunden för den förebyggande behandlingen.

Det läkemedel som används mest som förebyggande behandling är hydroxyurea. Läkemedlet minskar risken för tilltäppta blodkärl och syrebrist i vävnaderna och därmed smärteepisoder

---

<sup>2</sup> I produktresumén står det hydroxiurea/hydroxikarbamid (HU/HC). Hydroxikarbamid är ett annat ord för hydroxyurea och hydroxiurea är betydligt mer sällsynt använt än hydroxyurea. För tydlighetens skull används bara hydroxyurea i TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

hos både barn och vuxna. Många patienter med sicklecellanemi har nytta av behandlingen och medicinen kan användas från 1-2 års ålder.

För de patienter som har ökad strokerisk där hydroxyurea inte hjälper ges i allmänhet behandling med regelbundna blodtransfusioner för att minska andelen sicklade celler i blodbanan.

Kontinuerlig förebyggande antibiotikabehandling ges framför allt till infektionskänsliga barn under fem år.

#### *Behandling av akuta symtom*

Behandling av akuta symtom som kärlocklusiva kriser, akut bröstsyndrom, aplastiska kriser och akut mjältsekvestrering innefattar vätsketillförsel, antibiotikabehandling samt smärtlindring och ibland även syrgasterapi och blodtransfusioner.

Då smärtorna ofta är svåra är det viktigt att planera för regelbunden, effektiv smärtbehandling.

#### *Hematopoetisk stamcellstransplantation*

Varken behandling med hydroxyurea eller regelbundna transfusioner kan ta bort risken för komplikationer. För ett fåtal patienter med sicklecellanemi erbjuds transplantation med blodstamceller. Detta är en behandling som innebär risker och är besvärlig att gå igenom men som när den lyckas leder till att sjukdomen blir helt botad.

### **2.3.2 Jämförelsealternativ**

Företaget anger att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ. Det motiverar valet av jämförelsealternativ med att Adakveo inte förväntas ersätta någon annan etablerad behandling för patienter med sicklecellanemi. Företaget anger att patienter som har standardbehandling kan välja att få hydroxyurea eller blodtransfusion och uppger att Adakveo förväntas användas som tillägg till de ovannämnda behandlingarna.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i likhet med företaget, att inget tillägg till standardbehandling utgör relevant jämförelsealternativ till Adakveo.

Patienter som är aktuella för behandling med Adakveo bedöms stå på en regelbunden standardbehandling med hydroxyurea som ska förebygga kärlocklusiva kriser (VOC) eller hjälpa akuta eller kroniska symptom. Adakveo bedöms därför inte användas som den enda behandlingen för patientgruppen som har minst två VOC.

## **2.4 Klinisk effekt och säkerhet**

### **2.4.1 Kliniska studier**

#### **Metod**

Krizanlizumabs effekt och säkerhet undersöktes i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad fas II-studie (SUSTAIN) hos patienter med sicklecellanemi mellan 16 och 65 års ålder med återkommande VOC (minst två VOC per år) [7, 8]. Studien genomfördes vid 60 center (51 patienter i USA, 8 st i Brasilien och 1 st i Jamaica). Patienterna randomiserades 1:1 till behandling med krizanlizumab eller placebo. De var stratifierade utifrån om de använde hydroxyurea och hur många kärlocklusiva kriser (VOC) de hade året innan (2-4 mot 5-10). Andelen som stod på hydroxyurea var i båda armarna drygt 60 procent. Studietiden var 52 veckor.

Primära effektmåttet var årlig frekvens av VOC. En skillnad på 40 procent eller mer betraktas som statistiskt signifikant och klinisk relevant. Det sekundära effektmåttet var antal dagar på sjukhus. Andra sekundära effektmått som mättes var tiden till första VOC, livskvalitetsmätningar och andelen patienter med biverkningar.

## Resultat

Resultatet från den kliniska studien visade på en statistiskt signifikant skillnad för en reduktion av årlig VOC-frekvens på 45,3 procent vid behandling med krizanlizumab jämfört med placebo (se tabell 1). Antalet sjukhusinläggningsdagar var i snitt 4,00 dagar för patienter i behandling med krizanlizumab jämfört med 6,87 dagar för patienter på placebo.

Vidare visar resultatet från den kliniska studien på en statistiskt signifikant skillnad ( $p=0,001$  med en hasardkvot på 0,495) gällande tid till första VOC. För patienter behandlade med krizanlizumab skedde första VOC efter 4,07 månader för jämfört med 1,38 månader i placebo-gruppen.

Tabell 1: Primära och sekundära effektmått från SUSTAIN-studien

Händelse	krizanlizumab 5 mg/kg (N=67) (median)	Placebo (N=65) (median)	Skillnad i behandlingseffekt mellan krizanlizumab och placebo	p-värde
Årlig VOC frekvens	1,63	2,98	-45,3 % Medianskillnad (95 % CI) 1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Antal sjukhusinläggningsdagar per år	4,00	6,87	-41,8 % Medianskillnad (95 % CI) 0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Tid till första VOC	4,07 månader	1,38 månader	HR (95%CI) 0.50 (0,33,074)	0,001

Förkortningar: VOC= kärlockklusiva kriser, CI= konfidensintervall, HR=hasardkvot.

## Biverkningar

Biverkningar kopplade till behandling var snarlika mellan behandlingsgrupperna. Biverkningar som artralgi, illamående, ryggsmärtor, pyrexia och buksmärtor var mer vanlig hos Adakveo-patienter än hos placebo-gruppen. De flesta biverkningar var dock milda och övergående. Liknande säkerhetsprofil observerades mellan de patienter som behandlades med respektive utan hydroxyurea.

Antalet patienter som avbrutit behandling i studien var snarlikt i gruppen som fick Adakveo (34,8 procent) och gruppen som fick placebo (33,9 procent). Orsakerna för att avbryta behandling i studien var lika i båda armarna. Den vanligaste orsaken (10 procent) var att patient/vårdgivare/förälder drog tillbaka tillståndet. Andra viktiga orsaker för att avbryta behandling i studien var att patienten föll bort vid uppföljning (7,1 procent) och "andra orsaker" (7,1 procent). Dessa "andra orsaker" var en bred panel av orsaker inklusive graviditet.

Två av patienterna som fick Adakveo samt två som fick placebo avled under behandlingsperioden. Inget av dödsfallen bedömdes vara kopplat till behandlingen.

## Övriga utvärderingar

European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) och National Institute for Health and Care Excellence (NICE) har givit ut utredningsrapporter av Adakveo[9, 10]. Båda bedömer likt EMA att Adakveo ger bättre effekt än placebo avseende minskning i VOC och antalet sjukhusinläggningsdagar.

Både NICE och EUnetHTA anger att det finns flera osäkerhetsfaktorer kring de kliniska data som har legat till grund för godkännandet. SUSTAIN är en fas II studie med en kort studietid (52 veckor). Långtidseffekten av behandlingen har inte kunnat mätas och är därför osäker.

Skillnader mellan Adakveo och placebo i mortalitet och akuta komplikationer kopplade till VOC har inte visats i studien, vilket både NICE och EUnetHTA har påpekat.

Företaget har inte kunnat påvisa att det finns några skillnader i livskvalitetsdata mätt med SF-36 mellan patienter i Adakveogruppen och patienter i placebogruppen, trots minskningen i VOC för patienter med behandling av Adakveo. Enligt EUnetHTA är detta en identifierad osäkerhet.

På grund av osäkerheterna på livskvalitetsdata har företaget i stället använt sig av registerstudien Legacy[11] där livskvalitetsdata har uppmätts med SF-36 för patienter med sicklecellanemi under tre år. SF-36 data som samlades från vuxna patienter genom studien blev fördelat i tre patientgrupper med avseende på antal VOC per år för sicklecellanemi och sedan översatt till EQ-5D[11, 12].

Både NICE och EUnetHTA påpekar att det även finns osäkerheter kring hur representativt studieresultatet blir i klinisk praxis. Detta mot bakgrund av att 1/3 av patienterna hoppar av studien och att patienter som står på kronisk blodtransfusion är exkluderade i studien.

Det fanns osäkerheter runt hur stor del av patienterna i klinisk praxis som står på hydroxyurea i sin tilläggsbehandling. NICE anger att den andel på drygt 60 procent som finns angivet i studien förefaller rimligt. Företaget anger att andelen är färre än 60 procent, utan ligger snarare mellan 15 och 30 procent.

**TLV:s bedömning:** Effekten av krizanlizumab har jämförts mot placebo i en randomiserad kontrollerad fas II studie. TLV bedömer att behandling med krizanlizumab har en bättre effekt än placebo ger en minskning i kärlocklusiva kriser (VOC) och av antal sjukhusinläggningsdagar jämfört med placebo. Detta gäller oavsett om patienten behandlas med eller utan hydroxyurea. TLV bedömer vidare att andelen på 60 procent som står hydroxyurea i kliniska studien förefaller rimligt, då dessa patienter har två eller fler VOC per år.

TLV bedömer att det finns osäkerheter avseende långsiktiga effekten av behandlingen både förknippat med eventuella mortalitets- och livskvalitetsvinster. TLV bedömer dock att det är rimligt att anta en viss livskvalitetsvinst såsom påvisats i registerstudien Legacy, trots att ingen livskvalitetsförbättring har uppmätts i de kliniska studierna för Adakveo.

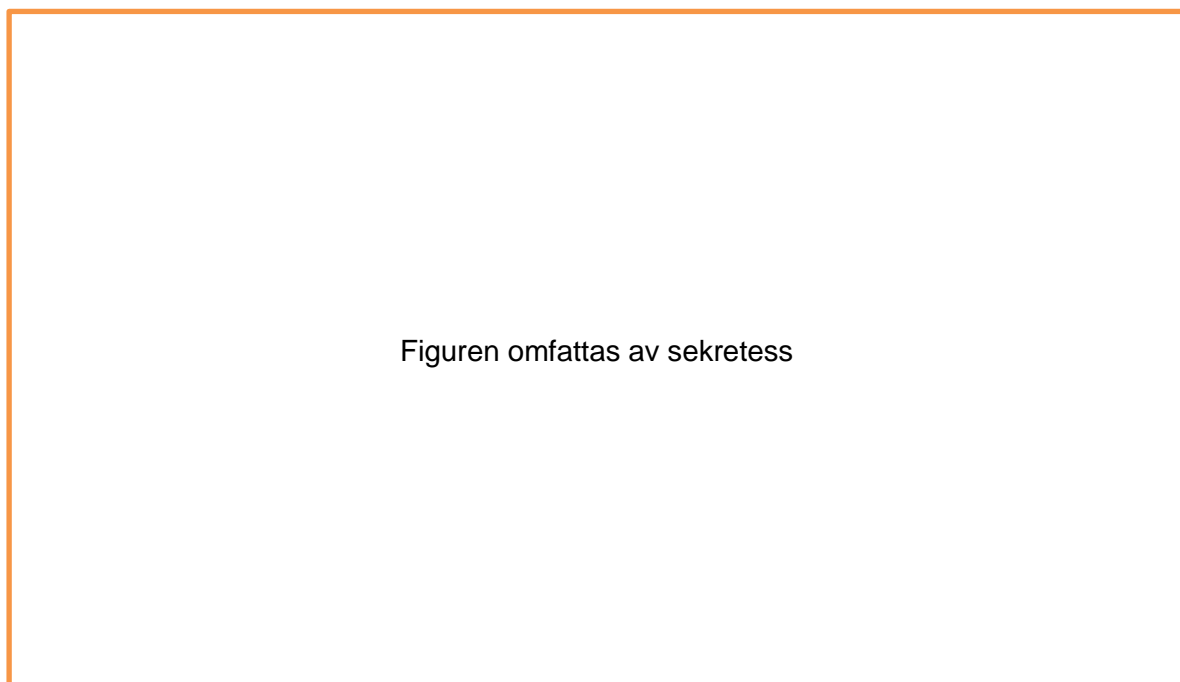
### 3 Hälsoekonomi

---

Inget tillägg till standardbehandling bedöms utgöra det relevanta jämförelsealternativet till Adakveo.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) utvärderas för Adakveo jämfört med inget tillägg till standardbehandling för patienter med sicklecellanemi och återkommande kärlocklusiva kriser (VOC), se figur 1.

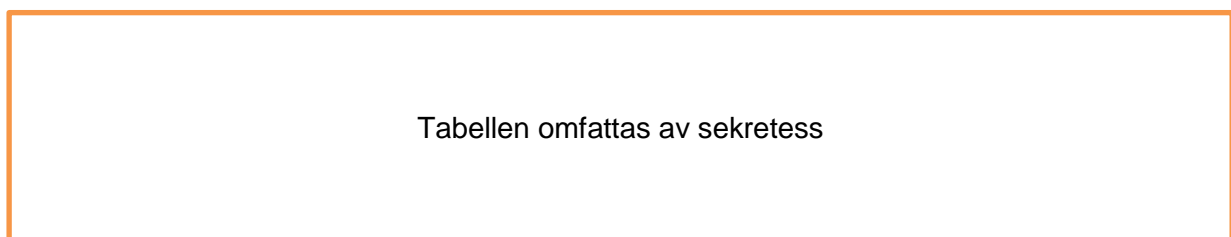
[-----  
-----  
-----  
-----]



I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 5,7 miljoner kronor.

Mot bakgrund av läkemedlets höga kostnad per vunnet QALY, redovisar TLV inte något eget grundscenario utan har enbart utfört känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas av justeringar i enskilda parametrar.

Fördelningen av patienter och [-----] är hämtad från Legacy[11] och SUSTAIN[8] i enlighet med tabell 6.



## 3.1 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.1.1 Dosering/administrering

Adakveo är avsett för vuxna för prevention av återkommande VOC hos patienter från 16 år som har sicklecellanemi. Den rekommenderade dosen för Adakveo är 5 mg per kg kroppsvikt administrerat genom intravenös infusion vecka 0, vecka 2 och därefter var 4:e vecka. Adakveo kan ges som monoterapi eller tillsammans med hydroxyurea.

### 3.1.2 Kostnader för läkemedlet

Företagets pris för Adakveo per förpackning (en vial/lösning för infusion) 100 mg är 12 694 kronor (AUP) (12 400 kronor AIP). Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient (69,4 kg<sup>3</sup>) och år på 616 800 kronor år 1 och 572 700 kronor för en underhållsdos år 2 och framåt i enlighet med tabell 2 och tabell 3.

Tabell 2. Läkemedelskostnad per patient och år, år 1, AUP, SEK.

Produkt	Pris per förpackning (AUP)	Styrka	Rekommenderad dosering enligt SPC	Mg per administreringstillfälle*	Antal administreringar per år	Läkemedelskostnad per administreringstillfälle	Läkemedelskostnad per patient
Adakveo (krizanlizumab), infusion	12 694 kr	100 mg per vial	5 mg/kg vecka (0, 2 och sedan var 4:e vecka)	347,1 mg	14	44 055 kr	616 770 kr

\*Baserat på företagets antaganden (hämtat från den kliniska studien) och en genomsnittlig patientvikt på 69,4 kg.

Tabell 3. Läkemedelskostnad per patient och år, år 2 och framåt (underhållsdos), AUP, SEK.

Produkt	Pris per förpackning (AUP)	Styrka	Rekommenderad dosering enligt SPC	Mg per administreringstillfälle*	Antal administreringar per år	Läkemedelskostnad per administreringstillfälle	Läkemedelskostnad per patient
Adakveo (krizanlizumab), infusion	12 694 kr	100 mg per vial	5 mg/kg vecka (var 4:e vecka),	347,1 mg	13	44 055 kr	572 715 kr

\*Baserat på företagets antaganden (hämtat från den kliniska studien) och genomsnittlig patientvikt på 69,4 kg.

Till detta tillkommer kostnader för administrering. Företaget har antagit en administreringskostnad på 5 878 kronor per infusionstillfälle.

Företaget har antagit en genomsnittlig rekommenderad dos på 347,1 mg per administreringstillfälle vilket motsvarar 3,5 vialer. Mot bakgrund av att vialer inte kan delas mellan patienter i klinisk praxis (vilket även företaget påtalar) kommer den faktiska åtgången av Adakveo vara 4 vialer för en patient som väger 69,4 kg.

När läkemedelskostnaden baseras på den faktiska åtgången av vialer, stiger den från 616 800 kronor till 710 900 kronor år 1 (4 vialer per administreringstillfälle\*14) och till 572 700 till 660 088 kronor år 2 och framåt (4 vialer per administreringstillfälle\*13).

<sup>3</sup> Företaget har utgått från genomsnittlig patientvikt på 69,4 kg i sitt grundscenario.

I den hälsoekonomiska analysen antas en kostnad för hydroxyurea på 2 744 kronor per patient och år och en kostnad för blodtransfusion på 287 047 kronor per patient och år.

## 4 Resultat

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har utgått från följande antaganden:

- Patientkaraktäristika är hämtad från SUSTAIN (fas II-studie) där medelåldern var 30,1 år och en patientvikt på 69,4 kg
- Läkemedelskostnaden för Adakveo baseras på 3,5 vialer
- [-----]
- [-----]
- [-----]
- Samtida användning av hydroxyurea 30 %
- [-----]

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 5,7 miljoner kronor för Adakveo jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Resultatet redovisas i tabell 4.

Tabell 4. Resultat i företagets grundscenario för Adakveo som inget tillägg till standardbehandling.

	Adakveo (krizanlizumab)	Inget tillägg till stan- dardbehandling	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad (administrering)	3 538 578 kr (451 009 kr)	0 kr (0 kr)	3 538 578 kr (451 009 kr)
Övriga behandlingskostnader (Hydroxyurea, blodtransfus- ion, kostnader för biverk- ningar)	9 773 kr [-----] [-----]	[-----]r [-----]r [-----]	[-----]r [-----] [-----]r
Övriga sjukvårdskostnader	65 706 kr	70 513 kr	-4 807 kr
Kostnader för komplikationer	2 381 797 kr	3 837 194 kr	-1 455 397 kr
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	2 389 909 kr
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALY	[-----]	[-----]	0,42
<b>Kostnad per vunnet LY (utan indirekta kostnader)</b>			[-----]
<b>Kostnad per vunnet QALY (utan indirekta kostnader)</b>			<b>5 651 399 kr</b>

#### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört envägs-känslighetsanalyser där en parameter varierar i taget samt redovisar ett Tornadodiagram som visar de variabler som har störst påverkan på resultatet. De tre



variabler som har störst påverkan på resultatet enligt företaget är de livskvalitetsvikter som är förknippade [-----] antalet VOC i jämförelsearmen (klinisk effekt) samt patientvikt.

## 4.2 TLV:s analyser

### 4.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser utfördes genom att ändra en parameter i taget för att illustrera vilka parametrar som har störst betydelse för resultatet. Känslighetsanalyserna baseras på företagets grundscenari. Resultaten redovisas i tabell 5 nedan.

**Tabell 5. TLV:s känslighetsanalyser för Adakveo som inget tillägg till standardbehandling (med utgångspunkt för företagets grundscenari)**

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s analyser baseras på företagets grundscenari (3,5 vialer)		2 389 909 kr	[-----]	0,42	5 651 399 kr
[----- ----- ----- -----]	[----- -----]	[-----]	[-----]	[-----]	7 701 508 kr
	[----- -----]	[-----]	[-----]	[-----]	6 482 358 kr
Patientvikt (ingen kassation)	50 kg (2,5 vialer)	[-----]	[-----]	[-----]	3 311 251 kr
	60 kg (3 vialer)	[-----]	[-----]	[-----]	4 516 790 kr
	69,4 kg (3,5 vialer)	[-----]	[-----]	[-----]	5 651 399 kr
	80 kg (4 vialer)	[-----]	[-----]	[-----]	6 928 065 kr
Diskontering	Kostnader (0%), Effekter (3%)	[-----]	[-----]	[-----]	6 768 520 kr
	Kostnader (3%), Effekter (0%)	[-----]	[-----]	[-----]	4 253 716 kr
Oanvänt läkemedel slängs (kassation)	4 vialer	[-----]	[-----]	[-----]	6 928 065 kr
[----- ----- -----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	6 037 928 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	5 651 399 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	5 307 701 kr
Samtida användning av HU (30% i företagets grundscenari)	15%	[-----]	[-----]	[-----]	4 922 039 kr
	30%	[-----]	[-----]	[-----]	5 651 399 kr
	45%	[-----]	[-----]	[-----]	6 571 689 kr
	60%	[-----]	[-----]	[-----]	7 749 689 kr

Mortalitet (ingen skillnad mellan armarna)	0%	[-----]	[-----]	[-----]	8 550 943 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	7 699 966 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	4 463 808 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	4 995 687 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	6 505 251 kr

Enligt TLV:s känslighetsanalyser är resultatet i företagets grundscenario känsligt för läkemedelskostnaden och de parametrar som påverkar denna såsom antal patienter som hoppar av behandling med Adakveo, patientvikt och antal vialer per infusionstillfälle. Vidare är resultatet känsligt beroende av om effekten av Adakveo vid samtida användning med hydroxyurea samt om effekten är ihållande efter avslutad behandling. Även små justeringar av de livskvalitetsvikter som är förknippade med modellens hälsotillstånd påverkar resultatet i stor utsträckning. Resultatet påverkas både av justeringar av livskvalitetsvikter förknippade med varje hälsotillstånd samt antalet patienter som befinner sig varje hälsotillstånd i respektive behandlingsarm.

TLV har även utfört scenarioanalyser där två respektive tre parametrar justeras samtidigt. Dessa resultat presenteras i tabell 6, tabell 7 och tabell 8 nedan.

**Tabell 6. TLV:s scenarioanalys för Adakveo som inget tillägg till standardbehandling (med mortalitetsvinst)**

Scenarioanalys		+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Oanvänd läkemedel slängs (kassation) + Klinisk effekt ej stratifierad /samtida användning av hydroxyurea (30% i företagets grundscenario)	4 vialer + 60% hydroxyurea	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

**Tabell 7. TLV:s scenarioanalys för Adakveo som inget tillägg till standardbehandling (utan mortalitetsvinst)**

Scenarioanalys		+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Oanvänd läkemedel slängs ej (kassation) + Klinisk effekt ej stratifierad /samtida användning av hydroxyurea (30% i företagets grundscenario)	3,5 vialer + 60% hydroxyurea utan mortalitetsvinst	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

**Tabell 8. TLV:s scenarioanalys för Adakveo som inget tillägg till standardbehandling (utan mortalitetsvinst)**

Scenarioanalys		+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Oanvänd läkemedel slängs (kassation) + Klinisk effekt ej stratifierad /samtida användning av hydroxyurea (30% i företagets grundscenario)	4 vialer + 60% hydroxyurea utan mortalitetsvinst	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Enligt TLV:s scenarioanalys stiger kostnaden per vunnet QALY till [-----] kronor om TLV:s analyser baseras på en användning av läkemedlet med 4 vialer och den faktiska användningen av samtida hydroxyurea (60 procent). Om TLV även exkluderar den eventuella mortalitetsvinst som företaget utgår från i sitt grundscenario stiger kostnaden per vunnet QALY ytterligare.

#### 4.2.2 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer redovisas i figur 2.

Figuren omfattas av sekretess

Mot bakgrund av läkemedlets höga kostnad per vunnet QALY, redovisar TLV inte något eget grundscenario. TLV har i stället utfört känslighetsanalyser för att illustrera hur resultatet påverkas av justeringar i enskilda parametrar med utgångspunkt från företagets grundscenario samt utfört scenarioanalyser där två parametrar justerats med och utan mortalitetsvinst. Om kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer baseras på en användning av läkemedlet med 4 vialer 6 928 065 kronor per vunnet QALY. Om kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer baseras på en användning av läkemedlet med 4 vialer och den faktiska användningen av samtida HU (60 %) justeras resultatet med utgångspunkt från [-----] kronor. Om kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer baseras på en användning av läkemedlet med 4 vialer och den faktiska användningen av samtida hydroxyurea (60 procent) samt utgår från att det inte finns en mortalitetsvinst justeras resultatet med utgångspunkt från [-----] kronor.

Kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer presenteras med utgångspunkt för att det finns skillnader i hälsorelaterad livskvalitet mellan de båda armarna. Även denna parameter är identifierad som en osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen.

## 5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

---

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rekommenderar behandling med Adakveo (krizanlizumab) för att förhindra VOC hos personer som är äldre än 16 år med sicklecellanemi. Rekommendationen gäller endast under förutsättning att företaget tillhandahåller läkemedlet till ett avtalat rabatterat pris och samlar in data om effekt som överenskommits inom "the Patient Access Scheme". Datainsamlingen består av två delar. Dels insamling av data från fas III studien STAND och dels av datainsamling i det nationella hemoglobinregistret där patienter som behandlas med Adakveo registreras.

Enligt NICE tyder den kliniska effekten på att patienter som behandlas med Adakveo har färre VOC på ett år än om de har bästa stödjande vård. Det finns osäkerhet gällande kostnadseffektivitetsuppskattningarna eftersom vissa av de antaganden som görs i analysen inte återspeglar den kliniska evidensen. Detta gäller andelen patienter som står på hydroxyurea, antal vialer som används för varje patient samt antaganden i livskvalitetvikter.

European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) har gjort en utvärdering av den kliniska effekten för Adakveo baserat på fas II-studien SUSTAIN. EUnetHTA anser att studien visade att patienter som behandlades med Adakveo hade en minskning i antalet VOC jämfört med placebo. Det tog också längre tid för patienter som behandlades med Adakveo att få en första VOC jämfört med de patienter som behandlades med placebo.

I EUnetHTA-rapporten påtalas att resultaten från den kliniska studien har ifrågasatts av EMA. Dessa beräkningar visade ingen klinisk relevant skillnad i antalet VOC per år mellan de personer som behandlades med Adakveo eller placebo. Eftersom studien endast varade i ett år, saknas resultat för långsiktiga effekter, såsom död eller allvarliga komplikationer relaterade till sicklecellanemi. EUnetHTA-rapporten tar också upp att inga skillnader sågs i livskvalitetsmätningar mellan Adakveo och placebo.

## 6 Referenser

---

- [1] Socialstyrelsen, "Sicklecellanemi," (2017, 20211222). [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/sicklecellanemi/>.
- [2] O. S. Platt *et al.*, "Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death," *N Engl J Med*, vol. 330, no. 23, pp. 1639-44, Jun 9 1994, doi: 10.1056/NEJM199406093302303.
- [3] S. Lanzkron, C. P. Carroll, and C. Haywood, Jr., "Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005," *Public Health Rep*, vol. 128, no. 2, pp. 110-6, Mar-Apr 2013, doi: 10.1177/003335491312800206.
- [4] K. J. Wierenga, I. R. Hambleton, and N. A. Lewis, "Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study," *Lancet*, vol. 357, no. 9257, pp. 680-3, Mar 3 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)04132-5.
- [5] Socialstyrelsen. *Statistikdatabas för diagnoser*. [Online]. Available: [https://sdb.socialstyrelsen.se/if\\_par/val.aspx](https://sdb.socialstyrelsen.se/if_par/val.aspx)
- [6] S. Barnläkarföreningen, "Vårdprogram Sicklecellanemi," (2016, 20211222). [Online]. Available: <https://pho.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/20/2019/03/PM-VPH-SCA-161031.pdf>.
- [7] EMA, "CHMP assessment report: Adakveo," (2020, 20211222). [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- [8] K. I. Ataga *et al.*, "Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease," *N Engl J Med*, vol. 376, no. 5, pp. 429-439, Feb 2 2017, doi: 10.1056/NEJMoA1611770.
- [9] NICE, "Appraisal consultation document: Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease," (2021, 20211222). [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta743/documents/129>.
- [10] EUnetHTA, "Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies: Crizanlizumab for the prevention of recurrent vasoocclusive crises in sickle cell disease patients aged 16 years and older " (2020, 20211222). [Online]. Available: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/03/PTJA10-Crizanlizumab-Final-Assessment-Report-v1.0.pdf?x16454>.
- [11] B. M. Besser M, Brown S, Thompson M, "Increased VOC frequency associated with reduced HRQOL among patients with SCD," *EHA Library*, vol. Jun 15(267124), Abstract: PS1507, (2019, 20211222). [Online]. Available: <https://library.ehawe.org/eha/2019/24th/267124/miranda.bailey.increased.voc.frequency.associated.with.reduced.hrqol.among.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>.
- [12] D. Rowen, J. Brazier, and J. Roberts, "Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 7, p. 27, Mar 31 2009, doi: 10.1186/1477-7525-7-27.