

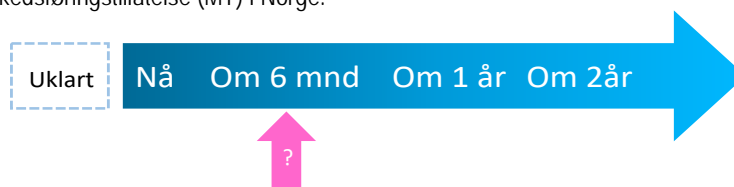


Krizanlizumab som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom ≥ 16 år

Type metode: Legemiddel
 Område: Blod
 Virkestoffnavn: Krizanlizumab
 Handelsnavn: N/A
 ATC-kode: B06A
 MT søker/innehaver: Novartis Europharm Ltd (1)
 Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden ble godkjent i USA av US Food and Drug Administration (FDA) 15. november 2019 men har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Metoden er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden ble tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2, 3)

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden, krizanlizumab, tidligere SeG101 (SeIG1), består av et monoklonalt antistoff utviklet for behandling av sigdcelleanemi. Antistoffet binder P-selectin, et protein som uttrykkes på overflaten av endotel celler (som dekker innsiden av blodårer), og på blodplater. Funksjonen av P-selectin er å kontrollere strømmen av hvite blodlegemer gjennom blodårer og sikre at de fester seg til blodårene ved inflammasjon eller for å reparere skade. Ved sigdcellesykdom bidrar P-selectin til å feste røde blodlegemer som er sigdformet til blodårer. Dette begrenser blodstrømmen gjennom mindre blodårer og leder til inflammasjon, smerte og vaso-okklusive kriser/episoder (VOE) (se nedenfor). Ved å binde P-selectin bidrar krizanlizumab til å opprettholde normal blodstrøm og hemme prosessen som leder til VOE, inflammasjon og smerte (4). Hensikten med metoden er å redusere antall VOE som er kjennetegn til sigdcelleanemi og hovedårsak til sykehusinnleggelse. Metoden administreres intravenøst (4) og er godkjent i USA for barn og voksne over 16 år.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sigdcellesykdom omfatter flere forskjellige arvelige lidelser som har en feil i de røde blodlegemene. Disse blodlegemene er vanligvis tallerkenformete, men ved sigdcellesykdom får de en sigdform. Dette hemmer blodets evne til å ta opp og frakte oksygen rundt om i kroppen. I tillegg kan sykdommen gi blodmangel (sigdcelleanemi). Dette gjelder særlig for den mest alvorlige formen for sigdcellesykdom. Sigdcelleformete blodceller skaper vaso-okklusive kriser/episoder (VOE) ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem. Dette kan hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførsel til vev noe som gir opphav til smerter, som for eksempel i skjelett og muskulatur. Slike VOE kan også skape ytterligere vevsskade og betennelse når blodtilførsel returneres (reperfusjonsskade) (5).

Sigdcellesykdom er den mest hyppig arvelig blodsykdom globalt der omtrent 5% av verdens befolkning er bærere av tilstanden (det vil si, har arvet genfeilen fra bare en av foreldrene). Bærere blir ikke selv syke men kan få barn med sykdommen. Personer som arver genfeilen fra begge foreldre får sigdcellesykdom og blir syke. Sigdcellesykdom er sjelden hos mennesker med genetiske avstamning fra Nord-Europa. Det å være bærer av genet er utbredt i mange land, spesielt afrikanske land og i Hellas, Italia og Midt-Østen. I USA er f.eks. åtte prosent av afroamerikanere bærere av genet, men bare 1 av 400 barn av afroamerikanske foreldre har sykdommen. Man antar at årsaken til den store utbredelsen av denne genfeilen skyldes at den reduserer risiko for å bli syk eller dø av malaria (6). I Norge er dette en sjelden sykdom som i 1997 tilsvarte 15 tilfeller (7). Vi har ikke funnet informasjon om dagens prevalens. På grunn av økt mobilitet av verdens befolkninger, kan man forvente en økning i sigdcellesykdom prevalens i flere land blant annet Norge.

Dagens behandling

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

Personer som er bærere av genfeilen behøver ingen behandling eller oppfølging. Den eneste behandlingen som kan helbrede sigdcelleanemi er beinmargstransplantasjon. Dette er krevende behandling, som først og fremst er et tilbud til barn med sykdommen. Også voksne behandles i økende grad med transplantasjon dersom det finnes ressurser til det. For de som ikke kan transplanteres består behandlingen av kontroller og oppfølging. Mange behandles med gjentatte blodoverføringer for å skifte ut mest mulig av de syke røde blodcellene. I tillegg finnes det ulike medisiner som kan lindre akutte anfall, og til en viss grad redusere antall og alvorlighet av anfallene. Ellers er det viktig å unngå infeksjoner, uttørring, kulde og stress. Rikelig væskeinntak er viktig. Pasienter med sigdcelleanemi følges av spesialister i blodsykdommer. Det er nødvendig med tett oppfølging og god behandling av akutte episoder (6). Behandling av smerte kan innebære bruk av smertestillende medikamenter f.eks paracetamol og ibuprofen. Ved sterke smerter, kan legen skrive ut reseptbelagte legemidler som for eksempel kodein eller sterke ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). Svært sterke smerter kan behandles med morfin, men dette krever innleggelse. Leger skriver ofte ut en kombinasjon av legemidler mot smerter. Alle kan ha bivirkninger hver for seg eller sammen. Den eneste behandling mot selve sigdcelleanemi er hydroxyurea (hydroksykarbamid) tabletter (Siklos) som reduserer dødelighet. Siklos er godkjent for bruk av barn og voksne over 2 år men er assosiert med noen bivirkninger f.eks en reduksjon an type hvite blodlegemer (neutrofiler) (8).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff/andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2019_077 Hydroksykarbamid \(Xromi\)](#) og [ID2018_095 L-Glutamin](#) (9,10)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (11,12)

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (13,14)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 15)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter >12 år med SCA som har opplevd VOE N=240 Tre armer, blindet.	Krizanlizumab (SEG101) To doser (5mg/kg og 7mg/kg)	Placebo	Sikkerhet og effekt	NCT03814746 EudraCT 2017-001746-10 Fase 3 STAND Trial	Studien pågår Forventet primær data i 2022. Studien slutter i 2027.
Pasienter 16-65 år med SCA som har opplevd VOE N=198	Krizanlizumab (SEG101) med eller uten hydroxyurea	Placebo	Sikkerhet og effekt	NCT01895361 Fase 2 SUSTAIN Trial	Studien ferdigstilt (16)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte-analyse
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

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

Hovedkilder til informasjon

1. *Crizanlizumab: Prevention of vaso-occlusive crises (VOC) in sickle cell disease.* (09. oktober 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 24. oktober 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/crizanlizumab/>
2. FDA approves crizanlizumab-tmca for sickle cell disease <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizanlizumab-tmca-sickle-cell-disease> 15. november 2019)
3. Search orphan drug designations and approvals: Crizanlizumab. Tilgjengelig fra <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=259708> [Hentet 23.11.2019]
4. Crizanlizumab (SEG101) <https://sicklecellanemianews.com/crizanlizumab-seg101/> [Hentet 23.11.2019]
5. Sigdcellesykdom [Oppdatert 21. oktober 2016]. Redaksjonen, Helsebibliotek.no. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/blod/sigdcellesykdom> [Hentet 23.11.2019].
6. Sigdcelleanemi (sist revidert 11.05.2018). Tilgjengelig fra <https://nhi.no/sykdommer/blod/anemier/sigdcelleanemi/> [Hentet 23.11.2019]
7. Græsødal JS, et al. Talassemie og sigdcellesykdom i Norge Tidsskr Nor Legeforen 2001; 121: 678-80.
8. Siklos <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/siklos> [Hentet 23.11.2019]
9. D2019_077 Hydroksykarbamid (Xromi) <https://nyemetoder.no/metoder/hydroksykarbamid-xromi> [Hentet 17. november 2019]
10. ID2018_095 L-Glutamin Tilgjengelig fra <https://nyemetoder.no/metoder/l-glutamin> [Hentet 17. november 2019]
11. Marti-Carvajal A, et al. (2019). [Antiplatelet agents for preventing vaso-occlusive events in people with sickle cell disease: a systematic review.](#) *Clin Adv Hematol Oncol.* 17(4), 234-243.
12. Sins JWR, et al. (2017). [Pharmacotherapeutical strategies in the prevention of acute, vaso-occlusive pain in sickle cell disease: a systematic review.](#) *Blood Adv.* 1(19), 1598-1616.
13. *Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease [ID1406].* (2019). (Proposed [GID-TA10470]). London: National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10470/documents> [Hentet 24.11.2019]
14. [Crizanlizumab for the prevention of vaso-occlusive crises in sickle cell disease patients aged 16 years and over.](#) EUnetHTA ID PTJA10
15. [Crizanlizumab \(formerly SelG1\) for Sickle Cell Disease.](#) (2017). (Evidence Briefing NIHRIO ID 9133). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.
16. Alaga et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *NEJM* 2017; 376:429-439

Dato for første publisering	13.12.2019
Siste oppdatering	13.12.2019