

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_063

Anakinra (Kineret) til behandling av aktiv Stills sykdom, inkludert systemisk juvenil idiopatisk artritt og Stills sykdom hos voksne

Vurdering av innsendt dokumentasjon

21-01-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Kineret (anakinra). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Anakinra i henhold til bestilling «ID2017_063 Anakinra (Kineret) til behandling av aktiv Stills sykdom, inkludert systemisk juvenil idiopatisk artritt og Stills sykdom hos voksne», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Swedish Orphan Biovitrum (SOBI).

Bakgrunn

Anakinra er et biologisk legemiddel til behandling av Stills sykdom, inkludert systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOSD). Den generelle kliniske effekten ved behandling av Stills sykdom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Legemiddelverket estimerer at maksimalt om lag 100 pasienter med sJIA og 50 pasienter med AOSD kan være aktuelle for behandling med anakinra hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis

Primærbehandling av både sJIA og AOSD består i dag hovedsakelig av NSAIDs og systemiske glukokortikoider. Pasienter som ikke får tilstrekkelig sykdomskontroll med disse legemiddelgruppene er aktuelle for behandling med biologiske legemidler. Tocilizumab og canakinumab er de eneste andre biologiske legemidlene som er godkjent til behandling av sJIA, og kun canakinumab er godkjent til behandling av AOSD. Legemiddelverket har fått opplyst fra klinikere at anakinra over flere år har blitt brukt off-label til behandling av både sJIA og AOSD i norsk klinisk praksis.

Det foreligger en anbudsordning for innkjøp av biologiske legemidler til behandling av betennelsesykdommer i ledd, tarm og hud, for perioden 01.05.2018–30.04.2019. SOBI har ikke levert tilbud på anakinra til den kommende anbudsperioden.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

SOBI har levert en publisert nettverksmetaanalyse, som ikke dokumenterer at det foreligger vesentlige effektforskjeller mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab i behandling av pasienter med sJIA. SOBI har ikke levert dokumentasjon som er egnet til å sammenligne relativ effekt mellom anakinra og canakinumab for pasienter med AOSD. Legemiddelverket mener det er usikkert om den innsendte NMAen kan ekstrapoleres til å også omfatte pasienter med AOSD. Klinikere Legemiddelverket har konferert med forteller at anakinra anses som førstevalg blant de biologiske legemidlene ved behandling av pasienter med AOSD.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden av tilstanden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen. SOBI har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på relativ effekt og sikkerhet, for

å dokumentere sammenlignbarhet med relevante komparatorer (kostnadsminimeringsanalyse). Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Dette er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering (1).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har gjort en kostnadsminimeringsanalyse mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab, som sammenligner de rene årlige legemiddelkostnadene per pasient for de tre legemidlene. De årlige legemiddelkostnadene per pasient for de ulike biologiske behandlingsalternativene ved sJIA og AOSD er vist i henholdsvis Tabell 1 og Tabell 2. Blant alle alternativene er det kun tocilizumab som har en LIS-pris, vist i siste kolonne i Tabell 1.

Tabell 1: Legemiddelkostnader per pasient per år, sJIA (eks. mva).

Preparat	Administrasjonsform	Dosering	Kostnad per år (NOK - maks AUP)	Kostnad per år (NOK - LIS AUP)
Canakinumab	Subkutan injeksjon	4 mg/kg (opp til maks. 300 mg) ved kroppsvekt $\geq 7,5$ kg, administrert hver 4. uke	1 500 164	-
Tocilizumab	Infusjon	≥ 30 kg: 8 mg/kg hver 2. uke, < 30 kg: 12 mg/kg hver 2. uke.	129 300	■
Anakinra	Subkutan injeksjon	Ved kroppsvekt < 50 kg bør dosen justeres etter kroppsvekt med startdose 1-2 mg/kg/dag. Hos barn med utilstrekkelig respons kan dosen økes opptil 4 mg/kg/dag.	97 367	-

Tabell 2: Legemiddelkostnader per pasient per år, AOSD (eks mva).

Preparat	Administrasjonsform	Dosering	Kostnad per år (NOK - maks AUP)
Canakinumab	Subkutan injeksjon	4 mg/kg (opp til maks. 300 mg) ved kroppsvekt $\geq 7,5$ kg, administrert hver 4. uke	2 746 439
Anakinra	Subkutan injeksjon	Anbefalt dose 100 mg/dag ved kroppsvekt ≥ 50 kg.	97 367

Ved behandling av pasienter med sJIA er de årlige legemiddelkostnadene for anakinra noe lavere enn for tocilizumab. Legemiddelverket mener den reelle forskjellen i behandlingstkostnader mellom anakinra og tocilizumab sannsynligvis er større enn det som vises Tabell 1, ettersom administrasjonskostnadene forbundet med at tocilizumab administreres som en infusjon hver 2. uke ikke er medregnet i tabellen. De årlige legemiddelkostnadene for anakinra er vesentlige lavere sammenlignet med canakinumab.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at anakinra er et kostnadsbesparende behandlingsalternativ for pasienter med sJIA. Det er ikke levert dokumentasjon som er egnet til å sammenligne relativ effekt mellom anakinra og canakinumab til behandling av pasienter med AOSD. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at anakinra anses som førstevalget blant de biologiske behandlingsalternativene for pasienter med AOSD, som peker i retning av at anakinra er minst like effektiv som canakinumab. Legemiddelverket har støttet seg til denne ekspertvurderingen. I tillegg mener Legemiddelverket at den vesentlige kostnadsforskjellen mellom de to preparatene for denne pasientgruppen i stor grad veier opp for denne usikkerheten.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser for en eventuell innføring av anakinra i behandlingen av Stills sykdom. Etter det Legemiddelverket erfarer er anakinra allerede i stor grad tatt i bruk i norsk klinisk praksis for de aktuelle pasientgruppene. En positiv beslutning for anakinra vil således ikke føre til økte budsjettutgifter, men kan heller føre til at budsjettutgiftene reduseres ettersom dette kan bidra til at pasienter som i dag behandles med tocilizumab eller canakinumab flyttes over på rimeligere behandling med anakinra.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 STILLS SYKDOM.....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV STILLS SYKDOM	11
1.4.1 <i>Behandling med anakinra</i>	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
1.4.4 <i>Behandling med tocilizumab</i>	12
1.4.5 <i>Behandling med canakinumab</i>	13
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
2.1.1 <i>Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon</i>	16
3 NETTVERKSMETAANALYSE.....	18
4 ØKONOMISK ANALYSE	23
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	26
6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	27
REFERANSER.....	29
APPENDIKS 1: OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER	31
APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	34
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	38

LOGG

Bestilling:	ID2017_063: Anakinra (kineret) til behandling av aktiv Stills sykdom, inkludert systemisk juvenil idiopatisk artritt og Stills sykdom hos voksne.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Swedish Orphan Biovitrum
Preparat:	Kineret
Virkestoff:	Anakinra
Indikasjon:	<i>Voksne, ungdom, barn og spedbarn (≥8 måneder med kroppsvekt ≥10 kg):</i> Behandling av Stills sykdom, inkl. systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOSD), med aktive systemiske trekk av moderat til høy sykdomsaktivitet, eller ved fortsatt sykdomsaktivitet etter behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID) eller glukokortikoider. Kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med andre NSAID og sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD).
ATC-nr:	L04A C03
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02-06-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-06-2018
Klinikere kontaktet for første gang	24-08-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	24-08-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	08-11-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-11-2018
Rapport ferdigstilt:	21-01-2019
Saksbehandlingstid:	222 dager hvorav 11 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 211 dager.
Saksutredere:	Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Tor Magne Madland Ellen Margrete Apalset Bjørge Tilde Fevang Karin Birgitta Tylleskär
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AOSD	Stills sykdom i voksen alder
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CRP	C-reaktivt protein
DMARD	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
EMA	European Medicines Agency
ESR	Erytrocytt sedimentasjonsrate
LIS	Sykehusinnkjøp divisjon legemidler
MAS	Makrofag aktivering syndrom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
NOSVAR	Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register
NSAID	Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler
RR	Relativ risiko
sJIA	Systemisk juvenil idiopatisk artritt
SOBI	Swedish Orphan Biovitrum

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes anakinra (Kineret) til behandling av aktiv Stills sykdom, inkludert systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) og Stills sykdom hos voksne (AOSD). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og kostnader av anakinra opp mot andre legemidler som er godkjent til behandling av sJIA og AOSD. Den innsendte dokumentasjonen sammenligner anakinra med tocilizumab og canakinumab i en kostnadsminimeringsanalyse.

Anakinra fikk opprinnelig innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i 2002 i kombinasjon med metotreksat til behandling av symptomer hos voksne med revmatoid artritt, som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av metotreksat alene. Preparatet har siden fått utvidet indikasjonsområdet til å også omfatte behandling av cryopyrinassosierte periodiske syndromer. Indikasjonen «behandling av Stills sykdom, inkl. sJIA og AOSD, med aktive systemiske trekk av moderat til høy sykdomsaktivitet, eller ved fortsatt sykdomsaktivitet etter behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller glukokortikoider» ble godkjent av det Europeiske legemiddelbyrået (EMA) i 2018 (2).

Det foreligger en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av betennelsesykdommer i ledd, tarm og hud, for perioden 01.05.2018–30.04.2019 (3). Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) har ikke levert tilbud på anakinra til den kommende anbudsperioden.

1.2 STILLS SYKDOM

Stills sykdom er en autoimmun revmatisk lidelse som inkluderer diagnosene systemisk idiopatisk juvenil artritt (sJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOSD). sJIA er en form for barneleddgikt som karakteriseres av høy og svingende feber, utslett, leddbetennelse og kraftig betennelse i forskjellige organer. Pasientene får gjerne feber én eller to ganger om dagen, som ofte ledsaget av laksefarget utslett på kroppen. Andre symptomer inkluderer muskelsmerter, forstørret lever, milt eller lymfeknuter, samt betennelse i hinnene rundt hjertet og lungene. Mulige komplikasjoner ved sJIA inkluderer osteopeni, osteoporose, hemming av vekst, erosiv artritt og amyloidose. Makrofag aktivering syndrom (MAS) er en sjelden, men potensielt livstruende komplikasjon ved sJIA. Omtrent halvparten av pasientene har feber og leddbetennelse i kun en begrenset periode, og disse pasientene har som regel best prognose. Hos den andre halvparten vil feberen ofte avta, og leddbetennelsen blir hovedproblemet. Sykdommen inntreffer vanligvis i førskolealderen, og rammer gutter og jenter likt. sJIA utgjør under 10 % av alle tilfeller av barneleddgikt. Hos 20–50 % av pasientene vil sykdommen vedvare inn i voksenlivet (4-6). Legemiddelverket estimerer at under 100 barn lever med sJIA i Norge, og at det diagnostiseres omkring 15 nye tilfeller hvert år.

Sykdomsbildet ved AOSD er generelt likt sJIA, med svingende feber, utslett, leddsmerter og faryngitt som de vanligste symptomene. AOSD er en svært sjelden tilstand, med en estimert insidens på 1,5 per 100 000–1 000 000 mennesker. Tilstanden oppstår med en biomodale aldersfordeling med to toppe: den første toppen rammer folk ved 15–25-årsalderen, og den andre toppen rammer folk ved 36–46-

årsalderen. Sykdommen rammer flere kvinner enn menn (7). Ifølge Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register (NOSVAR) ble det i perioden 1999–2016 registrert totalt 15 tilfeller av AOSD i Norge (8). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med estimerer at det totale antallet pasienter med AOSD i Norge ikke er høyere enn 80. Basert på den estimerte insidensen av tilstanden anslår Legemiddelverket at det reelle antallet pasienter med AOSD i Norge ikke er høyere enn 50, og sannsynligvis noe lavere enn dette.

Selv om sJIA og AOSD tidligere har blitt ansett som to separate diagnoser, er det i dag en økende aksept for at disse to faktisk er samme sykdom, som skilles kun av hvilken alder de inntreffer ved (9). Uavhengig av når sykdommen inntreffer er sykdomsforløpet ofte progressivt, og forbundet med høy sykkelighet.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgraden av tilstanden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen. SOBI har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på relativ effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbarhet med relevante komparatorer (kostnadsminimeringsanalyse). Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Dette er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering (1).

1.4 BEHANDLING AV STILLS SYKDOM

1.4.1 Behandling med anakinra

- Indikasjon

Voksne, ungdom, barn og spedbarn (≥8 måneder med kroppsvekt ≥10 kg): Behandling av Stills sykdom, inkl. systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOSD), med aktive systemiske trekk av moderat til høy sykdomsaktivitet, eller ved fortsatt sykdomsaktivitet etter behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) eller glukokortikoider. Kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med andre NSAID og sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD).

- Virkningsmekanisme

Anakinra er et immundempende legemiddel som utøver effekt ved å blokkere reseptorene for de inflammatoriske signalstoffene interleukin 1 (IL-1). Pasienter med Stills sykdom har økte nivåer med IL-1 i kroppen, som bidrar til betennelsen som observeres ved sykdommen. Ved å blokkere IL-1-reseptorene, hindrer anakinra IL-1 fra å utøve effekten sin, som igjen bidrar til å redusere symptomene ved sykdommen.

- Dosering

Anbefalt dose 100 mg/dag ved kroppsvekt ≥50 kg. Ved kroppsvekt <50 kg bør dosen justeres etter kroppsvekt med startdose 1-2 mg/kg/dag. Behandlingsrespons bør evalueres etter 1 måned: Ved vedvarende systemiske manifestasjoner kan dosen justeres hos barn, ellers bør fortsatt behandling revurderes av behandlende lege. Hos barn med utilstrekkelig respons kan dosen økes opptil 4 mg/kg/dag.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved bruk an anakinra er hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet og økte nivåer av kolesterol i blodet.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for anakinra (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det fins i dag ingen helbredende behandling av Stills sykdom. Behandlingsmålet ved sJIA er å redusere smerte, tretthet og stivhet, hindre skader på ledd og bein, forebygge feilstillinger, bedre bevegelse og opprettholde vekst og utvikling. Non-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har tidligere vært den viktigste symptomdempende medisinen ved sJIA, men brukes nå i økende grad kun som fast medikasjon over kortere perioder ved oppbluss av leddsykdom. Systemiske kortikosteroider er ofte nødvendig ved sJIA, men bør trappes ned når mulig for å redusere bivirkninger. Intraartikulære injeksjoner med kortikosteroider kan være et aktuelt supplement for pasienter med uttalt leddsykdom (4, 5). Ifølge en kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med, er pasienter som ikke oppnår god sykdomskontroll gjennom behandling med NSAIDs eller systemiske kortikosteroider aktuelle for behandling med biologiske legemidler. Det antas at målrettet behandling med biologiske legemidler gir

betraktelig bedre prognose på sikt. Behandlingen bør vare så lenge sykdomsaktiviteten vedvarer. Opp mot halvparten av pasientene med sJIA vil være uten symptomer 8–10 år etter sykdomsdebut, og det kan da være aktuelt å avslutte legemiddelbehandlingen (5).

I gjeldende terapianbefalinger fra anbudet for innkjøp av biologiske legemidler til behandling av betennelsesykdommer i ledd, tarm og hud, er det kun tocilizumab som er anbefalt til behandling av sJIA (3). Legemiddelverket er også kjent med at anakinra har blitt brukt *off-label* til behandling av sJIA i flere år før denne indikasjonen ble godkjent. I tillegg til anakinra og tocilizumab, er også det biologiske legemidlet canakinumab indisert til behandling av sJIA. Canakinumab har imidlertid aldri blitt metodevurdert for denne indikasjonen, og er ikke oppført i de gjeldende anbefalingene fra anbudet.

Medikamentell behandling av AOSD er generelt lik som behandling av sJIA. NSAIDs og kortikosteroider utgjør grunnstenene i behandlingen, mens behandling med biologiske legemidler kan være aktuelt ved manglende respons på prednisolon, eventuelt ved oppblussing av sykdom ved nedtrapping av prednisolon. Kun anakinra og canakinumab er godkjent til behandling av AOSD, men ingen av disse er imidlertid blitt metodevurdert for indikasjonen. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har anakinra blitt brukt *off-label* i lengre tid for denne indikasjonen, og anses som førstevalget for biologisk behandling av AOSD.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevante komparatorer for denne metodevurderingen er tocilizumab og canakinumab. Tocilizumab er det eneste legemidlet som er oppført i gjeldende anbefalinger for behandling av sJIA, mens canakinumab er det eneste andre legemidlet på markedet som er godkjent til behandling av AOSD.

1.4.4 Behandling med tocilizumab

- Indikasjon

Konsentrat til infusjonsvæske: Behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter ≥ 2 år, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med NSAID og systemiske kortikosteroider. Tocilizumab kan brukes som monoterapi (ved intoleranse for metotreksat eller når behandling med metotreksat er uegnet) eller i kombinasjon med metotreksat.

- Virkningsmekanisme

Tocilizumab er et monoklonalt antistoff som virker ved å hemme signalstoffet interleukin-6. Dette signalstoffet er involvert i en rekke betennelsesprosesser i kroppen hos pasienter med sJIA.

- Dosering

Anbefalt dose er 8 mg/kg 1 gang hver 2. uke til pasienter som veier ≥ 30 kg, eller 12 mg/kg 1 gang hver 2. uke til pasienter som veier < 30 kg. Dosen bør beregnes ut i fra pasientens kroppsvekt ved hver administrering. Doseendring skal bare skje som følge av vedvarende endret kroppsvekt over tid.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene assosiert med behandling med tocilizumab inkluderer infeksjoner i nese og hals, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og unormale leverfunksjoner. Viktige alvorlige bivirkninger inkluderer divertikulitt og allergiske hypersensitivetsreaksjoner.

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for tozilizumab, se preparatomtalen (10).

1.4.5 Behandling med canakinumab

- Indikasjon
Behandling av aktiv Stills sykdom, inkl. Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (SJIA) hos pasienter ≥ 2 år, hvor NSAID og systemiske kortikosteroider ikke har gitt tilfredsstillende respons. Canakinumab kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.
- Virkningsmekanisme
Tocilizumab er et monoklonalt antistoff som virker ved å hemme signalstoffet interleukin-1 beta. Dette signalstoffet er involvert i en rekke betennelsesprosesser i kroppen hos pasienter med SJIA.
- Dosering
Anbefalt dose er 4 mg/kg (opp til maks. 300 mg) ved kroppsvekt $\geq 7,5$ kg, administrert hver 4. uke som s.c. injeksjon. Fortsatt behandling hos pasienter uten klinisk forbedring bør revurderes av behandlende lege.
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene assosiert med behandling med canakinumab inkluderer magesmerter, reaksjoner på injeksjonsstedet og infeksjoner, som potensielt kan være alvorlige.

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for canakinumab, se preparatomtalen (11).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dokumentasjonsgrunnlaget for godkjenningen av den aktuelle indikasjonen ble utgjort av separate studier for henholdsvis SJIA og AOSD. Effekt og sikkerhet av anakinra ved bruk til behandling av SJIA ble hovedsakelig dokumentert gjennom de to prospektive, randomiserte, dobbelblindete placebokontrollerte studiene 990758 (12) og Quartier et al. 2011 (13), samt en metaanalyse av tilgjengelig data på effekt og sikkerhet av anakinra ved SJIA. Effekten av anakinra til behandling av AOSD ble hovedsakelig dokumentert gjennom en publisert metaanalyse (14).

Det fins imidlertid ingen studier som direkte sammenligner effekt og sikkerhet ved bruk av anakinra med annen aktiv legemiddelbehandling. For å muliggjøre en indirekte sammenligning mellom anakinra og relevante komparatorer, skulle SOBI gjennomføre en nettverksmetaanalyse (NMA). De gjennomførte et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante studier som kunne brukes til å konstruere et sammenhengende nettverk mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab, hvor i alt tre studier ble identifisert. Disse tre studiene var imidlertid brukt i en tidligere publisert NMA av Otten et al., fra 2013 (15). SOBI gjennomførte derfor ikke en egen NMA, men har heller sendt inn NMAen til Otten et al. som dokumentasjon av relativ effekt mellom anakinra og relevante komparatorer.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

SOBI har sendt inn dokumentasjon fra i alt 23 kliniske studier av effekt og sikkerhet av anakinra til behandling av SJIA og AOSD. Disse studiene er listet opp i Appendiks 1. Studiene som inngår i NMAen som utgjør grunnlaget for dokumentasjonen av relativ effekt mellom anakinra og relevante komparatorer er vist i Tabell 3.

Tabell 3: Oversikt over studier som inngår i nettverksmetaanalysen til Otten et al.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål
Quartier et al. (13).	Pasienter fra 2-20 år med aktiv sJIA tross behandling med perorale kortikosteroider. Sykdom må ha vart i ≥ 6 måneder (n=24).	Anakinra 2mg/kg/dag (inntil 100mg/dag).	Placebo.	Modifisert ACRpedi30.
De Benedetti et al. (16).	Pasienter fra 2-17 år med aktiv sJIA og inadekvat respons på behandling med NSAIDs og kortikosteroider. Sykdom må ha vart i ≥ 6 måneder (n=112).	Tocilizumab 8mg/kg for pasienter ≥ 30 kg, og 12mg/kg for pasienter < 30 kg.	Placebo.	Modifisert ACRpedi30.
Ruperto et al. (17).	Pasienter fra 2-19 år med aktiv sJIA (n=84).	Engangsdose med canakinumab 4mg/kg (inntil 300mg).	Placebo.	Modifisert ACRpedi30.

Modifisert ACRpedi30= American College of Rheumatology paediatric 30 response. Utfallsmål i kliniske studier av revmatologiske lidelser. ACRpedi30-respons oppnås hvis pasienten opplever en forbedring på 30 % eller mer i minst tre av seks forhåndsdefinerte symptomkriterier, og forverring på mer enn 30 % i maks ett kriterium. Modifisert ACRpedi30-respons inkluderer også fravær av systemiske symptomer, dvs. feber.

Pågående studier

Legemiddelverket er ikke kjent med andre relevante pågående studier av anakinra til behandling Stills sykdom.

2.1.1 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

SOBI har sendt inn dokumentasjon fra en rekke studier av effekt og sikkerhet ved anakinra til behandling av sJIA og AOSD som dokumenterer effekten av behandlingen. Legemiddelverket mener at den generelle effekten og sikkerheten ved anakinra for aktuell indikasjon er dokumentert gjennom utstedelse av MT, og vil ikke vurdere disse studiene videre i denne metodevurderingen. NMAen til Otten et al. er den eneste innsendte dokumentasjonen som kan anvendes til å vurdere relativ effekt mellom anakinra og relevante komparatorer.

Nettverksmetaanalyse

For å muliggjøre en indirekte sammenligning av aktuelle behandlingsalternativer ved sJIA, utførte Otten et al. i 2013 et systematisk litteratursøk for å identifisere randomiserte, kontrollerte kliniske studier som rapporterte klinisk effekt av behandling med biologiske legemidler sammenlignet med kontrollbehandling (placebo, syntetiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler eller et annet biologisk legemiddel). Litteratursøket ble gjort i henhold til retningslinjer fra PRISMA. Et forhåndsdefinert inklusjonskriterium var at studiene måtte ha rapportert utfall for effektmålet modifisert ACRpedi30¹-respons, som er et mye brukt utfallsmål i kliniske studier av sJIA. Totalt fire relevante studier ble identifisert. Disse studiene var alle randomiserte og dobbelblindete, og sammenlignet anakinra, tocilizumab, canakinumab og rilonacept med placebo. Rilonacept-studien hadde imidlertid ikke rapportert detaljert effektdata for den dobbelblindete studiefasen, og ble derfor ikke inkludert i det endelige nettverket.

Den indirekte sammenligningen mellom studiene er gjort ved hjelp av Bucher-metoden. Denne metoden har en underliggende antagelse om at studier kan ha ulikheter i studie- og pasientkarakteristika som ikke er relatert til utfallet av behandlingen, men hvis disse karakteristikaene påvirker den relative behandlingseffekten vil estimatene fra den indirekte sammenligningen være biased. For å sikre at den samme relative effekten av et gitt legemiddel kunne forventes på tvers av alle studier i den indirekte sammenligningen, ble sammenligningen kun gjort mellom studier med samme design og sammenlignbare pasientpopulasjoner mhp. sykdomsvarighet ved baseline.

Legemiddelverkets vurdering

Det systematiske litteratursøket er gjort i relevante databaser, og inklusjons- og eksklusjonskriterier er forhåndsdefinerte og entydige. Søkestrengen er godt beskrevet og vist i detalj. Legemiddelverket vurderer at det virker rimelig at såpass få relevante randomiserte kontrollerte studier ble identifisert, da dette er en svært liten pasientgruppe, og få legemidler er godkjent for denne indikasjonen. Legemiddelverket er kjent med at det foreligger mange kliniske studier av varierende kvalitet på terapiområdet, men svært få av disse er randomiserte og kontrollerte, og disse studiene er dermed lite egnet til å inngå i et sammenhengende nettverk i en NMA.

¹ American College of Rheumatology paediatric 30 response (ACRpedi30): utfallsmål i kliniske studier av revmatologiske lidelser. ACRpedi30-respons soppnås hvis pasienten opplever en forbedring på 30 % eller mer i minst tre av seks forhåndsdefinerte symptomkriterier, og forverring på mer enn 30 % i maks ett kriterium. Modifisert ACRpedi30-respons inkluderer også fravær av systemiske symptomer, dvs. feber.

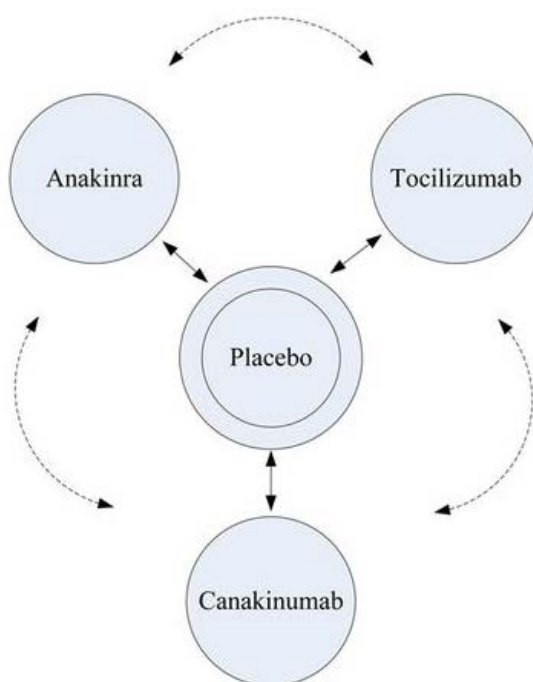
Én klinisk studie som sammenlignet behandling med rilonacept med placebo ble ekskludert fra nettverket, på grunn av mangelfull rapportert av effekt-data. Legemiddelverket anser ikke dette som et problem, ettersom rilonacept ikke markedsføres i Norge og ikke benyttes i behandling av sJIA i norsk klinisk praksis. Det sammenhengende nettverket som ble konstruert består av anakinra, tocilizumab og canakinumab, og muliggjør dermed en indirekte effekt-sammenligning av alle biologiske legemidler som er godkjent til behandling av sJIA i Norge. Legemiddelverket mener likevel det er en svakhet at NMAen ikke inkluderer noen indirekte sammenligninger av utfall relatert til sikkerhet ved de ulike behandlingene.

Legemiddelverket vil påpeke at denne NMAen kun omfatter pasienter med sJIA. Ifølge SOBI er det for lite tilgjengelig studiedata til å muliggjøre en indirekte sammenligning for AOSD, og det er derfor ikke presentert noen dokumentasjon av relativ effekt ved ulike legemiddelbehandlinger for denne pasientgruppen.

Legemiddelverket godtar NMAen til Otten et al. som dokumentasjonsgrunnlag for vurdering av relativ effekt mellom biologiske behandlingsalternativer for pasienter med sJIA.

3 NETTVERKSMETAANALYSE

Studiene til Quartier et al., Rupert et al. og De Benedetti et al. ble brukt for å danne et sammenhengende nettverk mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab via placebo som felles komparator (Figur 1). Dette utgjør grunnlaget for den relative effektsammenligningen i den innsendte dokumentasjonen fra SOBI.



Figur 1: Nettverk av randomiserte kontrollerte studier av SJA (15).

Populasjon

Baseline pasientkarakteristika fra de tre studiene som inngår i nettverket er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Baseline pasientkarakteristika fra studiene som inngår i nettverket (15).

	Anakinra (Quartier)	Canakinumab (Ruperto)	Tocilizumab (De Benedetti)
Antall studiedeltakere	24	84	112
Andel kvinner	63 %	59,5 %	50 %
Gjennomsnittsalder (år)	8,5	8,0–9,0 (median)	9,1–10,0
Gjennomsnittlig sykdomsvarighet (år)	3,7	3,4	5,2
Tidligere behandling med metotreksat	79 %	?	58 %
Tidligere biologisk behandling	54 %	76 %	82 %

Alle de tre studiene inkluderte pasienter fra 2 år og oppover med aktiv sJIA. Høyeste tillatte alder varierte fra 20 (Quartier) til 17 år (De Benedetti). I både Quartier og De Benedetti måtte pasientene ha levd med sykdommen i minst 6 måneder før randomisering, mens det var ingen krav til sykdomsvarighet i Ruperto. Hos både Quartier og De Benedetti var inadekavat respons på behandling med kortikosteroider og/eller NSAIDs et inklusjonskriterium. Alle studiene tillot at pasientene mottok bakgrunnsbehandling med NSAIDs og kortikosteroider. Bakgrunnsbehandling med metotreksat var ikke tillatt i Quartier.

Intervensjon

Administrasjonsplanen i intervensjonsarmen i de tre studiene er vist i Tabell 5. Alle studielegemidlene ble administrert i henhold til sine respektive preparatomtaler.

Tabell 5: Administrasjonsplan i intervensjonsarmen i de kliniske studiene.

	Anakinra (Quartier)	Canakinumab (Ruperto)	Tocilizumab (De Benedetti)
Intervensjon	Anakinra 2mg/kg kroppsvekt administrert daglig i 1 måned.	Éngangsdose canakinumab 4mg/kg kroppsvekt (maks. 300 mg).	Tocilizumab 12mg/kg ved kroppsvekt <30kg, 8mg/kg ved kroppsvekt ≥30kg, administrert hver 2. uke i 12 uker.

Komparator

I alle de tre studiene ble placebo brukt som komparator.

Effekt

I alle de tre studiene var modifisert ACRpedi30-respons det primære utfallsmålet, dvs. andel studiepasienter som nådde ACRpedi30-respons med fravær av feber. Quartier inkluderte i tillegg 50 % reduksjon av både CRP² og ESR³ fra baseline i sin definisjon av modifisert ACRpedi30-respons.

Studiene hadde ulike tidspunkter for måling av responsraten. Ruperto, Quartier og De Benedetti målte responsraten for modifisert ACRpedi30 etter henholdsvis 15 dager, 1 måned og 12 uker for det primære utfallsmålet. Resultatet fra primæranalysen av primærutfallet i de tre kliniske studiene er vist i Tabell 6. I alle de tre studiene ble det dokumentert en statistisk signifikant effekt av studielegemidlet mhp. modifisert ACRpedi30-respons sammenlignet med placebo.

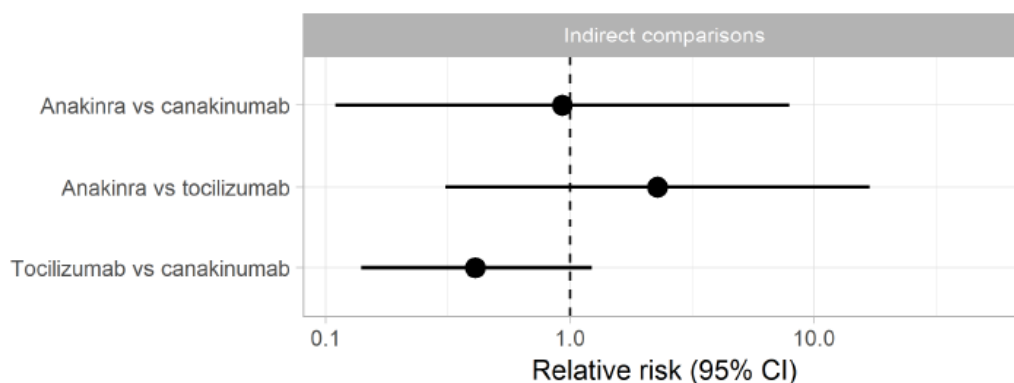
² C-reaktivt protein: et mål på betennelsesreaksjoner i kroppen.

³ Erytrocytt sedimentasjonsrate: et mål på betennelsesreaksjoner i kroppen

Tabell 6: Resultater fra analysene av det primære utfallsmålet i de kliniske studiene i nettverket.

	Sammenligning	Antall pasienter	Pasienter med modifisert ACRpedi30-respons i intervensjonsarmen	Pasienter med modifisert ACRpedi30-respons i kontrollarmen	RR (95 % KI) for utfallet
Anakinra (Quartier)	Anakinra vs placebo	24	8/12	1/12	8,00 (1,17–54,50)
Canakinumab (Ruperto)	Canakinumab vs placebo	84	36/43	4/41	8,85 (3,35–21,97)
Tocilizumab (De Benedetti)	Tocilizumab vs placebo	112	64/75	9/37	3,51 (1,97–6,24)

Otten et al. utførte en indirekte sammenligning mellom preparatene, basert på studieresultatene i tabellen over. Resultatet av den indirekte sammenligningen er vist i Figur 2. Ingen statistisk signifikante forskjeller mhp. andel pasienter som oppnådde modifisert ACRpedi30-respons kunne identifiseres mellom de tre studielegemidlene.



Indirect comparison	Relative Risk (95% confidence interval)	P value
Anakinra vs tocilizumab	2.28 (0.31 – 16.93)	0.42
Anakinra vs canakinumab	0.93 (0.11 – 7.91)	0.95
Tocilizumab vs canakinumab	0.41 (0.41 – 1.23)	0.11

Figur 2: Resultater fra den indirekte sammenligningen mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab.

Sikkerhet

Det ble ikke utført noen indirekte sammenligning av utfall relatert til sikkerhet i publikasjonen til Otten et al. SOBI har heller ikke sendt inn noen dokumentasjon som sammenligner sikkerhetsprofilen til anakinra, tocilizumab og canakinumab.

Legemiddelverkets vurdering

Otten et al. har utført en indirekte sammenligning mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab via placebo som felles komparator. Studiene som lå til grunn for analysen var alle randomiserte og dobbelblindete. Pasientpopulasjonen i studiene synes å være generelt like med hensyn på alder, sykdomsvarighet og tidligere behandling. Det er likevel svært begrenset med sykdomskarakteristika som er oppgitt i publikasjonene fra studiene, som gjør det vanskelig å vurdere om pasientene var sammenlignbare mhp. sykdomsaktivitet. To av studiene, Quartier og De Benedetti, hadde inadekvat respons på tidligere behandling med NSAIDs og/eller kortikosteroider som inklusjonskriterium, som potensielt kan antyde at disse pasientene hadde mer alvorlig sykdom enn pasientene i Rupert. Legemiddelverket vurderer likevel at pasientpopulasjonen i de tre studiene er like nok til at antagelsen om at en sammenlignbar relativ effekt av studielegemidlene vil kunne forventes på tvers av alle studiene i den indirekte sammenligningen.

Resultater fra den indirekte sammenligningen til Otten et al. viste ingen statistisk signifikante effektforskjeller mellom de tre behandlingene, som antyder at behandlingseffekten er sammenlignbar. Konfidensintervallene for alle sammenligningene er vide, som i stor grad er en følge av det lave pasientantallet i studiene – spesielt i anakinra-studien til Quartier et al., hvor det bare var 12 studiedeltakere i hver arm. Legemiddelverket mener det er flere vesentlige usikkerhetsmomenter i denne analysen. Tidspunktet for måling av modifisert ACRpedi30-responstrate var 15 dager, 1 måned og 12 uker i henholdsvis studien av canakinumab, anakinra og tocilizumab. Den indirekte sammenligningen er i så måte kun egnet til å si noe om den relative effekten mellom behandlingene i det korte løp, og kan ikke si noe om sammenlignbar effekt over tid. Langtidsresultater fra studiene av canakinumab, tocilizumab og anakinra viser imidlertid at behandlingseffekten ser ut til å vedvare over tid (13, 16, 17). Legemiddelverket mener derfor det er sannsynlig at responsratene i de ulike studiene ville vært tilnærmet lik det som inngår i den indirekte sammenligningen om resultater med lengre tidshorisonter hadde blitt brukt, men vil likevel påpeke at dette er et usikkerhetsmoment i analysen.

Det var også noe variasjon mellom studiene i definisjonen av det primære utfallsmålet modifisert ACRpedi30. De Benedetti og Rupert definerte dette som ACRpedi30-respons, kombinert med fravær av feber. Quartier hadde imidlertid en noe strengere definisjon, som bestod av ACR-pedi30-respons, kombinert med fravær av feber de siste 8 dagene og minst 50 % reduksjon i CRP og ESR fra baseline. Om flere pasienter i Quartier hadde blitt klassifisert som respondenter hvis definisjonen fra De Benedetti og Rupert hadde vært lagt til grunn er ikke kjent. Legemiddelverket mener det hadde vært ønskelig med en indirekte sammenligning av responsen etter de mer stringente utfallsmålene ACRpedi50, -70 eller -90, men en indirekte sammenligning av disse utfallsmålene er ikke gjennomført.

NMAen til Otten et al. gjør ingen indirekte sammenligning mellom de aktuelle legemidlene av utfall relatert til sikkerhet. SOBI har heller ikke sendt inn noen dokumentasjon som gir grunnlag for å sammenligne sikkerhetsprofilen til de forskjellige biologiske behandlingene. Både anakinra, tocilizumab og canakinumab medfører en økt risiko for potensielt alvorlige infeksjoner. Ifølge en oversikt utarbeidet av American Academy of Pediatrics viser studier av anakinra, tocilizumab og canakinumab brukt til behandling av barn at det generelt oppstår få alvorlige infeksjoner i denne pasientpopulasjonen ved behandling med preparatene. Datagrunnlaget er imidlertid begrenset (18). Behandling med alle disse tre legemidlene kan også bidra til å maskere symptomer forbundet med den alvorlige komplikasjonen makrofag aktiveringssyndrom (MAS) som kan oppstå ved sJIA. Ifølge anbefalinger fra UpToDate kan anakinra ofte være et foretrukket biologisk behandlingsalternativ for pasienter med sJIA, siden den korte halveringstiden (sammenlignet med tocilizumab og canakinumab) gjør at den er lettere å seponere ved mistanke om alvorlige bivirkninger, for eksempel infeksjoner, eller ved komplikasjoner som MAS. Anbefalingene poengterer også at behandling med biologiske legemidler for denne pasientgruppen generelt kan være å foretrekke, ettersom disse har en mer gunstig bivirkningsprofil sammenlignet med langtidsbruk av systemiske glukokortikoider (19). Legemiddelverket har ikke identifisert noen behandlingsanbefalinger/-veiledere som angir at forskjeller i bivirkningsprofil mellom preparatene i seg selv er styrende for valg av biologisk behandling, utover at anakinra kan være gunstig mhp. den relativt korte halveringstiden. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at bivirkningsprofilen er sammenlignbar mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab.

Legemiddelverket vil poengtere at den innsendte NMAen kun inkluderer studier på barn, dvs. pasienter med sJIA, og inkluderer således ikke pasienter med AOSD. Det er usikkert om den sammenlignbare effekten mellom anakinra og canakinumab som er dokumentert av Otten et al. kan ekstrapoleres til å også gjelde pasienter med AOSD, men det kan heller ikke utelukkes da virkningsmekanismen er den samme. Legemiddelverket har heller ikke identifisert direkte eller indirekte sammenlignende studier mellom disse to preparatene. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med som har behandlet et fåtalls AOSD-pasienter med anakinra og canakinumab sier de ikke har grunnlag for å hevde at det foreligger forskjeller mellom disse to behandlingene.

Legemiddelverket mener NMAen til Otten et al. ikke dokumenterer at det foreligger noen vesentlige effektforskjeller mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab til behandling av pasienter med sJIA, men vil påpeke at det der en stor grad av usikkerhet i den indirekte sammenligningen. Legemiddelverket mener videre at anakinra, tocilizumab og canakinumab har sammenlignbar sikkerhetsprofil.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at det ikke er vesentlige forskjeller i relativ effekt og sikkerhet mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab ved behandling av SJIA. Legemiddelverket har derfor gjort en kostnadsminimeringsanalyse mellom de tre preparatene som kun sammenligner legemiddelkostnadene.

Den innsendte dokumentasjonen dokumenterer ikke sammenlignbar relativ effekt og sikkerhet mellom anakinra og canakinumab for pasienter med AOSD. Legemiddelverket har likevel gjort en kostnadssammenligning av disse preparatene for denne pasientgruppen for å illustrere kostnadsforskjellene mellom behandlingene.

Beregning av de administrerte dosene tar utgangspunkt i preparatenes respektive preparatomtaler. Det er ikke medregnet svinn for tocilizumab, ettersom denne har en administrasjonsform som muliggjør «vial sharing». Beregningene tar utgangspunkt i gjennomsnittlig kroppsvekt 40 kg for pasienter med SJIA, og 75 kg for pasienter med AOSD for beregning av legemiddelkostnader for preparatene som doseres etter kroppsvekt. Anakinra er formulert som ferdigfylte engangssprøyter som skal destrueres etter bruk, uavhengig om hele innholdet i sprøyten er brukt eller ikke. Svinn er derfor medregnet for anakinra. Ifølge preparatomtalen til anakinra kan det være aktuelt med doser opptil 4 mg/kg/dag for pasienter med kroppsvekt under 50 kg, ved utilstrekkelig respons ved vanlig dose (2 mg/kg/dag). I slike tilfeller vil pasienten derfor bruke 2 ferdigfylte sprøyter per dag. Tall Legemiddelverket har innhentet fra Reseptregisteret tyder på at pasienter i alder 0–19 år i gjennomsnitt bruker under 1 ferdigfylt sprøyte per dag. Dette inkluderer imidlertid all bruk av anakinra, uavhengig av indikasjon, som medfører en viss usikkerhet i beregningene. Legemiddelverket mener likevel det er rimelig å beregne 1 ferdigfylt sprøyte per pasient for pasientgruppen med SJIA. For voksne pasienter, dvs. de med AOSD, er godkjent dosering 1 ferdigfylt sprøyte anakinra per dag.

Resultat av Legemiddelverkets analyse

Resultatet av Legemiddelverkets kostnadsanalyse for pasienter med SJIA og AOSD er vist i henholdsvis Tabell 7 og Tabell 8.

Tabell 7: Legemiddelkostnader per pasient per år, SJIA (eks. mva).

Preparat	Administrasjonsform	Dosering	Kostnad per år (NOK - maks AUP)	Kostnad per år (NOK - LIS AUP)
Canakinumab	Subkutan injeksjon	4 mg/kg (opp til maks. 300 mg) ved kroppsvekt $\geq 7,5$ kg, administrert hver 4. uke	1 500 164	-
Tocilizumab	Infusjon	≥ 30 kg: 8 mg/kg hver 2. uke, < 30 kg: 12 mg/kg hver 2. uke.	129 300	■
Anakinra	Subkutan injeksjon	Ved kroppsvekt < 50 kg bør dosen justeres etter kroppsvekt med startdose 1-2 mg/kg/dag. Hos barn med utilstrekkelig respons kan dosen økes opptil 4 mg/kg/dag.	97 367	-

Tabell 8: Legemiddelkostnader per pasient per år, AOSD (eks. mva).

Preparat	Administrasjonsform	Dosering	Kostnad per år (NOK - maks AUP)
Canakinumab	Subkutan injeksjon	4 mg/kg (opp til maks. 300 mg) ved kroppsvekt $\geq 7,5$ kg, administrert hver 4. uke	2 746 439
Anakinra	Subkutan injeksjon	Anbefalt dose 100 mg/dag ved kroppsvekt ≥ 50 kg.	97 367

Legemiddelverkets vurdering

For pasienter med SJIA er de årlige legemiddelkostnadene for anakinra lavere sammenlignet med tocilizumab ■. Legemiddelverket mener den reelle forskjellen i behandlingstkostnader mellom anakinra og tocilizumab i realiteten er noe høyere enn det som vises i Tabell 7, ettersom administrasjonskostnadene forbundet med at dette administreres som en infusjon hver 2. uke ikke er medregnet i tabellen.

De årlige legemiddelkostnadene for anakinra er vesentlige lavere sammenlignet med canakinumab, og er nærmere 1,4 millioner NOK per år lavere for pasienter med SJIA og over 2,5 millioner NOK per år lavere for pasienter med AOSD, hvis en legger dosering i henhold til godkjent preparatomtale til grunn. I følge tall Legemiddelverket har innhentet fra Reseptregisteret, omsatte canakinumab for 29,5 millioner NOK fordelt på 24 pasienter i 2017. Dette antyder at det årlige forbruket av canakinumab per pasient er lavere enn det som estimeres i tabellene over. Legemiddelverket vurderer at dette sannsynligvis er en konsekvens av at canakinumab er indisert til behandling av flere ulike tilstander, inkludert flere autoinflammatoriske febersykdommer og urinsyregikt, og godkjent dosering av canakinumab ved flere av disse indikasjonene er lavere enn ved Stills sykdom, spesielt AOSD. Det kan likevel hende at de årlige legemiddelkostnadene Legemiddelverket har estimert i tabellen over til en viss grad overestimerer de

årlige kostnadene for canakinumab slik det brukes til behandling av Stills sykdom i norsk klinisk praksis, men Legemiddelverket mener likevel at det er tydelig at de årlige legemiddelkostnadene for canakinumab er vesentlig høyere enn for anakinra.

Konklusjon

Hvis en legger til grunn at effekt og sikkerhet ved anakinra til behandling av pasienter med SJIA er sammenlignbar med tocilizumab og canakinumab, mener Legemiddelverket det er sannsynlig at anakinra er et kostnadsbesparende behandlingsalternativ for denne pasientgruppen.

Det er ikke dokumentert hvorvidt effekten av anakinra til behandling av pasienter med AOSD er sammenlignbar med canakinumab. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at anakinra anses som førstevalget blant de biologiske behandlingsalternativene for pasienter med AOSD, som peker i retning av at anakinra er minst like effektiv som canakinumab. Legemiddelverket har støttet seg til denne ekspertvurderingen. I tillegg mener Legemiddelverket at den vesentlige kostnadsforskjellen mellom de to preparatene for denne pasientgruppen i stor grad veier opp for denne usikkerheten. Canakinumab er imidlertid aldri metodevurdert, og er således aldri blitt anbefalt tatt i bruk. Kostnads-effektiviteten ved bruk av anakinra til behandling av pasienter med AOSD skulle derfor ideelt sett vært undersøkt i en kost-nytte-analyse med støttebehandling («best supportive care») som komparator, men SOBI har ikke utført en slik analyse. Legemiddelverket mener en innføring av anakinra til behandling av pasienter med AOSD kan ha positive budsjettvirkninger (se kapittel 5).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser for en eventuell innføring av anakinra til behandling av Stills sykdom. Etter det Legemiddelverket erfarer behandles pasienter med SJIA hovedsakelig med enten anakinra eller tocilizumab i norsk klinisk praksis i dag. Det antas at en positiv beslutning for anakinra ikke vil føre til utvidelse av pasientgrunnlaget. En positiv beslutning kan således føre til budsjettbesparelser, siden dette kan medføre at enkelte pasienter som i dag behandles med tocilizumab flyttes over på behandling med anakinra. Ved å anta at samtlige av de anslagsvis ca. 100 pasientene med SJIA i Norge behandles med anakinra, resulterer dette i årlige budsjettkonsekvenser på omtrent 12 millioner NOK per år (maks AUP, inkl. mva).

Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anses anakinra som førstevalg blant biologiske legemidler ved behandling av AOSD. Legemiddelverket har også fått opplyst at enkelte pasienter har blitt behandlet med canakinumab, men det er ikke kjent for Legemiddelverket om noen pasienter med AOSD får behandling med canakinumab i dag. En innføring av anakinra til behandling av pasienter med AOSD vil således ikke føre til noen økning i budsjettutgifter, ettersom pasienter med AOSD allerede mottar behandling med anakinra i norsk klinisk praksis i dag. En positiv beslutning kan potensielt føre til budsjettbesparelser, hvis dette bidrar til at pasienter med AOSD som i dag behandles med canakinumab flyttes over på vesentlig rimeligere behandling med anakinra. De totale årlige budsjettutgiftene for denne pasientgruppen er imidlertid relativt små ettersom dette er en sjelden tilstand. Legemiddelverket mener også det er mulig at en negativ beslutning for anakinra til behandling av pasienter med AOSD vil føre til økte budsjettutgifter, siden dette potensielt kan føre til at enkelte pasienter som i dag behandles med anakinra flyttes over på behandling med canakinumab. Tatt i betraktning at de årlige behandlingskostnadene for canakinumab kan være opp mot ca. 2,5 millioner NOK høyere per pasient per år enn for anakinra, kan dette gi relativt store budsjettutslag, selv om bare et fåtall pasienter skulle endre behandling fra anakinra til canakinumab.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Stills sykdom er en autoimmun revmatisk lidelse som inkluderer diagnosene systemisk idiopatisk juvenil artritt (sJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOSD). sJIA er en form for barneleddgikt som karakteriseres av høy og svingende feber, utslett, leddbetennelse og kraftig betennelse i forskjellige organer. AOSD har et sykdomsbilde som er generelt likt sJIA, med svingende feber, utslett, leddsmerter og faryngitt som de vanligste symptomene. Selv om sJIA og AOSD tidligere har blitt ansett som to separate diagnoser, er det i dag en økende aksept for at disse to faktisk er samme sykdom, som skilles kun av hvilken alder de inntreffer ved. Uavhengig av når sykdommen inntreffer er sykdomsforløpet ofte progressivt, og forbundet med høy sykkelighet.

Primærbehandling av både sJIA og AOSD består i dag hovedsakelig av NSAIDs og systemiske glukokortikoider. Pasienter som ikke får tilstrekkelig sykdomskontroll med disse legemiddelgruppene er aktuelle for behandling med biologiske legemidler. Tocilizumab og canakinumab er de eneste andre biologiske legemidlene som er godkjent til behandling av sJIA, og kun canakinumab er godkjent til behandling av AOSD. Legemiddelverket har fått opplyst fra klinikere at anakinra over flere år har blitt brukt off-label til behandling av både sJIA og AOSD i norsk klinisk praksis.

SOBI har levert en publisert NMA, som ikke dokumenterer at det foreligger vesentlige effektforskjeller mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab i behandling av pasienter med sJIA. Legemiddelverket har derfor utført en kostnadsminimeringsanalyse, og funnet at behandling med anakinra sannsynligvis er kostnadsbesparende sammenlignet med tocilizumab og canakinumab når det gjelder behandling av pasienter med sJIA.

SOBI har ikke levert dokumentasjon som er egnet til å vurdere relativ effekt mellom anakinra og canakinumab til behandling av pasienter med AOSD. Legemiddelverket mener det er usikkert om den innsendte NMAen kan ekstrapoleres til å også omfatte pasienter med AOSD. Legemiddelverket mener at det i denne saken er relevant å vektlegge innspill fra kliniske eksperter, som forteller at anakinra anses som førstevalget blant de biologiske behandlingsoalternativene til behandling av AOSD. I tillegg kan de årlige legemiddelkostnadene per pasient være opp mot 2,5 millioner NOK lavere for anakinra sammenlignet med canakinumab, som bidrar til å veie opp for usikkerheten rundt effektforskjeller mellom disse to.

Anakinra er allerede tatt i bruk i norsk klinisk praksis til behandling av både sJIA og AOSD. En positiv beslutning vil ikke føre til noen økte budsjettkonsekvenser, ettersom anakinra er forbundet med lavere legemiddel- og behandlingsokostnader enn tocilizumab og canakinumab. En positiv beslutning kan potensielt bidra til reduserte budsjettutgifter, tatt i betraktning at enkelte pasienter med sJIA eller AOSD som i dag behandles med tocilizumab eller canakinumab kan bli flyttet over på behandling med anakinra.

Statens legemiddelverk, 21-01-2019

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Morten Søndena
Saksutreder

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
2. European Medicines Agency. Preparatomtale - Kineret 2018 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf].
3. Sykehusinnkjøp - divisjon legemidler. LIS-1806 TNF BIO - Legemidler mot betennesssykdommer i ledd, tarm og hud - perioden 01.05.2018-30.04.2019. 2018 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2018/TNF%20BIO%20anbefalinger%20-%20oppdatert%2023.10.pdf>].
4. Den norske legeforening. Generell veileder i pediatri 2018 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/forside>].
5. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation og Paediatric Rheumatology European Society. Barneleddgikt (Juvenil Idiopatisk Artritt - JIA) 2016 [Available from: [https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/NO/info/2/Barneleddgikt-\(Juvenil-Idiopatisk-Artritt--JIA\)](https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/NO/info/2/Barneleddgikt-(Juvenil-Idiopatisk-Artritt--JIA))].
6. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. 2017;34(2):90-101.
7. Gopalarathinam R, Orłowsky E, Kesavalu R, Yelaminchili S. Adult Onset Still's Disease: A Review on Diagnostic Workup and Treatment Options. *Case Rep Rheumatol*. 2016;2016:6502373.
8. Oslo universitetssykehus. Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register (NOSVAR) og biobank - Årsrapport 2017 2017 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/PublishingImages/personvern/informasjonsportal-for-deg-som-har-avgitt-bredt-samtykke/norsk-systemisk-bindevevssykdom-og-vaskulittregister-nosvar/Årsrapport%20Nosvar%202017.pdf>].
9. Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:50.
10. European Medicines Agency. Preparatomtale - RoActemra 2009 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_no.pdf].
11. European Medicines Agency. Preparatomtale - Ilaris 2009 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_no.pdf].
12. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol*. 2009;28(2):129-37.
13. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist

anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):747-54.

14. Hong D, Yang Z, Han S, Liang X, Ma K, Zhang X. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2345-57.

15. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1806-12.

16. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2385-95.

17. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2396-406.

18. Davies HD, Committee On Infectious D. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics.* 2016;138(2).

19. UpToDate. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Treatment 2018 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-treatment>].

APPENDIKS 1: OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER

Tabell 9: Oversikt over innsendte publiserte effektstudier hos pasienter med sJIA.

Study	Trial location	Study design and study duration	Number of patients	Anakinra dose
<i>Prospective randomized double-blind placebo-controlled studies</i>				
Company-sponsored study 990758/990779^a (published by Ilowite et al. 2009)	Australia, Canada, Costa Rica, New Zealand, USA	Prospective, multicenter, open-label run-in phase for 12 weeks to select responders.	15 anakinra	1 mg/kg/day, maximum 100 mg/day.
		Randomized, double-blind, placebo-controlled phase for 16 weeks.	9 anakinra 2 placebo	
		Open-label extension phase for 12 months.	Not reported	
Quartier et al. 2011	Belgium, France, USA	Prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase for 1 month.	12 anakinra 12 placebo	2 mg/kg/day, maximum 100 mg/day.
		Open-label extension phase for an additional 11 months.	22 anakinra	
<i>Prospective uncontrolled studies</i>				
Vastert et al. 2014	Germany, Netherlands	Prospective, observational cohort study (first-line treatment). Mean 32 months (12 to 54 months).	20	2 mg/kg/day, maximum 100 mg/day. In 2 patients, the dose was increased to a maximum of 4 mg/kg/day.
Gattorno et al. 2008	Italy	Prospective, open-label study. Mean 1.36 year (0.3 to 2.59 years).	22	Initially 1 mg/kg/day, maximum 100 mg/day; individualized up to 4 mg/kg/day.
Lequerre et al. 2008	France	Prospective, multicenter, open-label study. Mean 14.7 months (2 to 27 months).	20	1 to 2 mg/kg/day, maximum 100 mg/day (increased to 100 mg twice daily for one patient).
Pascual et al. 2005	USA	Prospective open-label study. Mean 6.6 months (2 to 12 months).	9	2 mg/kg/day, maximum 100 mg/day.

Tabell 6, forts.

<i>Retrospective uncontrolled studies</i>				
Study	Trial location	Study design and study duration	Number of patients	Anakinra dose
Nigrovic et al. 2011	Canada, Italy, Netherlands, USA	Retrospective chart review (first-line treatment). Mean 14.5 months (7.5 to 26 months).	46	Median starting dose 1.5 mg/kg/day (IQR 1.1 to 2.0 mg/kg/day). Minimum dose given 0.93 mg/kg/day and maximum 11.2 mg/kg/day (during MAS episode).
Zeft et al. 2009	USA	Retrospective chart review. Median 6 months (1 to 40 months).	33	Median 1.6 mg/kg/day (0.8 to 9.1 mg/kg/day).
Pardeo et al. 2015	Italy	Retrospective single-center study. At least 6 months.	25	Median starting dose 2.0 mg/kg/day (IQR 1.3 to 2.0 mg/kg/day); dose increase up to 5 mg/kg/day.
Marvillet et al. 2011^b	Spain	Retrospective chart review (6 of 22 patients received anakinra as first-line treatment). 11 to 56 months.	22	1 to 3 mg/kg/day
Irigoyen et al. 2006	USA	Retrospective chart review. Mean 12 months (3 to 28 months).	14	Not reported
Ohlsson et al. 2008	UK	Retrospective, multicenter chart review. Median 1 year (0.75 to 2.3 year).	7	1 to 2 mg/kg/day

^aCompany-sponsored double-blind, placebo-controlled randomized study of a total of 86 JIA patients (open-label and blinded phases [990758](#), and open-label extension phase [990779](#)).

^bAbstract not received and accepted in a scientific journal, but selected to be included in the [Meta-analysis SJIA](#) based on study-specific response criteria.

IQR=Interquartile range; JIA=Juvenile idiopathic arthritis; MAS=Macrophage activation syndrome; SJIA=Systemic juvenile idiopathic arthritis.

Tabell 10: Oversikt over innsendte publiserte effektstudier hos pasienter med AOSD.

Study	Trial location	Study design and study duration	Number of patients	Anakinra dose
<i>Prospective randomized active-controlled open-label study</i>				
Nordstrom et al. 2012	Finland, Norway, Sweden	Multicenter, randomized, open-label phase for 24 weeks. Open-label extension for 28 weeks.	12 anakinra 10 DMARD 16 anakinra	100 mg/day
<i>Prospective uncontrolled studies</i>				
Laskari et al. 2011	Greece	Prospective open-label study. Median 15 months (1.5 to 71 months).	25	100 mg/day
Lequerre et al. 2008	France	Prospective, multicenter, open-label study. Mean 14.3 months (1 to 27 months).	15	100 mg/day
Naumann et al. 2010	Germany	Prospective open-label study. 6 to 48 months.	8	100 mg/day
<i>Retrospective uncontrolled studies</i>				
Ortiz-Sanjuan et al. 2015	Spain	Retrospective, multicenter, open-label study. 12 months.	41	100 mg/day
Giampietro et al. 2013	France, Italy, Tunisia	Retrospective, multicenter, chart review. Mean 23 months.	28	100 mg/day
Cavalli et al. 2015	Italy	Retrospective chart review. At least 12 months.	20	100 mg/day
Giampietro et al. 2010	France, Italy, Tunisia	Retrospective, multicenter, chart review. Mean 30.7 months.	19	100 mg/day
Dall'Ara et al. 2016	Italy	Retrospective chart review. Study duration not reported.	13	Not reported
Iliou et al. 2013	Greece	Retrospective, observational study. Study duration not reported.	10	100 mg/day
Gerfaud-Valentin et al. 2014b	France	Retrospective chart review. Mean 27.8 months (14 to 36 months)	6	Not reported
DMARD=Disease modifying anti rheumatic drug.				

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og

fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Swedish Orphan Biovitrum har ikke vedlagt kommentarer til denne metodevurderingen.