TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Inaqovi (decitabin + cedazuridin)

Utvärderad indikation

Inaqovi är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Bifall

Dnr 3029/2024

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Inaqovi (decitabin+cedazuridin), Filmdragerad tablett 35 mg/100 mg, ATC-kod L01BC58
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med nyligen diagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika
Företagets prognostiserade försäljning	Förväntat antal patienter lämpliga för Inaqovi uppskattas till [---]. Förväntad försäljning [----] (AUP).
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2025-02-22

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	**Styrka**	**Förp.stl.**	**AIP (SEK)**	**AUP (SEK)**
Inaqovi	35mg/100mg	5 tabletter	28 748,05	29 515,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Pernemalm (medicinsk utredare), Helene Plank (medicinsk utredare), Oskar Hellquist (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (senior jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Martin Höglund, docent/överläkare, Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV:s hälsoekonomiska bedömning i ärendet baseras på en kostnadsjämförelse. Eftersom analysen består av en kostnadsjämförelse har tillståndets svårighetsgrad ingen avgörande betydelse för bedömningen och TLV har därför inte tagit ställning till hälsotillståndets svårighetsgrad.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att azacitidin är det relevanta jämförelsealternativet. Azacitidin har tidigare bedömts som kostnadseffektivt (dnr 2092/2021) av TLV och är rekommenderat för den aktuella indikationen i det nationella vårdprogrammet för AML.
Relativ effekt och säkerhet	TLV utgår från jämförbar effekt. Baserat på studien ASCERTAIN, samt EMAs beslut som redovisas i befintligt underlag, antar TLV att den observerade relativa effekten och säkerhetsprofilen mellan Inaqovi (decitabin + cedazuridin) administrerad i tablettform och intravenöst administrerat decitabin är jämförbar. I brist på direkta jämförelser mellan decitabin och azacitidin har företaget utgått från tre indirekta jämförelser (nätverksmetaanalyser) mellan decitabin och azacitidin. Trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser, utgår TLV från, baserat på befintligt underlag, att decitabin har en jämförbar effekt med azacitidin vid behandling av patienter med nyligen diagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Både företagets och TLV:s hälsoekonomiska analyser utgår från kostnadsjämförelser.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna är administreringskostnaderna för jämförelsealternativet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaderna för Inaqovi understiger kostnaderna för jämförelsealternativet med cirka 10 000 kronor.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m (förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset. Ansökan föreslås därför bifallas.

Innehåll

1 Företagets ansökan 1

2 Akut myeloisk leukemi (AML) 1

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet 1

3 Läkemedlet 1

3.1 Indikation 1
3.2 Verkningsmekanism 1
3.3 Dosering/administrering 2

4 Aktuella behandlingsrekommendationer 2

5 Jämförelsealternativ 3

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 4

6.1 Kliniska studier 4
6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen 7

7 Hälsoekonomi 13

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 13
7.2 Kostnader 13
7.2.1 Dosering 13
7.2.2 Kostnader för läkemedlet 13
7.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjanden 14

8 Resultat av hälsoekonomisk analys 15

8.1 Företagets kostnadsjämförelse 15
8.1.1 Antaganden i företagets kostnadsjämförelse 15
8.1.2 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse 15
8.2 TLV:s kostnadsjämförelse 15
8.2.1 Antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse 15
8.2.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse 16
8.3 Samlad bedömning av resultaten 16

9 Regler och praxis 17

9.1 Den etiska plattformen 17
9.2 Författningstext m.m. 17

10 Referenser 18

Bilagor 20
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 20

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om generell subvention.

2 Akut myeloisk leukemi (AML)

Akut myeloisk leukemi (AML) är ett samlingsnamn för sjukdomar som utgår från förstadier av blodbildande myeloida celler (granulocyter, röda blodkroppar och/eller trombocyter). AML drabbar främst benmärgen och leder oftast till en kraftig hämning av den normala blodbildningen. Omogna myeloida celler, så kallade blaster, kan ofta påvisas i blodet hos patienter [1].

I Sverige diagnostiseras varje år cirka 400 vuxna personer med AML. AML förekommer i alla åldrar, men incidensen ökar med stigande ålder och medianåldern vid diagnos är 72 år [2]. I högre ålder löper män större risk än kvinnor att drabbas av sjukdomen. AML är resultatet av förvärvade genetiska förändringar i blodbildande stamceller eller tidiga förstadier vid bildandet av leukocyter. Dessa förändringar drabbar typiskt gener som styr cellutveckling, överlevnad och tillväxt och sannolikt krävs mer än en skada för att leukemi skall uppstå [1]. Orsaken till AML är i de flesta fall okänd, men cirka var fjärde patient har tidigare diagnostiserats med en annan hematologisk sjukdom, vanligen myelodysplatiskt syndrom (MDS) eller myeloproliferativ sjukdom (MPN). Andra kända riskfaktorer är tidigare behandling med cytostatika, exponering för höga doser joniserande stålning samt behandling med vissa radioaktiva isotoper [2]. AML har obehandlat ett snabbt förlopp. Obehandlad sjukdom leder till döden inom några veckor eller månader. Hos patienter som fått kurativt syftande behandling är 5-årsöverlevnaden 50–60 procent hos patienter under 50 år, 20–40 procent i åldern 50–70 år och mindre än 10 procent hos de som är äldre än 70 år vid diagnos [2].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s hälsoekonomiska bedömning i ärendet baseras på en kostnadsjämförelse. Eftersom analysen består av en kostnadsjämförelse har tillståndets svårighetsgrad ingen avgörande betydelse för bedömningen och TLV har därför inte tagit ställning till hälsotillståndets svårighetsgrad.

3 Läkemedlet

Inaqovi innehåller de aktiva substanserna decitabin och cedazuridin. Inaqovi fick marknadsgodkännande från Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 15 september 2023 [3] [4].

3.1 Indikation

Inaqovi är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med nyligen diagnosticerad akut myeloisk leukemi (AML) vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika.

3.2 Verkningsmekanism

De två aktiva substanserna i Inaqovi, decitabin och cedazuridin, verkar på olika sätt. Decitabin är analog (jämförbar) med cytidin, en grundläggande komponent i cellernas DNA (genetiskt material). I kroppen införlivas decitabin i DNA:et, där det blockerar aktiviteten hos DNA-metyltransferaserna (DNMT). Detta är en typ av enzymer (proteiner) som främjar utvecklingen och progressionen av cancer. Genom att blockera DNMT bromsar decitabin tumörcellernas förökning och orsakar deras död. Cedazuridin blockerar verkan av ett enzym som bryter ner

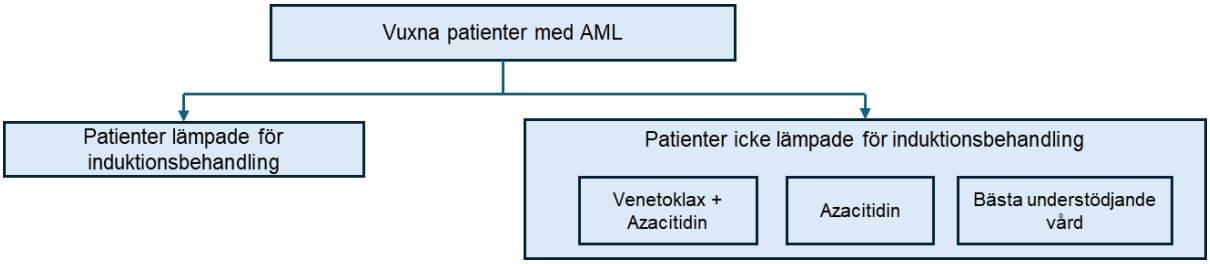
decitabin i tarmarna och levern. Detta förhindrar att decitabin bryts ner för tidigt när det ges genom munnen [3] [4].

3.3 Dosering/administrering

Varje filmdragerad tablett innehåller 35 mg decitabin och 100 mg cedazuridin [4]. Den rekommenderade dosen av Inaqovi är 1 tablett en gång om dagen på dag 1–5 i varje 28-dagarscykel. Cyklerna ska upprepas med 28 dagars mellanrum. Behandlingen ska fortsätta i minst 4 cykler, tills sjukdomen progrederar eller tills toxiciteten blir oacceptabel. Fullständigt eller partiellt behandlingssvar kan dröja längre än 4 cykler.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Den senaste och nu aktuella versionen av det nationella vårdprogrammet för AML fastställdes av Regionala cancer-centrum (RCC) i samverkan i december 2023. Vårdprogrammet gäller för alla vuxna patienter med AML. Delar av texten nedan är hämtat från vårdprogrammet och beskriver behandlingsrekommendationerna för patienter med nyligen diagnostiserad AML [2] (figur 1).



Figur 1 Schematisk översikt över de relevanta behandlingsrekommendationerna i behandlingstrappan för AML enligt det nationella vårdprogrammet.

Hos majoriteten av AML-patienterna upp till 75 års ålder bör man överväga remissionssyftande behandling[1] med intensiv cytostatikabehandling och efterföljande stamcellstransplantation. Intensiv cytostatikabehandling vid primärbehandlingen utgörs av induktions- och konsolideringsbehandling (SIC) med daunorubicin och cytarabin enligt protokoll baserade på kurer. Resultat från studier visar att konsolideringsbehandling med allogen stamcellstransplantation (allo-SCT)[2] från matchade donatorer (syskon såväl som obesläktade) med all sannolikhet förbättrar den sjukdomsfria och totala överlevnaden hos yngre patienter med AML, framför allt vid högrisksjukdom. För äldre patienter med högriskgenetik, som inte uppnår fullständig remission (CR)/nära CR på en induktionskur med kombinationscytostatika, bör man i regel övergå till palliativ alternativt hypometylerande behandling (HMA), med eller utan venetoklax. Hypometylerande behandling med azacitidin, med eller utan venetoklax, kan övervägas som fortsatt behandling efter inledande induktionsbehandling om patienten inte bedöms tåla ytterligare intensiv cytostatikaterapi.

Hypometylerande behandling med azacitidin, med eller utan venetoklax, är ett alternativ för patienter ej aktuella för induktionsbehandling. Äldre patienter med samsjuklighet och högriskcytogenetik, eller leukemi sekundär till annan hematologisk sjukdom, bör i första hand erbjudas sådan behandling. Enligt TLVs kliniska expert bör patienter i första hand erbjudas kombinationsbehandling med azacitidin och venetoklax. Patienter som inte är lämpade för kombinationsbehandling erbjuds i första hand monoterapi med azacitidin och i andra hand bästa understödjande vård (BSC).

[1] Behandling som syftar till att helt eliminera cancern så att inga cancerceller kan detekteras efter behandling
[2] Vid allogen stamcellstransplantation används blodstamceller från annan givare för att ersätta den sjuka eller skadade benmärgen

Enligt vårdprogrammet har hypometylerande behandling med decitabin ibland använts i den relativt sällsynta situationen där patienten inte tolererat azacitidin på grund av icke-hematologisk toxicitet. Då decitabin inte har utvärderats av nationella rådet för nya terapier (NT-rådet) ges ingen rekommendation rörande decitabins användning vid AML i aktuellt vårdprogram.

5 Jämförelsealternativ

Jämförelsealternativet till Inaqovi är enligt företaget behandling med azacitidin. Företaget motiverar sitt val av jämförelsealternativ baserat på det nationella vårdprogrammet i vilket azacitidin är den monoterapi som förordas för patienter som inte är lämpliga för behandling med intensiv kemoterapi. Vidare motiverar företaget sitt val med att Inaqovi innehåller decitabin, vilket i likhet med azacitidin är hypometylerande agent (HMA), och därmed har liknande verkningsmekanism som azacitidin.

TLV:s diskussion

Azacitidin ingår i dagsläget inte i läkemedelsförmånerna. Utifrån TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör, vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet, det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Ett jämförelsealternativ kan, i enlighet med TLV:s allmänna råd, och i likhet med vad som gäller för azacitidin, utgöras av läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna. TLV har i tidigare ärenden använt sig av relevanta jämförelsealternativ som inte ingår i förmånerna se t.ex. Venclyxto (dnr 2092/2021) och Otazem (dnr 1561/2018). Enligt den konsekvensutredning som föregick utarbetandet av TLV:s allmänna råd bör det dock, vid en jämförelse med läkemedel utanför förmånerna, inte finnas anledning att anta att läkemedlet inte är kostnadseffektivt (s. 55 f.)4. Azacitidin har i en tidigare utredning av Venclyxto av TLV bedömts som ett kostnadseffektivt jämförelsealternativ (dnr 2092/2021) och är rekommenderat för den aktuella indikationen i det nationella vårdprogrammet för AML. Enligt vårdprogrammet bör patienter som inte är lämpade för SIC behandlas med azacitidin med eller utan venetoklax. Enligt TLV:s expert får patienter i första hand kombinationsbehandling med azacitidin och venetoklax, och i andra hand monoterapi med azacitidin. Experten bedömer inte att Inaqovi kommer att ersätta kombinationsbehandlingen, utan vara aktuellt för de patienter som i nuläget behandlas med azacitidin som monoterapi. Enligt vårdprogrammet har hypometylerande behandling med decitabin ibland använts i den relativt sällsynta situationen där patienten inte tolererat azacitidin på grund av icke-hematologisk toxicitet. Enligt TLV:s expert har den begränsade användningen av decitabin i Sverige dels att göra med terapitradition, och dels att det inte utvärderats av TLV. Då decitabin administreras intravenöst och azacitidin subkutant innebär administrationen i sig en ökad kostnad vilket medför att kostnaden för användning av decitabin är högre än den för azacitidin. TLVs bedömning är därmed att azacitidin är det relevanta jämförelsealternativet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att azacitidin är det relevanta jämförelsealternativet. Azacitidin har tidigare bedömts som kostnadseffektivt (dnr 2092/2021) och är rekommenderat för den aktuella indikationen i det nationella vårdprogrammet för AML.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännande av Inaqovi baseras främst på fas III-studien ASCERTAIN [5] [6] som syftade till att visa farmakokinetisk ekvivalens mellan Inaqovi (oral decitabin och cedazuridin (35 mg respektive 100 mg)) och intravenöst (IV) administrerat decitabin (20 mg/m^2). Båda behandlingarna administrerades dagligen i fem på varandra följande dagar i början av varje 28-dagars behandlingscykel. För en sammanfattning av ASCERTAIN-studien se tabell 1, samt figur 2.

Tabell 1 Sammanfattning av ASCERTAIN-studien

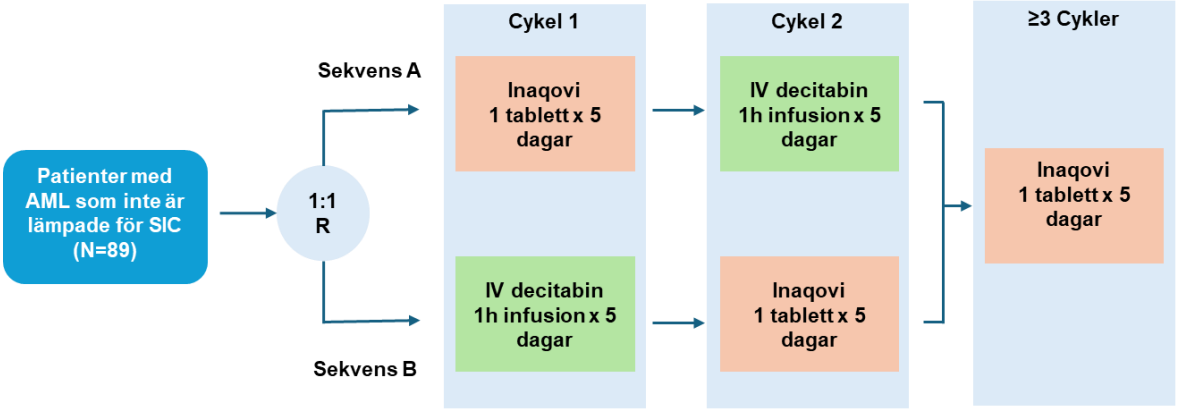
Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ASCERTAIN [5] [6] NCT03306264	Fas III, multicenter, randomiserad, oblindad, 2-cykel, 2-sekvens crossover-studie (figur 2) Inaqovi (35 mg decitabin och 100 mg cedazuridin per oralt) en gång om dagen under 5 dagar i en 28-dags cykel Primärt farmakokinetiskt utfallsmått: ackumulerad 5-dagars exponering för decitabin, (5-dagars AUC_{0-24}[1] ratio[2]). Fördefinierat utfallsmått 80-125%	Intravenöst (IV) decitabin (20 mg/m^2 administrerad som en 1-timmes IV en gång om dagen) under 5 dagar i en 28-dagars cykel	Vuxna patienter med AML som inte är kandidater för induktionsbehandling med cytostatika (N=89) • Andel blast celler ≥20% • ECOG* PS 0-1 • Adekvat njur- och leverfunktion • Ingen större operation inom 20 dagar	Primärt utfallsmått: 5-dagars AUC_{0-24}[#] ratio[¤] 99,64 (90% KI 91,23-108,80%).

[#]AUC_{0-24}: Area under kurvan från tidpunkt noll till 24 timmar efter dos
[¤] Oral:IV geometric least squares mean (LSM)
* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Metod

ASCERTAIN är en fas III, multicenter, randomiserad, oblindad, crossover-studie som jämförde oral decitabin och cedazuridin med intravenös (IV) decitabin som behandling för vuxna patienter med AML, MDS eller kronisk myelomonocytleukemi (KMML) [5]. Nedan presenteras endast resultat från inkluderade AML-patienter, då det är den patientgrupp som är relevant för ansökan [6].

I studien ASCERTAIN randomiserades patienter med AML som inte var lämpade för induktionsbehandling till två grupper (sekvens A och sekvens B). I sekvens A gavs Inaqovi (oral decitabin och cedazuridin (35 mg respektive 100 mg)) i den första behandlingscykeln under fem dagar, följt av IV decitabin (20 mg/m^2) via 1-timmes infusion i fem dagar i den andra behandlingscykeln. I sekvens B gavs patienterna i stället IV decitabin (20 mg/m^2) via 1-timmes infusion i fem dagar i cykel 1, följt av Inaqovi (oral decitabin och cedazuridin (35 mg respektive 100 mg)) i cykel 2. Efter avslutande av de första två behandlingscyklerna fortsatte samtliga patienterna att få behandling med oral decitabin och cedazuridin tills sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet, behandlingsavbrott av andra skäl eller tillbakadragande från studien. Totalt randomiserades 89 patienter 1:1 till sekvens A eller sekvens B, varav 87 mottog behandling (sekvens A n=41, sekvens B n=45, samt 1 patient som mottog Inaqovi från cykel 1 till 4 och IV decitabin i cykel 5) figur 2.



Figur 2. Schematisk översikt av studien ASCERTAIN. Totalt randomiserades 89 patienter, varav 87 fick minst 1 behandling (41 sekvens A och 45 sekvens B, samt 1 patient som mottog Inaqovi från cykel 1 till 4 och IV decitabin i cykel 5) Varje behandlingscykel var 28 dagar.

Det primära effektmåttet för studien var den totala AUC-exponeringen[3] av decitabin efter behandling med Inaqovi jämfört med IV decitabin över en 5-dagars cykel. De två behandlingarna ansågs vara ekvivalenta om det tvåsidiga konfidensintervallet (KI 90%) för förhållandet mellan exponeringen av 5-dagars decitabin AUC_{0-24}[4] låg inom intervallet 0,80 – 1,25. Farmakokinetiska och farmakodynamiska effektmått bedömdes endast under de första två cyklerna.

Sekundära effektmått inkluderade bland annat säkerhet (bedömd genom patientrapporterade och prövarbedömda biverkningar (AEs)), kliniskt svar (total responsfrekvens (ORR), fullständig respons (CR), partiell respons (PR)), oberoende av röda blodkropps- (RBC) eller trombocyttransfusion och total överlevnad (OS).

Resultat

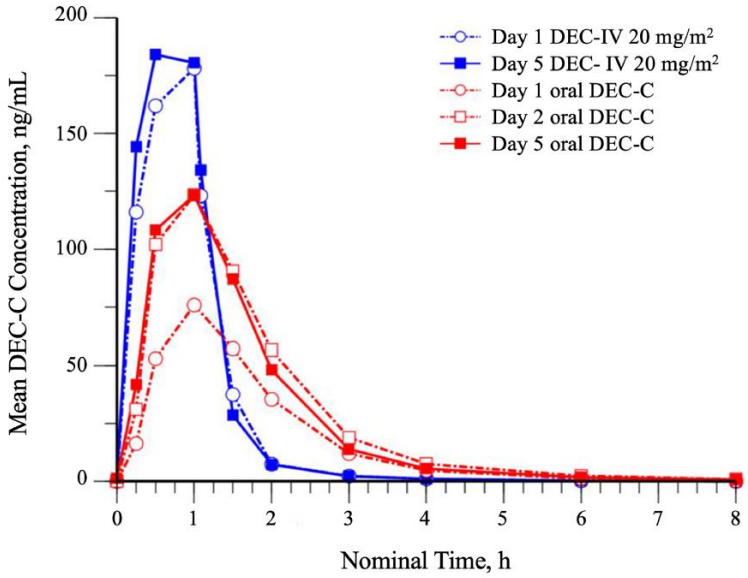
Totalt randomiserades 89 patienter med AML till sekvens A eller B och av dem fick 87 behandling. Totalt fick 72 av 87 patienter med AML både oral Inaqovi och IV decitabin, 8 fick endast oral Inaqovi och 7 fick endast IV decitabin. Vid den slutliga databrytpunkten var medianantal cykler som mottogs 6,0 cykler (intervall: 1–31) och median total behandlingstid var 4,8 månader (intervall: 0,1–27,8). Effekt- och säkerhetsmått beräknades med hjälp av all data fram till slutdatum den 25 maj 2023. Median uppföljningstid för AML-patienter var 23,6 månader (95 % KI: 20,5–24,5 månader).

Patientkaraktäristika
Medianåldern var 77,0 år (intervall = 61 till 89 år) i Sekvens A och 78,0 år (intervall = 61 till 92 år) i Sekvens B. I båda grupperna var majoriteten av patienterna män (61,0% respektive 60,0%) och hade en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestationsstatus på 1 (58,5% respektive 60,0%). Sekvens A hade en högre förekomst av patienter med hög och intermediär cytogenetisk riskprofil jämfört med Sekvens B (39,0% och 58,5% mot 37,8% och 46,7%). Vikten hos försöksdeltagarna varierade från 46,2 kg till 117,0 kg.

Primärt effektmått
Inaqovi uppnådde 5-dagars AUC_{0-24} decitabin exponeringar som var ekvivalenta med IV decitabin, och därmed uppfyllde ASCERTAIN-studien sitt primära mål. I den primära analysen var

[3] Beräknad som förhållandet mellan behandlingens minsta kvadratmedelvärde (LSM) för decitabin och cedazuridin relativt till IV decitabin
[4] AUC från tid noll till 24 timmar efter dos

5-dagars AUC_{0-24} ration[5] 99,64 (90% KI: 91,23, 108,8%), vilket innebär att det 90 procentiga konfidensintervallet låg inom det förutbestämda intervallet 80–125 procent (figur 3).



Figur 3. Genomsnittlig plasmakoncentration för intravenös decitabin (DEC-IV) och oral decitabin/cedazuridin (DEC-C) på dagarna 1, 2 (endast oral) och 5; linjär skala. Figuren är tagen från [6].

Sekundära effektmått

Av de patienter som fick minst en dos Inaqovi (n=80) uppnåddes komplett respons hos 23,8 procent (19/80) av patienterna och klinisk respons (CR + CRi[6] + partiell respons) observerades hos 35,0 procent (28/80). I hela patientpopulationen (n=87) var mediantid till CR 3,0 månader (intervall 1,8–7,4) och median varaktighet av CR 6,9 månader. Mediantid till första respons var 2,9 månader (intervall 1,9–6,5); mediantid till bästa respons var 3,5 månader (intervall 1,9–7,5). Totalt blev 38 procent (14/37) av patienterna som var beroende av RBC-transfusion vid baslinjen oberoende av RBC-transfusion i 8 veckor och 24 procent (9/37) i 16 veckor. Mer än en tredjedel av patienterna som var beroende av trombocyttransfusion vid baslinjen (36% [5/14]) uppnådde trombocyttransfusionsoberoende i 8 veckor och 29 procent (4/14) i 16 veckor. Median eventfri överlevnad var 5,9 månader (95% KI 3,8,-8,5), median progressionsfri överlevnad var 6,1 månader (95% KI 4,8,-8,7) och median OS var 8,9 månader (95% KI 6-13,1).

Biverkningar

Totalt rapporterade 86 av 87 behandlade patienter ≥1 biverkning under studien. Biverkningar under de första två behandlingscyklerna inträffade i liknande frekvenser med IV (91%) och peroral (90%) behandling. De vanligaste biverkningarna var cytopenier (anemi, trombocytopeni och neutropeni), febril neutropeni, lunginflammation och feber. Mer än hälften av patienterna hade en biverkning av grad ≥3 i svårighetsgrad. De vanligaste biverkningarna av grad ≥3 var cytopenier (trombocytopeni, anemi och neutropeni), febril neutropeni och lunginflammation. Även om säkerhetsdata för Inaqovi är begränsade och förknippade med hög osäkerhet identifierades inga nya biverkningar förknippade med cedazuridin eller med att decitabin ges i tablettform. Vidare konstaterar EMA att biverkningarna av Inaqovi liknar dem som orsakas av beredningar av decitabin som ges genom infusion. I EMAs utvärderingsrapport framgår det att en säkerhetsbedömning fortfarande är nödvändig för att identifiera potentiella

[5] Oral:IV geometric least squares mean (LSM)
[6] Fullständig remission med ofullständig återhämtning av blodvärden

ytterligare eller olika toxiciteter på grund av oral administrering av decitabin, såsom lokal toxicitet i matsmältningssystemet, samt potentiell ytterligare toxicitet från cedazuridin.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Indirekta jämförelser

Enligt företaget saknas direkta randomiserade kliniska studier (RCT) mellan decitabin och azacitidin. För att identifiera relevanta publicerade indirekta jämförelser, har företaget gjort en systematisk litteraturöversikt (tabell 2). Baserat på den systematiska litteraturöversikten består det kliniska underlaget i aktuell subventionsansökan av tre publicerade indirekta behandlingsjämförelser (ITC) mellan decitabin och azacitidin. Företaget har även gjort riktade sökningar för att identifiera eventuella ytterligare fas III studier som inte inkluderats i de publicerade indirekta jämförelserna, utan att kunna lokalisera några ytterligare RCTs och bedömer därför att det inte finns skäl till att göra en ny indirekt jämförelse.

Tabell 2 PICOS för den systematiska litteraturöversikten

	Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
Population	• Vuxna patienter med AML vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika	• Patienter utan AML • Patienter med AML som fått induktionsbehandling
Intervention	• Decitabin	•Studier som inte inkluderar decitabin
Komparator	• Azacitidin	• Studier som inte inkluderar azacitidin, ytterligare jämförelsealternativ tillåts
Effektmått	• Studier som rapporterar relevanta kliniska effektmått inklusive OS, PFS, CR+Cri, säkerhet och PROs	• Studier som inte rapporterar relevanta effektmått
Studietyp	• Direkta randomiserade kliniska studier •Indirekta jämförelser	• Studier som inkluderar naiva jämförelser

OS: total överlevnad, PFS: progressionsfri överlevnad, CR+Cri: Fullständig remission med ofullständig återhämtning av blodvärden, PRO: patientrapporterade utfallsmått

Resultat
Totalt identifierade företaget tre relevanta nätverksmetaanalyser (NMAs) i den systematiska litteraturöversikten (Wen [7], Ma [8], Liu [9]). En sammanfattning av resultaten från nätverksmetaanalyserna presenteras nedan (tabell 3).

Tabell 3 Sammanfattning av nätverksmetaanalyserna som identifierats genom den systematiska litteraturöversikten. Resultaten som visas är för AML-populationen i respektive studie.

NMA/titel	Inkluderade studier	Behandlingar	Resultat i AML populationen (DEC vs AZA)
Wen et al., 2020 "Indirect comparison of azacitidin and decitabin for the therapy of elderly patients with AML: a systematic review and NMA"	• AZA-001 (Fenaux et al. 2010; NCT00071799) • AZA-AML-001 (Dombret et al. 2015; NCT01074047) • DACO-016 (Kantarjian et al. 2012; NCT00260832)	• Azacitidin (AZA) • Decitabin (DEC) • Conventional care regimens (CCR)	• Mortalitetsrisk: 1,20 (95% KI 1,11-1,30) • CR: 0,60 (95% KI 0,43-0,85) • OS: n.s
Liu et al., 2021	• FLUGAZA (Vives Polo et al. 2021; NCT02319135)	• Azacitidin (AZA) • Decitabin (DEC)	• OS 1,0 (95% KI 0,79-1,4) • CR 2,80 (95% KI 0,82-9,69)

"Comparison of azacitidin and decitabin in MDS and AML: An NMA"	• AZA-AML-001 (Dombret et al. 2015; NCT01074047) • DACO-016 (Kantarjian et al. 2012; NCT00260832)	• CCR	• ORR 2,05 (95% KI 0,62-6,66)
Ma & Ge, 2021 "Comparison between decitabin and azacitidin for patients with AML and higher-risk MDS: A systematic review and NMA"	• AZA-AML-001 (Dombret et al. 2015; NCT01074047) • DACO-016 (Kantarjian et al. 2012; NCT00260832) • AZA-001 (Fenaux et al. 2010; NCT00071799) • AZA-AML-001 (Seymour et al. 2017; NCT01074047)	• Azacitidin (AZA) • Decitabin (DEC) • CCR	• CR 2,28 (95% KI 1,12-4,65)

NMA: Nätverksmetaanalys, CR: fullständig respons, OS total överlevnad, ORR total svarsfrekvens, KI konfidensintervall, n.s Icke-signifikant

En översikt av patientpopulationerna i de RCTs som är inkluderade i nätverksmetaanalyserna finns i tabell 4.

Tabell 4 Patientkaraktäristika i de RCTs som ingår i nätverksmetaanalyserna av Wen, Ma och Liu.

Studie	**AZA-AML-001**		**AZA-001**		**FLUGAZA**		**DACO-016**	
	AZA n=241	**CCR n=247**	**AZA n=55**	**CCR n=58**	**AZA n=142**	**CCR n=141**	**DEC n=242**	**CCR n=243**
Ålder (år)								
Median (min-max)	75 (64–91)	75 (65–89)	70 (52–80)	70 (50–83)	74 (65–90)	76 (65–88)	73 (64–89)	73 (64–91)
Kön, n (%)								
Man	139 (57,7)	149 (60,3)	37 (67,3)	41 (70,7)	85 (60,0)	79 (56,0)	137 (56,6)	151 (62,1)
AML typ, n (%)								
De novo	-	-	-	-	112 (79,0)	108 (77,0)	155 (64,0)	157 (64,6)
Sekundär	-	-	-	-	-	-	87 (36,0)	84 (34,6)
AML-MRC	75 (31,1)	83 (33,6)	-	-	22 (15,0)	21 (15,0)	-	-
AML-t	8 (3,3)	12 (4,9)	-	-	8 (6,0)	12 (8,0)	-	-
AML-g	5 (2,1)	9 (3,6)	-	-	-	-	-	-
Cytogenetisk riskgrupp, n (%)								
Intermediär	155 (64,3)	160 (64,5)	38 (69,1)	43 (74,1)	-	-	152 (63,1)	154 (63,6)
Normal	-	-	19 (34,5)	33 (56,9)	-	-	-	-
Hög risk	85 (35,3)	85 (34,4)	14 (25,5)	13 (22,4)	-	-	87 (36,1)	87 (36,0)
ECOG PS								
0–1	186 (77,2)	189 (76,8)	51 (92,7)	56 (96,5)	105 (75,0)	114 (81,0)	184 (76,0)	183 (75,3)
2	55 (22,8)	58 (23,2)	4 (7,3)	0 (0,0)	-	-	58 (24,0)	60 (24,7)
WBC, 109 /L								
Median (min-max)	31 (0,0–33,0)	2,3 (0,0–90,0)	-	-	4,5 (0,6–235,5)	7,9 (0,8–203,4)	3,1 (0,3–127,0)	3,7 (0,5–80,9)
BM blaster, %								
Median (min-max)	70,0 (2,0–100,0)	72,0 (2,0–100,0)	23,0 (20,0–34,0)	23,1 (13,0–68,9)	52,0 (10,0–99,0)	50,0 (2,0–99,0)	-	-

AZA: azacitidin, DEC: decitabin, CCR: Conventional care regime/standardbehandling, WBC: vita blodkroppar, BM blaster: benmärgsblaster

Resultaten i de indirekta jämförelserna visar på stora skillnader sinsemellan. I Wen et al redovisas signifikant högre mortalitetsrisk för decitabin (1,20 (95% KI 1,11-1,30)), medan ingen signifikant ökning i mortalitet identifieras i Ma et al eller Liu et al. (OS 1,0 (95% KI 0,79-1,4)). I Ma et al och Liu et al redovisas bättre komplett respons i decitabin-gruppen (2,28 (95% KI 1,12-4,65) respektive 2,80 (95% KI 0,82-9,69) medan Wen et al visar på bättre respons i azacitidin gruppen (CR: 0,60 (95% KI 0,43-0,85)). Samtliga inkluderade NMAs framhåller dock i sina slutsatser att de inte kan hävda effektfördel för azacitidin eller decitabin, på grund av de stora osäkerheterna i analyserna.

Företaget har analyserat graden av heterogenitet och möjliga källor till bias i de identifierande närverksmetaanalyserna, och redovisar följande källor till osäkerhet:
- Wen et al., 2020: Medianålder och kön var homogena över de tre inkluderade studierna, men cytogenetisk riskgrupp, ECOG-prestationsstatus och benmärgsblaster varierade. Trots denna heterogenitet diskuterades inte om dessa egenskaper sannolikt är behandlingspåverkande faktorer.
- Liu et al., 2021: Få baslinjeegenskaper presenterades, vilket innebar att heterogenitet inte kunde bedömas och det fanns ingen diskussion om potentiella patientegenskaper som behandlingspåverkande faktorer. Medianåldern var dock homogen över de tre studierna, men median behandlingstid varierade.
- Ma & Ge, 2021: Medianåldern var homogen över de fyra studierna, men ECOG-prestationsstatus och karyotyp riskstatus varierade. Trots denna heterogenitet diskuterades inte om dessa egenskaper sannolikt är behandlingspåverkande faktorer.

Företaget anger följande svagheter i studierna som de mest betydelsefulla för resultaten:
- Det fanns heterogenitet i definitionen av CCR mellan de olika studierna som ingick i varje ITC, och i flera studier fick en andel av patienterna i CCR-armen SIC.
- Det fanns viss heterogenitet i patienternas baslinjekarakteristika mellan studierna som ingick i ITC:erna. Eftersom alla ITC:er använde en NMA-ansats har skillnaderna inte beaktats i någon ITC och det fanns ingen diskussion om huruvida dessa karakteristika sannolikt är behandlingspåverkande faktorer.
- Ingen enskild NMA innehåller alla relevanta RCT:er i nätverket, och Ma & Ge, 2021 verkar ha inkluderat två populationer från samma studie i NMA-analysen (AZA-AML-001).

Utifrån analysen av de tre NMA-analyserna är företagets bedömning att nätverksmetaanalyserna inte kan fastställa någon skillnad i effekt mellan azacitidin och decitabin. Baserat på detta hävdar företaget att azacitidin och decitabin har jämförbar effekt hos vuxna patienter med nyligen diagnostiserad AML vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika.

Direkta jämförelser
Utöver de indirekta jämförelserna hänvisar företaget till två real world data (RWD)-studier [10] [11] som retrospektivt undersökt effekten av azacitidin och decitabin i patienter med AML baserat på registerdata från rutinvården. I det nationella vårdprogrammet som företaget hänvisar till refereras indirekt till ytterligare en RWD-studie [12]. Vidare hänvisar företaget även till en post hoc analys av kontrollarmen i fas III studien ASTRAL-1 [13]. En sammanfattning av resultaten från de direkta jämförelserna presenteras i tabell 5.

Tabell 5. Översikt över direkt jämförande studier mellan azacitidin och decitabin i AML.

Studie	Studie-typ	Inklusionskriterier	Antal patienter	Utfall
Maurillo et al. 2023 [10]	RWD	Patienter med AML enligt WHO-klassificeringen behandlade med azacitidin eller decitabin, ålder ≥ 60 år, ECOG PS 0–3, adekvat hjärt-, njur- och leverfunktion,	DEC: 186 AZA: 139 136 patientpar baserat på benägenhetspoäng	OS DEC: 12,0 (95% KI 7,1–16,5) OS AZA: 11,3 (95% KI 9,5–13,8)

		samt frånvaro av okontrollerade infektioner. Data insamlad från patienter behandlade mellan februari 2005 och juli 2018 från 15 italienska hematologiska centra	(propensity-score) matchning	DFS DEC: 11,9 (95% KI 9,08–21,2) DFS AZA: 9,2 (95% KI 7,93–16,3)
Labrador et al 2022 [11]	RWD	Patienter med en AML-diagnos enligt WHO klassificeringen, och som behandlades initialt med HMA. Data insamlad från spanska och portugisiska centra från patienter behandlade mellan 2006 och 2019.	DEC:139 AZA: 487	OS DEC: 8,8 (95% KI 6,7–11,0) OS AZA: 10,4 (95% KI 9,2–11,7) EFS DEC: 5,3 (95% KI 4,2–6,4) EFS AZA: 4,9 (4,1–5,6)
Zeidan et al 2020 [12]	RWD	Patienter (66-99år) med nyupptäckt AML diagnos som initierat azacitidin eller decitabin monoterapi senast 6 månader efter diagnos. Data insamlat från SEER-Medicare systemet i USA för patienter behandlade mellan 2005-2015.	DEC: 1109 AZA: 1154	OS DEC: 8,2 (95% KI 7,6- 8,9) OS AZA: 7,1 (95% KI 6,7- 7,6)
Zeidan et al [13]	Prospektiv post hoc analys av ASTRAL-1	ASTRAL-1 är en fas III studie med AML patienter som inte var lämpade för induktionsbehandling. Läkare förvalde en standardbehandling (TC); antingen AZA, DEC eller lågdos cytarabin, varefter patienterna slumpmässigt (1:1) tilldelades antingen guadecitabin eller den förvalda TC. Post-hoc studien analyserar patienterna som fick azacitidin eller decitabin i jämförelsearmen	DEC: 167 AZA: 171	OS DEC: 8,2 OS AZA 8,7

RWD: Real world data, DEC: decitabin, AZA: azacitidin, OS: total överlevnad, EFS: eventfri överlevnad, KI: konfidensintervall

Vårdprogram

I det svenska nationella vårdprogrammet för AML lyfts att decitabin inte har värderats med avseende på kostnadseffektivitet av TLV/NT-rådet, och därmed inte används i klinisk praxis i Sverige. Nedan text är tagen i sin helhet från vårdprogrammet [2]:

”Decitabin är ett hypometylerande läkemedel som vad gäller verkningsmekanism liknar azacitidin. Indirekta jämförelser talar för att preparaten är effektmässigt väsentligen likvärdiga vid AML [13] [12]. Decitabin har ibland använts i den relativt sällsynta situationen där patienten inte tolererar azacitidin pga. icke-hematologisk toxicitet. Eftersom decitabin ännu inte har värderats av NT-rådet kan vi dock inte, inom ramen för detta vårdprogram, ge några rekommendationer rörande läkemedlets användning vid AML”

Företaget lyfter också att i de europeiska rekommendationerna publicerade av European society for medical oncology (ESMO) görs ingen skillnad mellan azacitidin och decitabin för nydiagnostiserade AML patienter som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi [14].

TLV:s diskussion

Företaget har analyserat effekten och säkerheten av Inaqovi jämfört med azacitidin genom en indirekt jämförelse av intravenöst administrerat decitabin och azacitidin. Företaget uppger

att Inaqovi i monoterapi har jämförbar effekt med IV decitabin och vidare att IV decitabin har jämförbar effekt med subkutant administrerat azacitidin. Företaget motiverar antagandet om jämförbar effekt med resultaten från ASCERTAIN-studien i kombination med tre publicerade NMAs (Wen [5], Ma [6], Liu [7]). Enligt företaget visar de indirekta analyserna på att det inte finns något stöd för en effektfördel för någon av de två hypometylerande agenterna.

ASCERTAIN uppnådde sitt primära syfte genom att visa ekvivalenta nivåer av decitabin i blodet vid oral administration av decitabin+ cedazuridin som vid intravenös administration av decitabin. Baserat på ASCERTAIN-studien har EMA bedömt att Inaqovi i tablettform har visats uppnå samma nivåer av decitabin i kroppen som beredningar av decitabin som ges genom infusion. Även om säkerhets- och responsdata för Inaqovi är begränsade och förknippade med hög osäkerhet identifierades inga nya biverkningar förknippade med cedazuridin eller med att decitabin ges i tablettform. I EMAs utvärderingsrapport framgår att en säkerhetsbedömning fortfarande är nödvändig för att identifiera potentiella ytterligare eller olika toxiciteter på grund av oral administrering av decitabin. Decitabin och cedazuridin visade även på liknande klinisk effekt som IV decitabin vad gäller total responsfrekvens, komplett respons och andel patienter som uppnådde transfusionsoberoende. Vidare skriver EMA [3] att Inaqovi förväntas därför ha samma effekt som decitabin vid behandling av vuxna med AML.

Baserat på ASCERTAIN-studien och EMAs rapport utgår TLV i sin bedömning från jämförbar effekt mellan oral administration av decitabin+ cedazuridin och intravenös administration av decitabin.

Eftersom ASCERTAIN-studien inte var utformad för att visa överlägsenhet eller icke-underlägsenhet jämfört med azacitidin, utgår företaget från jämförbar effekt mellan decitabin+ cedazuridin och IV decitabin. Till stöd har företaget identifierat tre nätverksmetaanalyser som jämför azacitidin och decitabin i den relevanta patientpopulationen. Indirekta jämförelser innebär stor osäkerhet, då de inte har samma bevisgrad som direkt jämförande studier. De tre nätverksanalysernas resultat är inte samstämmiga avseende bland annat mortalitetsrisk och komplett respons. Företaget framför att en heterogen patientpopulation gör det svårt att dra slutsatser avseende effektfördel i de indirekta jämförelserna. Samtliga inkluderade NMAs framhåller också i sina slutsatser att de inte kan hävda effektfördel för azacitidin eller decitabin, på grund av de stora osäkerheterna i analyserna. Då det saknas vetenskapligt stöd för att azacitidin skulle vara bättre än decitabin bör de två läkemedlen enligt företaget betraktas ha en jämförbar effekt i den hälsoekonomiska analysen.

För att styrka slutsatsen om jämförbar effekt från de indirekta jämförelserna hänvisar företaget i sin ansökan till direkta retrospektiva- och post hoc analyser mellan decitabin och azacitidin. Retrospektiva RWD studier och post hoc analyser är förknippade med stor osäkerhet eftersom underlaget inte är randomiserat eller har genererats primärt i vetenskapligt syfte. Sammantaget visar de direkta jämförelserna inte på några signifikanta skillnader i effekt mellan de patienter som fått decitabin eller azacitidin, med avseende på överlevnad eller respons.

Utifrån ovan nämnda osäkerheter anser TLV att befintligt underlag inte visar tydlig evidens för att ena behandlingen är överlägsen den andra. TLV bedömer således att Inaqovi och azacitidin (som utgör det relevanta jämförelsealternativet) i nuläget har jämförbar effekt.

TLV:s bedömning:

Avsaknaden av direkta jämförelser mellan Inaqovi och jämförelsealternativet azacitidin gör att det finns stora osäkerheter i det underlag som företaget skickat in.

Baserat på ASCERTAIN-studien, samt EMAs beslut, antar TLV att den observerade relativa effekten och säkerhetsprofilen mellan Inaqovi (decitabin + cedazuridin) administrerad i tablettform och intravenöst administrerat decitabin kan ses som jämförbar.

I brist på direkta jämförelser mellan decitabin och azacitidin har företaget utgått från tre publicerade indirekta jämförelser (nätverksmetaanalyser) mellan decitabin och azacitidin. De indirekta jämförelserna är förknippade med stora osäkerheter och TLVs bedömning är att ingen av studierna kan visa på effektfördel för varken decitabin eller azacitidin. Detta antagande är även i linje med resultaten från de direkta RWD-studier som företaget hänvisar till.

Baserat på nuvarande underlag utgår TLV från jämförbar effekt mellan Inaqovi och azacitidin vid behandling av patienter med nyligen diagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML) vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse mellan Inaqovi och azacitidin. I företagets analys inkluderas endast läkemedelskostnader för Inaqovi. För azacitidin inkluderas läkemedelskostnader, administreringskostnader och kostnader för nyttjande av patienthotell. Resterande kostnader för behandlingarna antas vara desamma och exkluderas därför från analysen.

Företaget har inkommit med två scenarion för doseringen av jämförelsealternativet. Det ena utgår från dosering enligt produktresumén och det andra utgår från företagets kliniska experts utlåtande kring hur dosering sker i klinisk praxis. I företagets analys är Inaqovi det kostnadsbesparande alternativet i båda scenarion.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att TLV bedömer att Inaqovi har jämförbar effekt med azacitidin baseras även TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Inaqovi

Rekommenderad dos av Inaqovi vid akut myeloid leukemi (AML) är en tablett à 35 mg/100 mg[7] en gång om dagen under de första fem dagarna av varje 28-dagars behandlingscykel. Behandlingen ska fortsätta i minst 4 cykler, tills sjukdomen progredierar eller till oacceptabel toxicitet [4].

Azacitidin

Rekommenderad dos av azacitidin utifrån produktresumén är 75 mg per m^2 kroppsyta per dag de första sju dagarna av varje 28-dagars behandlingscykel. Det rekommenderas att patienter behandlas i minst 6 cykler. Behandling ska pågå så länge som patienten har nytta av den eller fram till sjukdomsprogression [15].

Rekommenderad dos av azacitidin utifrån företagets kliniska experts utlåtande är 100 mg per m^2 kroppsyta per dag de första fem dagarna av varje 28-dagars behandlingscykel.

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

I tabell 6 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets kostnadsjämförelse. I tabell Y redovisas läkemedelskostnaderna per 28-dagars behandlingscykel för vardera läkemedel.

Tabell 6. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Inaqovi	Filmdragerad tablett	35mg/100mg	5 st	29 515 kr
Azacitidin	Pulver till injektionsvätska	100 mg	1 st	357 kr

Läkemedelskostnaderna presenteras i tabell 7 nedan. Kostnaderna presenteras per 28-dagars behandlingscykel för de två läkemedlen.

[7] 35 mg decitabin och 100 mg cedazuridin

Tabell 7 Läkemedelskostnader per behandlingscykel

	Dosering enligt SmPC	Dosering enligt klinisk praxis
Inaqovi	29 515 kr	29 515 kr
Azacitidin	4 998 kr	3 570 kr

7.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjanden

Administreringskostnader

Eftersom Inaqovi ges oralt har företaget inte inkluderat några administreringskostnader för denna behandlingsgrupp. För jämförelsealternativet har företaget antagit kostnader för cytostatikaberedning och subkutan administrering av läkemedlet. Kostnaden för cytostatikaberedning uppgår till 1 789 kronor per administreringstillfälle och kostnaden för subkutan läkemedelstillförsel uppgår till 3 285 kronor. Båda kostnaderna är hämtade från Södra Sjukvårdsregionens prislista 2023.

Patienthotell

Företaget skriver även att patienter som behandlas med azacitidin kan vara i behov av att bo på patienthotell under administreringstiden. Eftersom behandling med azacitidin inte kan ske på vanliga vårdcentraler menar företaget att patienter som bor långt från klinikerna där behandlingen ges inte kommer resa fram och tillbaka varje dag. Dessa patienter kommer istället bo på patienthotell under de fem (eller sju) dagar då behandlingen ges. Företaget har uppskattat omkring 24 procent av Sveriges befolkning som är 65 år eller äldre bor på glesbygd eller långt från större städer, och antar att andelen är densamma för patienter med AML. Företaget antar därmed att 20 procent av AML-patienterna nyttjar patienthotell i samband med behandling av azacitidin. Kostnaden för övernattning på patienthotell är hämtad från Södra Sjukvårdsregionens prislista 2023 och uppgår till 1 195 kronor per natt. Företaget antar därmed att kostnaden för patienthotell per behandlingscykel för jämförelsealternativet uppgår till 1 195 kronor.

TLV:s diskussion

Administreringskostnader

I Södra Sjukvårdsregionens prislista för 2024 har kostnadsposten för cytostatikaberedning tagits bort. Samtidigt har kostnaden för subkutan läkemedelstillförsel ökat från 3 285 kronor till 7 044 kronor per administreringstillfälle. I TLV:s kostnadsjämförelse antas kostnaden för subkutan läkemedelstillförsel utifrån 2024 års prislista.

Patienthotell

TLV:s kliniska expert uppger att nyttjande av patienthotell är begränsad och uppskattar andelen till omkring 10 procent. Kostnaden för patienthotell i Södra Sjukvårdsregionens prislista för 2024 uppgår till 1 265 kronor. Kostnaden för patienthotell i justeras därmed ned i TLV:s kostnadsjämförelse. Kostnaden för patienthotell per behandlingscykel uppgår i därmed till 632,50 kronor i TLV:s kostnadsjämförelse. Detta har dock ingen avgörande påverkan på TLV:s förslag till beslut.

Dosering

TLV:s kliniska expert intygar att dosering i klinisk praxis uppgår till 100 mg/m^2 kroppsvikt per dag under de fem första dagarna per behandlingscykel. Den lägre doseringen under sju dagar per behandlingscykel förekommer, enligt TLV:s expert, endast i kliniska studier. I TLV:s kostnadsjämförelse antas doseringen därför utgå från det doseringsschemat.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 Företagets kostnadsjämförelse

8.1.1 Antaganden i företagets kostnadsjämförelse

- Kostnaderna redovisas per 28-dagars behandlingscykel.
- 20 procent av patienterna i jämförelsearmen nyttjar patienthotell under behandlingen.
- Inga administreringskostnader tillkommer för Inaqovi-armen.

8.1.2 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

Nedan visas resultaten för företagets kostnadsjämförelser. Tabell 8 visar när Inaqovi jämförs mot azacitidin vid dosering utifrån klinisk praxis (som angetts av företagets och TLV:s kliniska expert) och tabell 9 mot azacitidin vid dosering utifrån produktresumén. När dosering utgår från klinisk praxis är kostnaden per behandlingscykel[8] för Inaqovi 620 kronor lägre än för azacitidin. När doseringen istället utgår från produktresumén är kostnaden för Inaqovi 12 196 kronor lägre. Skillnaden uppkommer av de två ytterligare administreringstillfällen för jämförelsealternativet när dosering sker enligt produktresumén.

Tabell 8. Resultat i företagets kostnadsjämförelse, dosering utifrån klinisk praxis, kostnad per 28 dagar, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Inaqovi	Azacitidin	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	29 515 kr	3 570 kr	25 945 kr
Övriga sjukvårdskostnader	0 kr	26 565 kr	- 26 565 kr
Kostnader, totalt	29 515 kr	30 135 kr	- 620 kr

Tabell 9. Resultat i företagets kostnadsjämförelse, dosering utifrån SmPC, kostnad per 28 dagar, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Inaqovi	Azacitidin	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	29 515 kr	4 998 kr	24 517 kr
Övriga sjukvårdskostnader	0 kr	36 713 kr	-36 713 kr
Kostnader, totalt	29 515 kr	41 711 kr	-12 196 kr

8.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar mellan Inaqovi och azacitidin har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

8.2.1 Antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse

- Administreringskostnader utgår från Södra Sjukvårdsregionens prislista för 2024.
- 10 procent av patienterna i jämförelsearmen nyttjar patienthotell under behandlingen.
- Jämförelsealternativet administreras en gång dagligen under de första fem dagarna per behandlingscykel.

[8] En behandlingscykel är 28 dagar lång.

8.2.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för Inaqovi är cirka 10 000 kronor lägre än kostnaden för azacitidin. Detta på grund av de höga administreringskostnaderna för subkutan läkemedelstillförsel som tillkommer för jämförelsealternativet.

Tabell 10 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse, dosering utifrån klinisk praxis, kostnad per 28 dagar, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Inaqovi	Azacitidin	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	29 515 kr	3 570 kr	25 945 kr
Övriga sjukvårdskostnader	0 kr	35 852,50 kr	- 35 852,50 kr
Kostnader, totalt	29 515 kr	39 422,50 kr	- 9 907,50 kr

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar mellan Inaqovi och azacitidin har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Kostnadsjämförelsen inkluderar läkemedelskostnader och övriga sjukvårdskostnader.

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Inaqovi är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av patienter med akut myeloisk leukemi (AML) vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

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

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

10 Referenser

[1] G. Juliusson, ”Internmedicin,” [Online]. Available: https://www.internetmedicin.se/hematologi/akut-myeloisk-leukemi-aml. [Använd 03 Oktober 2024].

[2] R. Cancercentrum, ”Akut myeloisk leukemi (AML) Nationellt vårdprogram,” RCC, 2023.

[3] EMA, ”Inaqovi - Assessment report Procedure No. EMEA/H/C/005823/0000,” https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf, 2023.

[4] EMA, ”Inaqovi Produktresumé,” https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/inaqovi-epar-product-information_sv.pdf, 2023.

[5] G. Garcia-Manero, J. McCloskey, E. A. Griffiths, K. W. L. Yee, A. M. Zeidan, A. Al-Kali, H. J. Deeg och P. A. Patel, ”Oral decitabine–cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study,” *Lancet Hematology,* pp. 15-26, 2024.

[6] K. Geissler, Z. Koristek, T. B. d. Castillo, J. Novák, G. Rodríguez-Macías, S. K. Metzelder, A. Illes, J. Mayer, M. Arnan, M.-M. Keating, J. Krauter, M. Lunghi, N. S. Fracchiolla, U. Platzb, V. Santini, Y. Sano, A. Oganesian, H. Keer och M. Lübbert, ”Oral decitabine/cedazuridine versus intravenous decitabine for acute myeloid leukaemia: A randomised, crossover, registration, pharmacokinetics study,” *Brittish Journal of Haematology,* pp. 1-12, 2024.

[7] B. Wen, W. You, S. Yang och X. Du, ”Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis,” *Experimental Hematology and Oncology,* 2020.

[8] J. Ma och Z. Ge, ”Comparison Between Decitabine and Azacitidine for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis,” *Frontiers in Pharmacology,* 17 Augusti 2021.

[9] W. Liu, Z. Zhou, L. Chen och X. Wang, ”Comparison of Azacitidine and Decitabine in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Network Meta-analysis,” *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia,* pp. 530-44, 2021.

[10] L. Maurillo, A. Spagnoli, A. Candoni, C. Papayannidis, E. Borlenghi, D. Lazzarotto, L. Fianchi, M. Scium`e, M. Zannier, F. B. a, M. D. P. a, V. Mancini, M. Breccia, R. Fanin, E. Todisco, M. Lunghi, R. Palmieri, N. Fracchiolla och P. Musto, ”Comparison between azacitidine and decitabine as front-line therapy in elderly acute myeloid leukemia patients not eligible for intensive chemotherapy,” *Leukemia Research,* 2023.

[11] J. Labrador, D. Martínez-Cuadrón, A. d. l. Fuente, R. Rodríguez-Veiga, J. Serrano, M. Tormo, E. Rodriguez-Arboli, F. Ramos, T. Bernal, M. López-Pavía, F. Trigo, M. P. Martínez-Sánchez och J.-I. Rodríg, ”Azacitidine vs. Decitabine in Unfit Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients: Results from the PETHEMA Registry,” *Cancers,* maj 2022.

[12] A. M. Zeidan, R. Wang, X. Wang, R. M. Shallis, N. A. Podoltsev, J. P. Bewersdorf, S. F. Huntington, N. Neparidze, S. Giri, S. D. Gore, A. J. Davidoff och X. Ma, ”Clinical outcomes of older patients with AML receiving hypomethylating agents: a large population-based study in the United States,” *Blood Advances,* pp. 2192-2201, maj 2020.

[13] A. M. Zeidan, P. Fenaux, M. Gobbi, J. Mayer, G. J. Roboz, J. Krauter, T. Robak, H. M. Kantarjian, J. Novak, W. W. Jedrzejczak, X. Thomas, M. Ojeda-Uribe, Y. Miyazaki, Y. H. Min, S.-P. Yeh och J. M. Brandwei, ”Prospective comparison of outcomes with azacitidine and decitabine in patients with AML ineligible for intensive chemotherapy,” *Blood,* pp. 285-9, juli 2022.

[14] M. Heuser, Y. Ofran, N. Boissel, S. B. Mauri, C. Craddock, J. Janssen, A. Wierzbowska, C. Buske och o. b. o. t. E. G. Committee, ”Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Annals of oncology,* pp. 697-821, 2020.

[15] EMA, ”Vidaza produktresumé,” https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_sv.pdf, 2024.

[16] A. Lloyd, B. Nafees, J. Narewska, S. Dewilde och J. Watkins, ”Health state utilities for metastatic breast cancer,” *Br J Cancer.,* vol. 18, nr 95, pp. 683-690, 2006.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket
Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.