

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Siklos (hydroxikarbamid)

Utvärderad indikation

Siklos är indicerat för att förebygga återkommande smärtsamma vaso-ocklusiva kriser inklusive akut bröstsyndrom hos vuxna, ungdomar och barn äldre än 2 år som lider av symtomatiskt sicklecellsyndrom.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Siklos
Aktiv substans	hydroxikarbamid
ATC-kod	L01XX05
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Oresund Pharma
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-12-07
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Sicklecellsjukdom
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Generiskt hydroxikarbamid/hydroxyurea i kapsel-form (Oribamide och Hydroxyurea medac)
Antal patienter i Sverige	Företaget uppskattar att cirka 100 patienter kan komma att behandlas med Siklos tabletter år 2027
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[--] miljoner SEK (AUP) år 2027

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Siklos	100 mg	60 st	615,00	673,55
Siklos	1000 mg	30 st	3 070,00	3 177,65

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Emma Norrefalk (medicinsk utredare) och Mattias Ahlstedt (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1316/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	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.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	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

Apotekens försäljningspris	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

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	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

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast som förebyggande behandling av återkommande smärtsamma vasooklusiva kriser inklusive bröstsyndrom hos patienter äldre än 2 år med symtomatiskt sicklecellsyndrom vars dagliga dosbehov av hydroxyurea understiger 500 mg.

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Sicklecellsjukdom (SCD) orsakas av en nedärvd förändring i hemoglobinstrukturen, vilket i sin tur resulterar i formförändring av de röda blodkropparna.
- Siklos tabletter innehåller hydroxikarbamid som även kallas hydroxyurea (HU). Siklos är indicerat för att förebygga återkommande smärtsamma vasooklusiva kriser inklusive akut bröstsyndrom hos vuxna, ungdomar och barn äldre än 2 år som lider av symtomatiskt sicklecellsyndrom.
- TLV bedömer svårighetsgraden för symtomatiskt SCD som mycket hög då tillståndet innebär en ökad risk för både akuta och kroniska allvarliga och sjukhusvårdkrävande komplikationer samt en kraftigt förkortad livslängd.
- HU i kapselform utgör det vanligaste sjukdomsmodifierande behandlingsalternativet vid SCD, enligt gällande svenska rekommendationer.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Siklos tabletter vid SCD utgörs av generiskt HU i kapselform.
- Effekten av Siklos tabletter vid SCD har dokumenterats i en stor okontrollerad fas IV-studie. Resultatet av denna studie visar att, hos patienter som tidigare behandlats med HU i kapselform resulterar ett byte till Siklos tabletter i statistiskt signifikant lägre risk för SCD-relaterade kliniska händelser. TLV bedömer att resultatet av studien bör tolkas med stor försiktighet då studien är observationell i sin natur och därmed är känslig för inverkan av så kallade störfaktorer. TLV bedömer samtidigt att det råder ett behov av större sortimentsbredd i form av alternativa beredningsformer/styrkor av HU främst för patienter med låg kroppsvikt vars dagliga dosbehov av hydroxyurea understiger 500 mg.
- Den årliga läkemedelskostnaden för Siklos motsvarar 23 107 kronor (baserat på en genomsnittlig kroppsvikt på 30 kg) för patienter 18 år eller yngre respektive 49 685 kronor (baserat på en genomsnittlig kroppsvikt på 80 kg) för patienter över 18 år vid ansökt AUP.
- Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys mellan Siklos tabletter och generiskt HU i kapselform.
- TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser, med utgångspunkt från företagets kostnadsminimeringsanalys. Utifrån dessa analyser bedömer TLV att behandlingens kostnad för Siklos är lägre eller i nivå med den för jämförelsealternativet då det dagliga dosbehovet av HU understiger 500 mg.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökte priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast som förebyggande behandling av återkommande smärtsamma vasooklusiva kriser inklusive bröstsyndrom hos patienter äldre än 2 år med symtomatiskt sicklecellsyndrom vars dagliga dosbehov av hydroxyurea understiger 500 mg.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Sicklecellsjukdom (SCD).....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	8
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	8
3	Resultat	10
3.1	Företagets kostnadsminimeringsanalys.....	10
3.2	TLV:s analys.....	10
3.3	Budgetpåverkan.....	12
3.4	Samlad bedömning av resultaten	12
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	13
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	13
5	Regler och praxis	14
5.1	Den etiska plattformen	14
5.2	Författningstext m.m.	14
5.3	Praxis.....	14
6	Sammanvägning	14
Bilagor		16
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	16

1 Medicinskt underlag

1.1 Sicklecellsjukdom¹ (SCD)

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens kunskapsstöd/riktlinjer vid sicklecellanemi² samt vårdprogrammet för sicklecellanemi³.

SCD orsakas av en förändring i hemoglobinstrukturen till följd av en nedärvd mutation i genen för hemoglobinet β -subenhet⁴. Den förändrade strukturen resulterar i en reversibel aggregering (polymerisering) av hemoglobinmolekylerna med åtföljande formförändring av de röda blodkropparna till sickleceller. Cellerna har sitt namn efter formen på skörderedskapet skära på engelska och det försämrade tillståndet i blodet kallas sickling. I princip all form av stress på kroppen kan utlösa symtomgivande sickling. Exempel på stress är dehydrering, nedkylning, infektion, utmattning och vistelse på hög höjd. Dock kan symtom uppstå utan yttre förklaring.

Sicklecellerna har en tendens att aggregera (klumpar ihop sig) och fastnar dessutom lättare på blodkärlens väggar på grund av skador på deras cellmembran. Resultatet kan då bli högre blodviskositet, försämrad blodcirkulation och risk för episodisk tilltäppning av blodkärlen (kärlockklusion) och därpå följande syrebrist i olika vävnader. Blodkropparna kan dessutom få en förkortad livslängd vilket kan orsaka blodbrist.

SCD innebär en rad allvarliga akuta och kroniska komplikationer såsom försämrat blodflöde till olika organ, infektioner, bensår, njurskada samt blodproppar och blödningar i hjärnan. Två vanliga komplikationer som står för merparten av de akuta sjukhusinläggningarna vid SCD är smärtsamma vasooklusiva kriser (VOC) och akut bröstsyndrom (ACS⁵).

- **Smärtsamma VOC** innebär återkommande episoder av smärta som orsakas av kärlockklusion och syrebrist i drabbat vävnadsområde. Smärtan kan vara lokaliserad var som helst i kroppen, men rygg, extremiteter, buk och bröstorg är vanliga lokaler. I hälften av fallen ses även allmänpåverkan i samband med den smärtsamma episoden. Smärtsamma VOC utgör den allra vanligaste orsaken till akuta sjukhusinläggningar vid SCD.
- **ACS** är ett livshotande tillstånd som kännetecknas av smärtor i bröstet ofta kombinerat med andningsbesvär och nedsatt syresättning samt feber. Orsaken är okänd men troligen har en lunginfarkt uppstått på grund av sickling i lungkärlen. Hos unga personer bidrar sannolikt ofta infektioner. ACS är den andra vanligaste orsaken till akuta sjukhusinläggningar vid ACS.

Prognosen vid SCD är dyster då akuta sjukdomsepisoder följs av progressiv multiorganförsämring. Prognosen har successivt förbättrats på senare år, men medianöverlevnaden i USA år 2006 var bara 39 år⁶. Sannolikt är siffrorna bättre för patienter behandlade på specialistcentra. ACS är den vanligaste dödsorsaken hos vuxna patienter medan akut ansamling av blod i mjälten är den vanligaste dödsorsaken hos barn med SCD.

Estimerad prevalens av SCD i EU uppgår till 0,56 per 10 000 individer⁷.

¹ Det svenska begreppet sicklecellanemi är synonymt med det engelska sickle cell disease (SCD).

² <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halstotillstand/sicklecellanemi/>

³ <https://pho.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/20/2019/03/PM-VPH-SCA-161031.pdf>

⁴ Vuxna människor har mest det hemoglobin som kallas hemoglobin A som består av två α - och β -subenheter

⁵ Acute chest syndrome

⁶ Läkartidningen. 2015,112:DCPM

⁷ Siklos SCIENTIFIC DISCUSSION. EMA 2007

1.2 Läkemedlet

Siklos tabletter innehåller den aktiva substansen hydroxikarbamid som även kallas för hydroxyurea (HU). Siklos erhöll europeiskt marknadsföringsgodkännande redan i juni 2007.

1.2.1 Indikation

Siklos är indicerat för att förebygga återkommande smärtsamma vaso-ocklusiva kriser inklusive akut bröstsyndrom hos vuxna, ungdomar och barn äldre än 2 år som lider av symtomatiskt sicklecellsyndrom.

1.2.2 Verkningsmekanism

Alla HU:s verkningsmekanismer är inte helt klarlagda. En av mekanismerna är ökning av koncentrationerna av fosterhemoglobin. Fosterhemoglobin stör polymeriseringen av det muterade hemoglobinet och hindrar därför sicklingen av de röda blodkropparna.

1.2.3 Dosering/administrering

Startdosen av Siklos tabletter är 15 mg/kg kroppsvikt/dag och vanlig dos är mellan 15 och 30 mg/kg kroppsvikt/dag. I undantagsfall kan en högsta dos på 35 mg/kg kroppsvikt/dag vara motiverad under noggrann hematologisk övervakning. Så länge patienten svarar på behandlingen, antingen kliniskt eller hematologiskt, bör dosen av Siklos behållas.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

SCD innebär i regel en rad akuta och kroniska komplikationer som kräver specifika åtgärder/behandlingar. Patienterna blir även föremål för omfattande förebyggande behandlingar/åtgärder.

Nedan ges en kort beskrivning av tillgängliga sjukdomsmodifierande behandlingar vid SCD:

- Hydroxyurea (HU)
Enligt det svenska nationella vårdprogrammet för sicklecellanemi⁸ minskar HU tydligt antalet vasookklusiva smärtepisoder, minskar antalet akut bröstsyndromepisoder, förbättrar anemin/minskar behovet av blodtransfusion och inläggningstillfällen på sjukhus. Långtidsbehandling ger minskning i mortaliteten. Behandlingen erbjuds barn från 9 månadersålder. Rekommenderad startdos för barn och vuxna är 20 mg/dag/kg respektive 15 mg/dag/kg. Generiskt HU i kapselform (exempelvis Hydroxyurea medac kapslar 500 mg⁹) används utanför godkänd indikation för detta ändamål och dygnsdoserna avrundas till närmast 500 mg.
- Adakveo (krizanlizumab)
Krizanlizumab är en selektiv humaniserad antikropp mot cellmembranstrukturen P-selektin och är avsett för prevention av återkommande VOC hos patienter från 16 år som har sicklecellsjukdom. Det kan ges som tilläggsbehandling till HU eller som monoterapi till patienter för vilka HU inte är lämpligt eller är otillräckligt. Enligt ett yttrande från NT-rådet¹⁰ till regionerna kan medlet användas inom dess regulatoriskt godkända indikation.
- Regelbundna blodtransfusioner
Då man inte kunnat visa att HU minskar strokerisken, så får personer som har ökad strokerisk i allmänhet behandling med regelbundna blodtransfusioner för att minska andelen sicklade celler i blodbanan.

⁸ <https://pho.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/20/2019/03/PM-VPH-SCA-161031.pdf>

⁹ Periodens vara i oktober 2022

¹⁰ Adakveo (krizanlizumab) vid sicklecellsjukdom. NT-rådets yttrande till regionerna 2022-04-05

- Hematopoetisk stamcellstransplantation
Varken behandling med HU eller regelbundna transfusioner kan ta bort risken för komplikationer. Det har därför, i takt med att proceduren blivit säkrare, blivit allt vanligare att personer med sicklecellanemi erbjuds transplantation med blodstamceller¹¹. 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. På grund av dessa risker finns idag inga absoluta rekommendationer för vilka som skall genomgå transplantation, utan en bedömning får göras i varje enskilt fall.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har ursprungligen i sin ansökan påpekat att inget annat läkemedel innehållande hydroxyurea är godkänt för indikationen SCD i Sverige förutom Siklos tabletter. Baserat på gällande rekommendationer samt klinisk praxis, har företaget angett att relevant behandlingsalternativ till Siklos tabletter utgörs av Hydroxyurea medac kapslar. Företaget har senare under handläggningen anfört att Siklos i stället ska jämföras mot ingen behandling.

TLV:s diskussion

HU utgör den vanligaste sjukdomsmodifierande behandlingen vid SCD. Användningen av HU i kapselform sker dock utanför godkänd indikation. Vad som ska utgöra relevant behandlingsalternativ framgår av TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2). Där framgår att det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen ska utgöra jämförelsealternativ. Det framgår av de allmänna råden att relevant jämförelsealternativ kan utgöras av ett läkemedel som inte har samma indikation, så kallad off-label. Användningen av HU i kapselform stöds av klinisk praxis och enligt det nationella vårdprogrammet anses detta vara förenligt med vetenskap och beprövad erfarenhet. Enligt TLV:s bedömning finns därför inte skäl för att efterkomma företagens begäran om att Siklos tabletter bör jämföras mot ingen behandling.

Det sjukdomsmodifierande medlet Adakveo förväntas främst användas som tillägg till standardbehandling inklusive HU¹² eller som monoterapi när behandling med HU inte är lämpligt. Regelbundna blodtransfusioner samt hematopoetisk stamcellstransplantation erbjuds patienter som inte får tillräckligt god effekt av HU. Således kan varken Adakveo, regelbundna blodtransfusioner eller hematopoetisk stamcellstransplantation betraktas som relevanta jämförelsealternativ till Siklos tabletter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Siklos tabletter vid sicklecellsjukdom utgörs av generiskt hydroxyurea i kapselform.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Sicklecellsjukdom innebär i regel en förhöjd risk för allvarliga akuta och kroniska komplikationer, vilket resulterar i frekventa sjukhusinläggningar och en kraftigt förkortad livslängd. Från en del studier har en medianöverlevnad på endast 39 år rapporterats¹³. Dagens standardbehandling kan inte helt eliminera risken för allvarliga akuta och kroniska komplikationer¹⁴.

¹¹ Det kallas för allogen transplantation och förutsätter att det finns en givare vars vävnadstyp passar ihop med mottagarens.

¹² Hälsoekonomisk bedömning av Adakveo för behandling av sicklecellanemi: https://www.tlv.se/download/18.1afa767217ee373b40f6ccfc/1645513732851/bed220131_adakveo_1407-2021.pdf

¹³ Läkartidningen. 2015,112:DCPM

¹⁴ Undantaget är hematopoetisk stamcellstransplantation som dock i dagsläget erbjuds en mycket låg andel SCD-patienter

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för symtomatiskt sicklecellsjukdom som mycket hög då tillståndet är fortskridande, innebär förhöjd risk för allvarliga sjukhusvårdkrävande akuta och kroniska komplikationer och leder till en kraftigt förkortad livslängd jämfört med normalbefolkningen.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

EMA:s bedömning av nytta/risk med Siklos vid regulatoriskt godkännande 2007

Det regulatoriska godkännandet av Siklos tabletter vid SCD var baserat på en litteraturstudie med substansen hydroxyurea i andra beredningsformer (främst kapslar men även i vissa fall orala lösningar) än just tabletter. Som stöd för klinisk effekt refererade det marknadsförande företaget även till ett antal publicerade europeiska registerstudier där effekten av HU hade dokumenterats.

Baserat på ovanstående underlag bedömde EMA nytta/risk-balansen för Siklos tabletter vid SCD som positiv. EMA fastslog att behandling med HU resulterar i en kliniskt relevant effekt på vasoocklusiva kriser (VOC), akut bröstsyndrom samt risk för sjukhusinläggningar.

Eftersom de allra flesta av de refererade studierna med HU var ganska små och med ganska kort uppföljningstid så ålades företaget att, inom ramen för en europeisk, prospektiv, icke-interventionell studie, dokumentera den långsiktiga säkerheten¹⁵ av HU vid SCD. I syfte att tillmötesgå EMA:s begäran designades ESCORT-HU-studien som var en multicenter, fas IV kohortstudie och som pågick under åren 2009-2017.

Tabell 1 Sammanfattning över ESCORT-HU-studien

Studie	Studiedesign	Studiepopulation	Jämförelsealternativ	Utfall
ESCORT-HU	Multicenter, fas IV-studie	1 906 patienter med symtomatiskt sicklecellsjukdom som var i behov av behandling med hydroxyurea (HU) 926 HU-erfarna* patienter	HU i kapselform	Sjukhusinläggningsdagar relaterade till SCD: Året under behandling med HU i kapselform: 7,76 dagar Året efter byte till Siklos tabletter: 5,37 dagar**

*Patienter som hade behandlats med HU i kapselform året innan behandling med Siklos tabletter initierades
**p<0,001 för skillnad

ESCORT-HU

Metod

ESCORT-HU-studien¹⁶ var en fas IV-kohortstudie som pågick under perioden 2009–2017 i fyra europeiska länder. Majoriteten av patienterna var från Frankrike men även Tyskland, Grekland och Italien bidrog med patienter. Studien inkluderade totalt 1 906 patienter som var två år eller äldre med symtomatiskt SCD och som var i behov av behandling med HU.

Studieläkemedlet bestod av Siklos tabletter i styrkor om 100 eller 1000 mg vilket erbjöds samtliga inkluderade patienter. Cirka hälften av studiedeltagarna hade tidigare erhållit behandling med HU i kapselform (=HU-erfarna). Dessa patienter bytte då till Siklos tabletter vid inklusion i studien. Resterande hälften av studiematerialet bestod av HU-naiva patienter (ej tidigare HU-behandlade). Startdosen av Siklos var 15 mg/kg kroppsvikt/dag men kunde höjas vid återfall av vasoocklusiva episoder. I praktiken kom denna dos att höjas för 44 procent av deltagarna.

¹⁵ Detta med tanke på att barn kan komma att exponeras för läkemedlet under lång tid och att det har funnits sporadiska rapporter om en möjlig liten överrisk för vissa sekundära maligniteter vid behandling med HU.

¹⁶ Montalembert MD, Voskaridou E, Oevermann L et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. Am J Hematol. 2021 Oct 1;96(10):1223-1231.

Omhändertagandet av SCD-patienter skedde på dedikerade specialistcentra i de fyra deltagande länderna.

De vanligaste indikationerna för behandling med Siklos tabletter var återkommande VOC och ACS hos 53,0 respektive 21,4 procent av patienterna. 26 procent av patienterna hade alltså fått Siklos tabletter utanför godkänt regulatoriskt användningsområde (hos 11,0 % hade svår anemi angetts som behandlingsorsak).

55 procent av de deltagande patienterna var 18 år eller äldre och 55 procent var kvinnor. Medelåldern i hela studiepopulationen var 23,6 år. Medelåldern för den pediatrika subgruppen (<18 år) var 9,1 år och för de vuxna patienterna var 35,2 år. Den genomsnittliga dagliga Siklos-dosen för barn och vuxna var 20,6 mg/kg kroppsvikt/dag respektive 16,3 mg/kg kroppsvikt/dag. Den sammanlagda exponeringstiden för HU var 43,4 och 123,7 månader för gruppen HU-naiva respektive HU-erfarna patienter.

Det primära syftet med ESCORT-HU-studien var att dokumentera långtidssäkerheten av HU och därav genomfördes ingen formell jämförelse mellan Siklos tabletter och HU i kapselform. Däremot genomfördes en deskriptiv analys/jämförelse av de observerade kliniska händelserna under behandling med Siklos och data hämtade från deltagarnas sjukhistoria året innan Siklos initierades.

Effekten på kliniska händelser (VOC¹⁷/ACS-händelser, hospitaliseringar och behov av blodtransfusioner) utvärderades primärt i ITT-populationen (bestående av både HU-erfarna och HU-naiva patienter). Incidenssiffrorna på dessa händelser jämfördes mellan året innan behandling med Siklos startade och under första året efter initieringen av Siklos-behandling.

Resultat i ITT-populationen (oavsett tidigare behandling med HU)

Förutom de sedan tidigare kända biverkningarna förknippade med HU så fångades inga andra särskilda säkerhetssignaler.

ESCORT-HU-studien rapporterade resultatet i ITT-populationen separat för den pediatrika subgruppen och för de vuxna patienterna. Behandling med Siklos tabletter hade en tydlig effekt på antalet VOC/ACS-händelser, hospitalisering samt behov av blodtransfusioner. Riskreduktionen för kliniska händelser såg dessutom ut att vara minst lika bra för den pediatrika populationen som för de vuxna patienterna. Exempelvis så sjönk antalet hospitaliseringsdagar från 9,7 till 5,5 dagar i den pediatrika populationen och från 8,1 till 5,4 dagar hos vuxna patienter. I relativa termer resulterade behandling med Siklos tabletter i 46 procents riskreduktion för detta effektmått hos barn och 43 procent hos vuxna.

Tabell 2 sammanfattar studiens resultat i ITT-populationen.

¹⁷ VOC-episoder skulle vara minst 48 timmar

Tabell 2 ESCORT-HU-studiens resultat hos barn och vuxna i ITT-populationen

	Age < 18 years (n = 849)				Age ≥ 18 years (n = 1054)			
	n	During the previous year	One year after the initiation of HU tablets	Change Pre-post (p value)	n	During the previous year	One year after the initiation of HU tablets	Change Pre-post (p value)
No. of VOC, mean (SD)	682	1.6 (2.1)	0.9 (1.6)	-50% (< 0.05)	907	1.8 (2.6)	0.9 (1.9)	-38% (< 0.05)
No. of ACS, mean (SD)	708	0.3 (0.7)	0.1 (0.3)	-67% (< 0.05)	940	0.3 (0.6)	0.1 (0.4)	-67% (< 0.05)
No of hospitalizations, mean (SD)	681	1.7 (1.8)	0.93 (1.5)	-46% (< 0.05)	930	1.3 (1.8)	0.7 (1.3)	-44% (< 0.05)
No of days of hospitalization for SCD, mean (SD)	628	9.7 (12.1)	5.5 (10.1)	-46% (< 0.05)	833	8.1 (13.4)	4.4 (10.8)	-43% (< 0.05)
No. of patients (%) with at least one blood transfusion	810	369 (45.6)	199 (24.6)	-21% (< 0.001)	1024	400 (39.1)	177 (17.3)	-21.8% (< 0.001)

Resultat i subgruppen HU-erfarna patienter

Eftersom TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till att behandla med Siklos tabletter är att behandla med generiskt HU i kapselform så är subgruppen HU-erfarna patienter som bytte från HU i kapselform till Siklos tabletter av primärt intresse. Företaget har inkommit med en subgruppsanalys för denna grupp¹⁸. I företagets subgruppsanalys görs ingen ytterligare uppdelning av materialet till subgruppen barn respektive vuxna utan effekten antas gälla hela populationen oavsett ålder.

Subgruppsanalysen visar minskad risk för kliniska händelser relaterade till SCD hos HU-erfarna patienter som bytte från HU i kapselform till Siklos tabletter. Exempelvis så sjönk antalet sjukhusinläggningsdagar från [--] under året då patienterna erhöll HU i kapselform till [--] dagar under året då behandling med Siklos tabletter hade givits (p<0,001 för skillnad).

Tabell 3 sammanfattar studiens resultat i subgruppen HU-erfarna patienter.

Tabell 3 ESCORT-HU-studiens resultat i subgruppen HA-erfarna patienter

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

¹⁸ Publicerade data

TLV:s diskussion

Effekten av Siklos tabletter vid SCD, i förhållande till jämförelsealternativet HU i kapselform, har dokumenterats i en stor fas IV-studie. Resultatet av denna studie visar statistiskt signifikant lägre risk för SCD-relaterade kliniska händelser både för hela studiepopulationen samt för HU-erfarna patienter som bytte behandling från HU i kapselform till Siklos tabletter. Subgruppsanalysen rapporterar inte effekten hos den pediatrika populationen men baserat på effekten i ITT-populationen bedömer TLV att effekten av Siklos tabletter bör vara minst lika bra hos denna grupp som i den vuxna populationen.

TLV bedömer att resultatet av ESCORT-HU-studien bör tolkas med stor försiktighet då studien är observationell i sin natur och därmed är känslig för inverkan av så kallade störfaktorer. Det är med annat ord osäkert att det råder ett kausalt samband mellan exponering för Siklos tabletter och kliniska händelser då de inkluderade patienterna inte har randomiserats till respektive intervention. Möjlig mekanism bakom den gynnsamma effekten av Siklos tabletter skulle kunna vara bättre doseringsmöjlighet som gör att både under- och överdosering med HU kan undvikas. TLV bedömer samtidigt att det råder ett behov av större sortimentsbredd i form av alternativa beredningsformer/styrkor av HU. Dosen av HU i kapselform avrundas till närmast 500 mg vilket kan resultera i underdosering i vissa fall och överdosering i andra. Långvarig överdosering hos barn med låg kroppsvikt kan därmed bli påtaglig och skapa terapeutiska utmaningar och kan i vissa fall leda till att man skjuter upp behandling för dessa patienter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att behandling med Siklos tabletter vid sicklecellsjukdom har en eventuell positiv effekt på kliniska händelser inklusive sjukhusinläggningar jämfört med hydroxyurea i kapselform. Det råder stora osäkerheter kring den exakta storleken på denna effektfördel. TLV bedömer även att det råder ett behov av större sortimentsbredd i form av alternativa beredningsformer/styrkor av hydroxyurea för patienter med låg kroppsvikt vars dagliga dosbehov av hydroxyurea understiger 500 mg. TLV bedömer däremot att samma behov av Siklos inte föreligger för patienter vars dagliga dosbehov av HU motsvarar 500 mg eller mer. Detta eftersom HU i kapselform i regel kan användas för dessa patienter utan samma risk för feldosering.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys mellan Siklos tabletter och generiskt hydroxyurea (HU) i kapselform. Företaget anser att behandling med Siklos resulterar i en kostnadsbesparing för patienter med symptomatisk SCD genom att minska antalet dagar av sjukhusinläggningar och behovet av blodtransfusioner.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaderna för Siklos och generiskt HU i kapselform redovisas i tabell 4.

Tabell 4 Läkemedelskostnad för Siklos respektive HU kapslar, SEK, AUP

Läkemedel	Styrka	Förpackningsstorlek	AUP (SEK)
Siklos	100 mg	60 tabletter	673,55 kr
Siklos	1 000 mg	30 tabletter	3 177,65 kr
HU kapslar ¹⁹	500 mg	100 kapslar	258,24 kr

2.1.2 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen för Siklos är mellan 15 och 30 mg per kilo kroppsvikt och dag. Företagets kostnadsminimeringsanalys baseras på den genomsnittliga dosen för barn (20 mg/kg kroppsvikt/dag) respektive vuxna (16 mg/kg kroppsvikt/dag) från ESCORT-HU. Baserat på genomsnittlig kroppsvikt (30 kg för barn och 80 kg för vuxna) motsvarar det en dos på 600 mg per dag för barn respektive 1 280 mg per dag för vuxna, vilket ger en årlig läkemedelskostnad för Siklos tabletter på 23 107,20 kronor (barn) respektive 49 685,40 kronor (vuxna) vid ansökt AUP. Kostnaden för dosering vid behandling med Siklos beräknas utifrån att tabletten för respektive styrka är försedd med delningsskåra. Tabletten i styrkan 100 mg är försedd med en skåra, vilket möjliggör delning i två lika stora delar. Tabletten i styrkan 1 000 mg är försedd med tre skåror, vilket möjliggör delning i fyra lika stora delar.

Genomsnittlig daglig dos för HU kapslar avrundas till närmaste 500 mg då delning av HU kapslar inte rekommenderas. Detta genererar en genomsnittlig daglig dos på 500 mg för barn respektive 1 500 mg för vuxna (600 mg/dag respektive 1 280 mg/dag avrundat till närmaste 500 mg) till en årlig kostnad på cirka 930 kronor respektive 2 790 kronor vid AUP.

Se tabell 5 för en översikt av läkemedelskostnad för patienter i åldern 18 år och yngre och patienter över 18 år för respektive läkemedel.

Tabell 5 Läkemedelskostnad per patient, SEK, AUP

Läkemedel	Patienter ≤ 18 år	Antal tabletter eller kapslar per dag	Förpackningar per år	Läkemedelskostnad per patient och år	Läkemedelskostnad per patient och dag
Siklos	100 mg, 60 st	1	6	4 041,30	11,07
	1 000 mg, 30 st	0,5	6	19 065,90	52,24
	Totalt			23 107,20	63,31
HU kapslar	500 mg, 100 st	1	3,6	929,66	2,55
	Totalt			929,66	2,55
Läkemedel	Patienter > 18 år	Antal tabletter eller kapslar per dag	Förpackningar per år	Läkemedelskostnad per patient och år	Läkemedelskostnad per patient och dag
Siklos	100 mg, 60 st	0,5	3	2 020,65	8,30
	1 000 mg, 30 st	1,25	15	47 664,75	130,59
	Totalt			49 685,40	141,66
HU kapslar	500 mg, 100 st	3	10,8	2 788,99	7,64
	Totalt			2 788,99	7,64

¹⁹ Genomsnittlig läkemedelskostnad för generiskt HU beräknas utifrån pris för periodens vara för augusti (Oribamide), september (Hydroxyurea medac) och oktober (Hydroxyurea medac) 2022.

2.1.3 Sjukhusinläggningsdagar

Företaget använder data för antal dagar av sjukhusinläggningar från studien ESCORT-HU för att uppskatta antalet dagar i genomsnitt per patient för de som erhållit behandling med Siklos tabletter jämfört med de som tidigare erhållit behandling med HU kapslar.

Tabell 6 Antal sjukhusinläggningsdagar per år för patienter som bytt till behandling med Siklos jämfört med HU-erfarna patienter.

	HU-erfarna (under föregående år)	Ett år efter initiering av Siklos	Skillnad i procent (%)	Skillnad i antal dagar
Antal sjukhusvistelser	[--]	[--]	[--]	-
Antal dagar av sjukhusinläggningar	[--]	[--]	[--]	[--] dagar

I företagets kostnadsminimeringsanalys anges en daglig kostnad för sjukhusinläggningar på 12 815 kronor²⁰ för barn (barnmedicin, slutenvård) respektive 9 684 kronor²¹ för vuxna (hematologi, slutenvård).

2.1.4 Blodtransfusioner

Studien ESCORT-HU visar att andelen patienter som genomgått minst en blodtransfusion till följd av sjukdomen minskade från [--] procent ([--] av [--]) för patienter som tidigare erhållit HU till [--] procent ([--] av [--]) efter ett år på behandling med Siklos. Företaget anger en kostnad för blodtransfusion på 4 560 kronor²¹ per tillfälle och framhåller att detta innebär ytterligare kostnadsbesparingar vid behandling med Siklos.

2.1.5 Övrig nytta som inte inkluderas i analysen

Företaget anger att det finns livskvalitetsvinster för patienter som kan reducera antalet VOC och ACS. ESCORT-HU studien visar att andelen som drabbades av VOC respektive ACS minskade signifikant ett år efter införande av behandling med Siklos (VOC för barn respektive vuxna reducerades med [--] respektive [--]. ACS reducerades med [--] % i respektive patientgrupp). Livskvalitetsviktorer inkluderas inte i företagets hälsoekonomiska analys.

TLV:s diskussion

ESCORT-HU-studien visar på en reduktion av antalet patienter som erhöll minst en blodtransfusion ett år efter initiering av Siklos vilket skulle kunna innebära minskade behandlingskostnader i förhållande till jämförelsealternativet. TLV saknar uppgifter avseende det totala antalet blodtransfusioner som genomfördes i studien ESCORT-HU samt hur stor andel av blodtransfusioner som sker inom dagvård (t. ex. på en blodcentral) vid SCD i Sverige. Företaget har återkopplat att inga uppgifter avseende totala antalet blodtransfusioner samlades in i ESCORT-HU utan enbart data för andelen patienter som erhållit minst en blodtransfusion. TLV kan därmed inte ta hänsyn till de kostnadsbesparingar som reduktion av blodtransfusioner eventuellt kan generera vid initiering av Siklos tabletter.

TLV:s bedömning: TLV saknar uppgifter kring skillnad i totala antalet blodtransfusioner som genomförs på patienter med sicklecellsjukdom efter initiering av Siklos jämfört med patienter som tidigare erhållit hydroxyurea i kapselform. TLV kan därmed inte ta hänsyn till de kostnadsbesparingar som reduktion av antalet blodtransfusioner eventuellt kan generera vid behandling med Siklos.

²⁰ Regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2022, Verksamhetsområde barnmedicin, s. 47 (115).

²¹ Regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2022, Verksamhetsområde hematologi, onkologi och strålningsfysik, s.51 (115).

3 Resultat

3.1 Företagets kostnadsminimeringsanalys

3.1.1 Antaganden i företagets kostnadsminimeringsanalys

Följande central del påverkar skillnaden i totala kostnader mellan behandling med Siklos och den för patienter som enbart erhållit behandling med HU kapslar i företagets analys:

- Reducering av antalet inläggningsdagar på slutenvårdsavdelning.

Företaget anför även att behandling med Siklos kan generera ytterligare kostnadsbesparingar jämfört med HU kapslar om hänsyn tas till reduktion av antal blodtransfusioner. Denna parameter inkluderas dock inte i företagets analys då uppgifter kring det totala antalet blodtransfusioner för patienter i ESCORT-HU saknas.

3.1.2 Resultatet i företagets kostnadsminimeringsanalys

Resultatet från företagets kostnadsminimeringsanalys visar att Siklos är kostnadsbesparande med 8 450 kr per år jämfört med generiskt HU i kapselform för patienter i åldern 18 år eller yngre. Kostnad för Siklos överstiger den för jämförelsealternativet med cirka 23 750 konor för patienter över 18 år, även då hänsyn tas till reducerade sjukhusinläggningsdagar. Vid beaktande av reduktion av antalet blodtransfusioner menar företaget att behandlingens kostnaden för Siklos även är lägre än den för jämförelsealternativet för patienter över 18 år.

För en sammanfattning av resultat i företagets kostnadsminimeringsanalys, se tabell 7.

Tabell 7 Resultat i företagets kostnadsminimeringsanalys

Patienter ≤ 18 år	HU kapslar	Siklos	Skillnad
Läkemedelskostnader per år	930 kr	23 107 kr	22 177 kr
Kostnad för antal sjukhusinläggningsdagar per år	[--] kr	[--] kr	-30 627 kr
Totala kostnader per år	[--] kr	[--] kr	-8 450 kr
Patienter > 18 år			
Läkemedelskostnad per år	2 789 kr	49 685 kr	46 896 kr
Kostnad för antal sjukhusinläggningsdagar per år	[--] kr	[--] kr	-23 145
Totala kostnader per år	[--] kr	[--] kr	23 751 kr

3.2 TLV:s analys

TLV anser att det råder stora osäkerheter kring den exakta storleken av behandlingsfördel med Siklos jämfört med HU i kapselform. Därav har TLV utfört ett antal känslighetsanalyser med utgångspunkt från företagets kostnadsminimeringsanalys.

TLV inkluderar inte scenarion utifrån genomsnittlig daglig dosering för vuxna i känslighetsanalyserna då företaget inte har kunnat visa att kostnaden för Siklos understiger den för jämförelsealternativet för denna patientgrupp.

TLV:s känslighetsanalyser visar att skillnad i behandlingskostnad för Siklos, jämfört med HU i kapselform, varierar med cirka -12 800 kr och 10 800 kr per patient och år. Behandlingskostnaden för Siklos är lägre eller i nivå med den för jämförelsealternativet då det dagliga dosbehovet understiger 500 mg.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analys

Följande faktorer har en märkbar inverkan på resultatet:

- Storleken av relativ effektfördel för Siklos och därmed antalet dagar av sjukhusinläggningar per år.
- Läkemedelskostnad baserat på patientens genomsnittliga dosbehov per dag.

I känslighetsanalyserna utgår TLV från en dos på 20 mg per kg kroppsvikt per dag vilket motsvarar genomsnittlig dosering för patienter 18 år och yngre i ESCORT-HU.

3.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

För en översikt av TLV:s känslighetsanalyser som inkluderar justeringar på upp till 50 procent avseende skillnad i antalet sjukhusinläggningsdagar per år för Siklos i förhållande till HU i kapselform, se tabell 8.

Tabell 8 TLV:s känslighetsanalyser

Parameter	Uppgifter i företagens kostnadsminimeringsanalys			TLV:s känslighetsanalyser			
	HU kapslar	Siklos	Skillnad	Antalet sjukhusinläggningsdagar för Siklos efter justering av effektskillnad			
				- 20 %	- 30 %	- 40 %	- 50 %
Antalet sjukhusinläggningsdagar per år	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]
Kostnad för sjukhusinläggningar per år (barnmedicin, slutenvård) *	[--] kr	[--] kr	[--] kr	[--] kr	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader per år utifrån genomsnittlig dos på 20 mg per kg kroppsvikt per dag							
Justering	Kroppsvikt (kg)	Dos/dag	Antal kapslar per vecka	Antal tabletter per vecka	Kostnad per år HU kapslar	Kostnad per år Siklos	Skillnad
-20 %	15	300 mg	4 x 500 mg	3x7 100 mg	[--] kr	[--] kr	-12 780 kr
	20	400 mg	6 x 500 mg	4x7 100 mg	[--] kr	[--] kr	-8 963 kr
	25	500 mg	7 x 500 mg	½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	-6 164 kr
	30	600 mg	8 x 500 mg	1x7 100 mg ½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	-2 212 kr
	35	700 mg	10 x 500 mg	2 x7 100 mg ½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	1 605 kr
-30 %	15	300 mg	4 x 500 mg	3x7 100 mg	[--] kr	[--] kr	-9 717 kr
	20	400 mg	6 x 500 mg	4x7 100 mg	[--] kr	[--] kr	-5 900 kr
	25	500 mg	7 x 500 mg	½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	-3 101 kr
	30	600 mg	8 x 500 mg	1x7 100 mg ½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	851 kr
	35	700 mg	10 x 500 mg	2x7 100 mg ½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	4 668 kr
-40 %	15	300 mg	4 x 500 mg	3x7 100 mg	[--] kr	[--] kr	-6 654 kr
	20	400 mg	6 x 500 mg	4x7 100 mg	[--] kr	[--] kr	-2 837 kr
	25	500 mg	7 x 500 mg	½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	-38 kr
	30	600 mg	8 x 500 mg	1x7 100 mg ½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	3 914 kr
	35	700 mg	10 x 500 mg	2x7 100 mg ½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	7 731 kr
-50 %	15	300 mg	4 x 500 mg	3x7 100 mg	[--] kr	[--] kr	-3 592 kr
	20	400 mg	6 x 500 mg	4x7 100 mg	[--] kr	[--] kr	225 kr
	25	500 mg	7 x 500 mg	½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	3 024 kr
	30	600 mg	8 x 500 mg	1x7 100 mg ½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	6 976 kr
	35	700 mg	10 x 500 mg	2x7 100 mg ½ x7 1000 mg	[--] kr	[--] kr	10 793 kr

* Baserat på en kostnad på 12 815 kr/dag

3.2.3 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som mycket hög. ESCORT-HU är en observationell studie där de inkluderade patienterna inte har randomiserats till respektive intervention. TLV anser att det råder stora osäkerheter kring storleken av relativ effekt för Siklos jämfört med HU i kapselform och därmed skillnaden i antalet dagar av sjukhusinläggningar per år. Ytterligare osäkerheter förknippade med den hälsoekonomiska bedömningen är den genomsnittliga doseringen som används i analysen (20 mg/kg/dag) då rekommenderad dos kan variera mellan 15 och 30 mg per kilo kroppsvikt per dag.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget anger att cirka [-] patienter per år kan komma att vara aktuella för behandling med Siklos år 2027. Detta till en prognostiserad fullskalig försäljning på [-] miljoner kronor (AUP). Prognosen avser samtliga patienter som antas behandlas med Siklos inom godkänd indikation.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV anser att det finns stora osäkerheter kring storleken av effektfördel för Siklos i förhållande till jämförelsealternativet och därmed skillnad i antalet dagar av sjukhusinläggningar per år. TLV har därför utfört ett antal känslighetsanalyser med utgångspunkt från företagets kostnadsminimeringsanalys. TLV:s analys visar att behandlingskosten för Siklos är lägre eller i nivå med den för jämförelsealternativet då det dagliga dosbehovet av HU understiger 500 mg.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutsriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

I tabell 6 anges uppgifter som företaget har lämnat in avseende subventionsstatus och pris i andra länder för Siklos.

Tabell 9 Pris och subventionsstatus för Siklos i andra länder

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

5 Regler och praxis

5.1 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 i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 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.

5.3 Praxis

TLV har tidigare begränsat subvention även med avseende på avgränsad patientgrupp (jfr 2001/02:63 s. 37 ff.), se t.ex. beslut i ärende med dnr 679/2022. Vad gäller begränsning till högsta dos, se t.ex. TLV:s beslut i ärende med dnr 1316/2014. Dosering beror på kroppsvikt. TLV har tidigare begränsat subvention beroende på patientens vikt, se TLV:s beslut i ärende med dnr 3699/2014. Jfr beslut i ärende 3535/2021 (BMI).

TLV har tidigare jämfört med alternativ som förskrivs off label, se beslut i ärende med dnr 2183/2020. Beslutet har överklagats, Kammarrätten i Stockholm har beviljat prövningstillstånd i mål nr 337/22. Förvaltningsrätten gick på TLV:s linje.

6 Sammanvägning

Sicklecellsjukdom (SCD) är en ärftlig sjukdom som orsakas av en förändring i hemoglobinstrukturen. Den förändrade strukturen leder till en formförändring av de röda blodkropparna till sickleceller. Två vanliga komplikationer som står för merparten av de akuta sjukhusinläggningarna vid SCD är smärtsamma vasoocklusiva kriser (VOC) och akut bröstsyndrom (ACS).

Siklos är avsett för att förebygga återkommande smärtsamma VOC, inklusive ACS, hos vuxna, ungdomar och barn äldre än 2 år som lider av symtomatiskt sicklecellsyndrom. Subventionsansökan för Siklos avser hela den godkända indikationen.

Siklos tillhandahålls i tablettform med delningsskåra/or och innehåller det verksamma ämnet hydroxikarbamid som även kallas för hydroxyurea (HU). En av mekanismerna är en ökad koncentration av fosterhemoglobin vilket stör polymerisering av muterat hemoglobin och förhindrar formförändring av röda blodkroppar till sickleceller.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Siklos tabletter vid SCD är generiskt HU i kapselform. HU utgör den vanligaste sjukdomsmodifierande behandlingen för aktuell patientgrupp och svenska rekommendationer anger att tillgängliga HU-preparat i kapselform (500 mg kapsel är i dagsläget den enda tillgängliga beredningsformen för dessa preparat) kan användas vid SCD utanför godkänd indikation. Vad som ska utgöra relevant behandlingsalternativ framgår av TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2). Där framgår att det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen ska utgöra jämförelsealternativ. Det framgår av de allmänna råden att

relevant jämförelsealternativ kan utgöras av ett läkemedel som inte har samma indikation, så kallad off-label. Enligt TLV:s bedömning finns därför inte skäl för att efterkomma företagets begäran om att Siklos tabletter bör jämföras mot ingen behandling.

Effekten av Siklos tabletter vid SCD dokumenterats i en stor fas IV-studie, ESCORT-HU. Resultatet av denna studie visar att, hos patienter som tidigare behandlats med hydroxikarbamid i kapselform, resulterar ett byte till Siklos tabletter i statistiskt signifikant lägre risk för SCD-relaterade kliniska händelser såsom VOC och ACS samt SCD-relaterade sjukhusinläggningar.

TLV bedömer att resultatet av ESCORT-HU-studien bör tolkas med stor försiktighet då studien är observationell i sin natur och därmed är känslig för inverkan av så kallade störfaktorer. En eventuell effektfördel av Siklos tabletter jämfört med HU i kapselform kan inte helt uteslutas men det råder stora osäkerheter kring den exakta storleken av denna behandlingsfördel. Möjlig mekanism bakom den gynnsamma effekten av Siklos tabletter skulle kunna vara bättre doseringsmöjlighet som gör att både under- och överdosering med HU kan undvikas.

TLV bedömer samtidigt att det råder ett behov av större sortimentsbredd i form av alternativa beredningsformer/styrkor av HU i syfte att undvika långvarig överdosering framför allt hos barn med låg kroppsvikt vars dagliga dosbehov av hydroxyurea understiger 500 mg. TLV bedömer däremot att samma behov av Siklos inte föreligger för patienter vars dagliga dosbehov av HU motsvarar 500 mg eller mer. Detta eftersom HU i kapselform i regel kan användas för dessa patienter utan samma risk för feldosering.

Den årliga läkemedelskostnaden för Siklos motsvarar 23 107 kronor (baserat på en genomsnittlig kroppsvikt på 30 kg) för patienter 18 år eller yngre respektive 49 685 kronor (baserat på en genomsnittlig kroppsvikt på 80 kg) för patienter över 18 år vid ansökt AUP.

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys mellan Siklos tabletter och generiskt HU i kapselform. Enligt denna, med hänsyn tagen till reducering av antalet inläggningar på slutenvårdsavdelning, är behandling med Siklos tabletter kostnadsbesparande med 8 400 kronor per år för patienter 18 år eller yngre respektive genererar en högre kostnad per år med 23 750 konor för patienter över 18 år. Vid beaktande av reducering av antalet blodtransfusioner menar företaget att behandlingarkostnaden för Siklos även är lägre än den för jämförelsealternativet för patienter över 18 år.

TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser, med utgångspunkt från företagets kostnadsminimeringsanalys. Utifrån dessa analyser bedömer TLV att behandlingarkostnaden för Siklos är lägre eller i nivå med den för jämförelsealternativet då det dagliga dosbehovet av HU understiger 500 mg.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast som förebyggande behandling av återkommande smärtsamma vaso-ocklusiva kriser inklusive bröstsyndrom hos patienter med symtomatiskt sicklecellsyndrom vars dagliga dosbehov av hydroxyurea understiger 500 mg per dag.

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.