



Krizanlizumab (Adakveo)

vid vasookklusiva kriser vid sicklecellanemi hos individer 16 år och äldre

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2020-03-17

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKR.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Krizanlizumab (Adakveo, tidigare känd som SEG101) är en humaniserad antikropp mot P-selektin framtagen av Novartis [1]. Novartis söker nu marknadsföringstillstånd på indikationen vasookklusiva kriser vid sicklecellanemi hos individer 16 år och äldre [1].

P-selektin, ett celladhesionsprotein som spelar en central roll i de multicellulära interaktionerna som kan leda till vasookklusiva kriser, blockeras av krizanlizumab [2]. Genom att binda till P-selektin lokaliserat på ytan av aktiverat endotel och trombocyter kan krizanlizumab blockera reaktioner mellan endotelceller, trombocyter, erythrocyter och leukocyter. På så sätt förhindras ocklusion av små blodkärl, blodflödet kan upprätthållas och vasookklusiva kriser och till det associerad sicklecellrelaterad smärta kan undvikas [2]. Krizanlizumab ges som en intravenös infusion i dosen 5 mg/kg under 30 minuter vecka 0, vecka 2 och därefter var fjärde vecka [1, 2]. Preparatet har sär läkemedelsstatus både inom EMA och FDA [3].

Förväntat godkännande

Ansökan om marknadsföringstillstånd lämnades in i juli 2019 [4]. Uppskattad tidpunkt för godkännande är Q2/Q3 2020.

Kliniskt behov och patientpopulation

Sicklecellanemi är en autosomt recessiv genetisk sjukdom som beror på en mutation i betaglobingenen HBB [5, 6]. Polymeriserat hemoglobin bildas vilket leder till deformerade erythrocyter, sickleceller, med sämre flexibilitet, kortare livslängd och risk för ocklusion i kroppens små kärl [5]. Sicklecellanemi med kris används för att beteckna tillstånd med smärtepisoder till följd av att sickling (hopklumpning av de sickleformade blodkropparna) i blodkärlen leder till vasooclusion och ischemi [6]. Allvarliga komplikationer som kan förekomma är försämrad organsomblödning, infektioner, bensår, njurskador och stroke [6]. De vanligaste symtomen hos barn är smärtsamma episoder, daktylit och mjältsekvestering [7]. Hos vuxna utgör akuta koronarsyndrom den vanligaste dödsorsaken hos patienter med sicklecellanemi [5]. Medianöverlevnaden i USA år 2006 beräknades vara 39 år [5].

Prevalensen av sicklecellanemi i Sverige är okänd [5, 6]. Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas hade 306 individer i Sverige fått diagnosen D57 (Sicklecellssjukdomar) i specialiserad öppenvård [8].

Förskrivarkategori

Troliga förskrivarkategorier är specialister i hematologi och pediatrik.

Rekommenderad behandling idag

Behandlingen vid sicklecellanemi består främst av förebyggande åtgärder fokuserade på att lindra symtom och förebygga komplikationer [6]. De sjukdomsmodifierande behandlingar som finns tillgängliga är behandling med hydroxyurea, blodtransfusion och allogen stamcellstransplantation [6]. Förstahandsval vid symtomatisk sjukdom hos vuxna är hydroxyurea som dock saknar denna indikation i FASS [5, 6, 9]. Blodtransfusion för att korrigera anemi och minska andelen muterat hemoglobin är ett annat alternativ som inte sällan kompliceras av sekundär hemokromatos [5]. Allogen stamcellstransplantation är ett riskfyllt behandlingsalternativ som dock kan vara kurativ om den lyckas. Denna behandling förutsätter att lämplig donator finnes [6].

Klinisk effekt

Ansökan om marknadsföringstillstånd baseras på resultatet av den publicerade SUSTAIN-studien [2]. Studien är sammanfattad i tabellen nedan (ovanför referenserna). I denna fas 2-studie randomiserades 198 patienter med sicklecellanemi i USA, Brasilien och Jamaica, mellan 16–65 år gamla, till placebo eller krizanlizumab infusioner 2,5 mg/kg eller 5,0 mg/kg. Infusionerna gavs vecka 0 och 2, därefter var fjärde vecka till och med vecka 52. Uppföljningen fortsatte sedan till åtta veckor efter sista dosen. Studien förefaller välgjord men det bör noteras att bortfallet i studien var 35 procent. De redovisade bortfallen fördelade sig tämligen lika mellan högdos krizanlizumab (5,0 mg/kg) och placebogruppen [10]. Primär utfallsvariabel var skillnad i årlig frekvens av sicklecellrelaterad smärtekris vid högdos krizanlizumabbehandling jämfört med placebo [2]. Den primära utfallsvariabeln analyserades enligt intention-to-treat-princip, det vill säga baserat på alla patienter som randomiserats (n=198).

Antal kriser per år minskade signifikant i högdosgruppen med 45,3 procent (median 1,63) i förhållande till placebogruppen (median 2,98). Patientrapporterad livskvalitet och skillnad i smärta visade ingen signifikant skillnad och endast små skillnader kunde uppmätas under studien. Ett urval av andra sekundära utfall är redovisade i tabellen. [2].

Kliniska observanda

Totalt rapporterades minst en allvarlig biverkan hos 55 patienter, 17 (27%) i placebogruppen, 21 (33%) i lågdos och 17 (26%) i högdos krizanlizumabgrupperna [2]. De vanligaste allvarliga biverkningarna var pyrexia (två i högdos, en i placebogruppen), influensa (tre i lågdosgruppen) och pneumoni (tre i vardera högdos-och placebogruppen, två i lågdosgruppen). Fem patienter avled under studien, två vardera i högdos- och placebogrupperna och en i lågdosgruppen. Ytterligare tre livshotande biverkningar i studien inträffade. Ett fall vardera av sepsis (i placebogruppen), anemi (lågdos krizanlizumabgruppen) och intrakraniell blödning (lågdosgruppen). Biverkningar som i studien förekom hos ≥ 10 procent i krizanlizumabgruppen och minst dubbelt så ofta som vid placebo var: artralgi, diarré, pruitus, kräkningar, bröstsmärta [2].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Man har påbörjat rekrytering till en fas 3-studie (STAND) som ska undersöka effekt och säkerhet av två doser krizanlizumab (5,0 mg/kg and 7,5 mg/kg) med eller utan hydroxyurea/hydroxykarbamid för behandling av vasoocklusiva kriser vid sicklecellanemi [11]. Det finns en pågående farmakokinetisk och farmakodynamisk fas 2-studie [12] och en fas 2 dos-och säkerhetsstudie på pediatrika patienter (från sex månaders ålder till 18 år) där rekrytering pågår [13]. Vidare finns en fas 2-studie som ska undersöka effekt och säkerhet av krizanlizumab vid njurskada relaterad till sicklecellanemi (STEADFAST) [14]. Även en effekt-och säkerhetsstudie (fas 2) av krizanlizumab för behandling av priapism vid sicklecellanemi har påbörjat rekryteringen [15]. En fas 1/2-studie av krizanlizumab i kombinationsbehandling vid myelofibros (ADORE) finns också registrerad [16].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Enligt clinicaltrials.gov finns 707 studier registrerade som rör sicklecellanemi varav 84 rubricerade med indikation sicklecellanemikris. Av dessa är 18 fas 3-studier. Några rör smärtlindring i samband med sicklecellanemikris; sufentanil jämfört med EMONO (Equimolar Mixture of Oxygene-Nitrous Oxide) [17] och intranasalt eller intravenöst ketamin [18, 19]. Andra är inriktade på att behandla vasoocklusiva kriser som rivipansel (GMI70) [20], tikagrelor [21], Omega-3 fettsyretillägg [22] intravenöst magnesium [23]. Det finns även avslutade fas 3-studier bland annat på l-arginine [24], n-acetylcystein [25], poloxamer 188 [26], metylprednisolon/prednison [27] och apixaban [28].

Ytterligare substanser och behandlingsmetoder befinner sig i tidigare faser men vilka som kommer att gå vidare till fas 3-studier är oklart [29]. Glutamin (Endari) som godkänts av FDA på indikationen sicklecellanemikriser drog i höstat tillbaka sin ansökan om marknadsföringstillstånd inom EU [30]. Vid granskningen av EMA ifrågasattes den höga bortfallsfrekvensen i den pivotala studien (cirka 30 procent) [30].

Pris

Krizanlizumab blev nyligen godkänt i USA och priset där förväntas ligga på 2 357 USD (1 USD = 10,13 SEK, växelkurs 191210) per ampull [31]. De flesta patienter använder tre till fyra ampuller per månad vilket skulle ge en årskostnad på cirka 100 000 USD (950 000 SEK). Krizanlizumab kan förväntas bli ett rekvisitionsläkemedel.

Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården

Sicklecellanemi är en ovanlig sjukdom vilket gör att påverkan på vården som helhet torde bli liten. Barn utgör en stor andel och krizanlizumab har ännu inte visats ha effekt hos barn och ungdomar men pediatrika studier pågår och en doseringsstudie har publicerats [32].

Om krizanlizumab blir godkänt så kan det nog komma att kombineras med hydroxyurea vilket är den behandling som används idag. Subgruppsanalys har visat positiv effekt jämfört med placebo vid kombinationsbehandling [33]. Behandlingen ges som intravenös infusion vilket kräver dagvårdsresurser. Patienterna samlas med fördel till behandling vid samma tillfälle för att minska restvolymen läkemedel i ampullerna.

Om behandlingen kan minska antalet sicklecellkriser och minskad risk för organpåverkan skulle möjligen behovet av allogen stamcelltransplantation kunna minska.

Uppföljningsmöjligheter

Uppföljningsmöjligheter med administrativa data baserat på diagnos (D57), KVÅ-kod för infusionsbehandling (DT016) och ATC-kod för krizanlizumab (B06AX01) och med utfallsmått som akutbesök och sjukhusinläggningar är möjligt. Volym kan följas med sedvanlig läkemedelsstatistik för rekvisition. Det saknas kvalitetsregister för sicklecellanemi och andra sicklecellsjukdomar [34]. Med tanke på att 1/3 av de randomiserade patienterna avbröt studien blir det viktigt med uppföljning [2]. Detta i kombination med att kostnaden kan förväntas bli hög gör att ett ordnat införande förefaller rimligt.

Andra marknader

Krizanlizumab godkändes i november 2019 av FDA i USA [1].

Troliga framtida försäljningsargument

I ett pressmeddelande från Novartis i samband med att krizanlizumab blev godkänt av FDA framhölls att Adakveo (krizanlizumab) är det första FDA-godkända läkemedlet för sicklecellanemi som verkar via P-selektin som har en viktig roll i vasoocklusion [1]. Vidare framhålls att studien visar att läkemedlet gav en reduktion med 45 procent i motsvarande årsfrekvens av vasooklusiva kriser oavsett genotyp eller samtidig behandling med hydroxyurea. Huvudprövaren för SUSTAIN-studien, Dr Kenneth Ataga från Center for Sickle Cell Disease, University of Tennessee Health Science Center at Memphis är citerad: “We know this drug can decrease the frequency of sickle cell pain crises in a significant and clinically meaningful way... The approval of crizanlizumab is an important advancement for people living with this very difficult condition.” [1].

Författare

Mia von Euler

Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Expertrådet för neurologiska sjukdomar, Region Stockholm

Emelie Elfving

ST-läkare, Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare, Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Expertrådet för smärtlindring och analgetika, Region Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jäv föreligger.

Tabell

SUSTAIN (NCT01895361) [2, 10, 35]				
Studietyp	Dubbelblind, 1:1:1 randomiserad, placebokontrollerad, fas II, multicenterstudie			
Antal patienter	198			
Inklusionskriterier, i urval	Sicklecellanemi (HbSS, HbSC, HbSβ ⁰ , HbSβ ⁺ , andra genotyper) Ålder: 16-65 år (sänkt från 18 år under studiens gång) 2-10 sicklecellrelaterade smärtekriser under 12 månader före inklusion Om hydroxyurea- eller erytropoetinbehandling: >6 månader behandling med stabil dos under minst 3 månader före inklusion För kvinnor i fertil ålder krav på högeffektivt preventivmedel och negativt graviditetstest Informerat samtycke			
Exklusionskriterier, i urval	Kroniska transfusioner eller HbA >20% av totalt hemoglobin Hb <40 g/L Planerad större kirurgi under studien Annan kronisk antikoagulantibehandling än acetylsalicylsyra Instabil kardiovaskulär/neurologisk/endokrin/hepatisk/renal sjukdom ej relaterad till sicklecellanemi Cancerdiagnos annan än icke-melanom hudcancer eller cervikal cancer in situ inom 5 år Stroke inom 2 år från inklusion			
Jämförelsearmar inkl dos	iv-infusion totalt 14 gånger under 52 veckor med: krizanlizumab låg dos: 2,5 mg/kg krizanlizumab hög dos: 5,0 mg/kg placebo			
Uppföljningstid	Totalt 58 veckor (6 veckor efter sista dos)			
Primär utfallsvariabel	Skillnad i annualiserade smärtekriser av sicklecellrelaterad smärtekris vid krizanlizumabbehandling jämfört med placebo			
Sekundära utfallsvariabler, i urval	Antal dagar med sjukhusvård Tid till första och andra sicklecellkrisen Annualiserade okomplicerade smärtekriser (andra kriser än akut lungsyndrom, lever- eller mjältsekvestrering eller priapism) Akut lungsyndrom Patientrapporterade utfall			
Bortfall (n=69, 35%)	Anledning	Lågdos krizanlizumab (n=21)	Högdos krizanlizumab (n=24)	Placebo (n=24)
	Död	1	2	2
	Försöksperson avbröt	6	7	6
	Ej uppföljd	4	4	6
	Ej följsam/PI-beslut	5	3	3
	Övrigt	5	8	7
Resultat (ITT)		Lågdos krizanlizumab (n=66)	Högdos krizanlizumab (n=67)	Placebo (n=65)
	Primärt median (IQR):	2,01 (1,00-3,98)	1,63 (0,00-3,97)**	2,98 (1,25-5,87)
	skillnad jmf placebo	-32,6% (p=0,18)	-45,3% (p=0,01)	
	antal pat utan kris	12/66	24/67	11/65
	Sjukhusvård (dagar, median, IQR)	6,87 (0,00-18,00)	4,00 (0,00-25,72)	6,87 (0,00-28,30)
	Tid till första kris (median, månader, IQR)	2,20 (0,95-6,60)	4,07 (1,31-NR)***	1,38 (0,39-4,90)
	Tid till andra kris (median, månader, IQR)	9,20 (3,94-12,16)	10,32 (4,47-NR)*	5,09 (2,96-11,01)
	Okomplicerade kriser årligen (median, IQR)	2,00 (0,00-3,02)	1,08 (0,00-3,96)*	2,91 (1,00-5,00)
Akut bröstsyndrom (median, IQR)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, IQR: inter quartile range, NR: not reportable

Referenser

1. Novartis media release 15 nov. New Novartis medicine Adakveo® (crizanlizumab) approved by FDA to reduce frequency of pain crises in individuals living with sickle cell disease. 2019 [cited 2019-12-06]; Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/new-novartis-medicine-adakveo-crizanlizumab-approved-fda-reduce-frequency-pain-crisis-individuals-living-sickle-cell-disease>.
2. Ataga, K.I., et al., Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*, 2017. 376(5): p. 429-439.
3. Reichert J Antibody society. Crizanlizumab-tmca (Adakveo) approved by FDA. 2019 [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.antibodysociety.org/category/food-and-drug-administration/>.
4. Agency, E.M. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use July 2019 [cited 2019 Dec, 9]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-july-2019_en.pdf.
5. Kjellander, C., et al., Sicklecellanemi ger skiftande symtombild och hög morbiditet. Allvarlig prognos vid världens vanligaste genetiska sjukdom. *Läkartidningen*, 2015. 112.
6. Socialstyrelsen ovanliga diagnoser. Sicklecellanemi. 2017 [cited 2019-12-05]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/sicklecellanemi/>.
7. Kjellander C. Sicklecellsanemi och andra sicklecellssjukdomar (internetmedicin.se). . 2019 [cited 2019-12-05]; Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=4263>
8. Socialstyrelsen, Information från socialstyrelsens statistiska databas. [cited 2019-12-05]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserispecialiseradoppnenvard>.
9. Summary of Products Characteristics for Siklos. [cited 2019-12-12]; Available https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_en.pdf
10. Ataga, K.I., et al. Supplement to: Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376:429-39. [cited 2019 Dec, 9]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611770>
11. Clinicaltrials.gov [NCT03814746] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814746>.
12. Clinicaltrials.gov [NCT03264989] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03264989>.
13. Clinicaltrials.gov [NCT03474965] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474965>.
14. Clinicaltrials.gov [NCT04053764] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04053764>.

15. Clinicaltrials.gov [NCT03938454] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938454>.
16. Clinicaltrials.gov [NCT04097821] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04097821>.
17. Clinicaltrials.gov [NCT04076748] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04076748>.
18. Clinicaltrials.gov [NCT00252122] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00252122>
19. Clinicaltrials.gov [NCT02573714] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02573714>
20. Clinicaltrials.gov [NCT02433158] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02433158>.
21. Clinicaltrials.gov [NCT03615924] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615924>.
22. Clinicaltrials.gov [NCT02525107] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615924>.
23. Clinicaltrials.gov [NCT01197417] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01197417>.
24. Clinicaltrials.gov [NCT01142219] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01142219>.
25. Clinicaltrials.gov [NCT01849016] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01849016>.
26. Clinicaltrials.gov [NCT01737814] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737814>.
27. Clinicaltrials.gov [NCT00263562] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00263562>.
28. Clinicaltrials.gov [NCT02179177] [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179177>.
29. Carden MA, L.J., Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. *Haematologica*. 2019 Sep;104(9):1710-1719.
30. Groover, N., Endpoint News. Emmaus rescinds EU marketing application, following negative review. [cited 2019-12-09]; Available from: <https://endpts.com/emmaus-rescinds-eu-marketing-application-following-negative-review/>.
31. Liu, A. Fierce Pharma. Novartis eyes \$1B sales with FDA nod for targeted sickle cell disease drug Adakveo [cited 2019-12-09]; Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/novartis-wins-fda-nod-for-targeted-sickle-cell-disease-drug-adakveo-a-blockbuster-hopeful>.
32. Heeney, M., et al., Crizanlizumab dose confirmation in pediatric patients with sickle cell disease: Solace-kids trial design. *HemaSphere*, 2019. 3: p. 1028.
33. Kutlar, A., et al., Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol*, 2019. 94(1): p. 55-61.

34. Nationella Kvalitetsregister. 2019 [cited 2019 Dec, 9]; Available from: <http://www.kvalitetsregister.se/hittaregister/allanationellakvalitetsregister.1948.html>.
35. Clinicaltrials.gov. NCT01895361 [cited 2019-12-05]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01895361>.