

Forenklet metodevurdering for legemidler
finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_144 Anakinra (Kineret)
til behandling av familiær
middelhavsfeber

Vurdering av innsendt dokumentasjon

03-02-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

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 systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». 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. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

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

OPPSUMMERING

Formål

Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Kineret i henhold til bestilling 2019_144 (En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) for anakinra (Kineret) til behandling av familiær middelhavsfeber), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sobi (Swedish Orphan Biovitrum AS).

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Kineret som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF). Den generelle kliniske effekten av Kineret ved behandling av familiær middelhavsfeber er dokumentert gjennom indikasjonsutvidelsen av markedsføringstillatelsen.

Om sykdom/tilstand

Familiær middelhavsfeber er en autoinflammatorisk sykdom som kjennetegnes av gjentatte anfall av feber og inflammasjon i bindevev, som skyldes mutasjoner i MEFV (Mutated Mediterranean fever-associated)-genet.

Pasientgrunnlag

Antallet pasienter som har familiær middelhavsfeber i Norge er usikkert, men det er en sjelden sykdom. Et pasientantall på maksimalt 1000 anslås av kliniker, mens Sobi anslår 50-100 pasienter. Av disse er høyst 10 % aktuelle for behandling med Kineret (anakinra), dvs. et sted mellom 5 og 100 pasienter.

Behandling av familiær middelhavsfeber i norsk klinisk praksis

Kolkisin er førstevalg ved behandling av familiær middelhavsfeber. Hos pasienter som har manglende effekt av eller ikke tolererer kolkisin anbefales i første rekke tillegg av legemidler rettet mot interleukin-1. Aktuelle legemidler er da Kineret (anakinra) eller Ilaris (canakinumab). Det er bestilt metodevurdering av Ilaris ved familiær middelhavsfeber, men Legemiddelverket har ikke mottatt dokumentasjon i denne saken.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad, men anser familiær middelhavsfeber som en alvorlig sykdom.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjonen innsendt av Sobi inkluderer én randomisert studie og flere retrospektive studier. Anakinra reduserer anfallsfrekvens og nivå av inflammatoriske markører. I den randomiserte studien hadde behandlede pasienter gjennomsnittlig 1,7 anfall per måned mot 3,5 i placebo-gruppen. Seks av 12 pasienter hadde mindre enn ett anfall i måneden, sammenlignet med ingen av de 13 i placebo-gruppen.

Kostnader

Årlige direkte legemiddelkostnader per pasient (maksimal AUP uten merverdiavgift)	
Kineret (anakinra)	112 013 kr
Ilaris (canakinumab)	1 498 140 kr

Budsjettkonsekvenser

Innføring av Kineret til pasienter med FMF som ikke har effekt av eller tolererer kolkisin vil basert på Legemiddelverkets forenklede beregninger innebære en årlig kostnad for helseforetakene på mellom 560 065 og 11 201 300 kr ved bruk hos mellom 5 og 100 pasienter.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING.....	7
1.2 FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER.....	7
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.4 BEHANDLING AV FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER	8
1.4.1 <i>Behandling med anakinra</i>	8
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Plassering av anakinra i behandlingstilbudet</i>	10
1.4.4 <i>Komparator</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
3 KOSTNADER.....	15
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	16
5 OPPSUMMERING	17
REFERANSER.....	18

LOGG

Bestilling:	ID_nr 2019_144: Anakinra (Kineret) til behandling av familiær middelhavsfeber
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for anakinra (Kineret) til behandling av familiær middelhavsfeber
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Sobi (Swedish Orphan Biovitrum AS)
Preparat:	Kineret
Virkestoff:	Anakinra
Indikasjon:	Kineret er indisert til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF) hos voksne, ungdommer og barn i alderen 8 måneder eller eldre med en kroppsvekt på 10 kg eller mer. Kineret bør gis i kombinasjon med kolkisin, hvis det er hensiktsmessig.
ATC-nr:	L04AC03

Prosess

Tidspunkt for indikasjonsutvidelsen	28-04-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19-12-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-07-2020
Klinikere kontaktet for første gang	07-12-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	16-12-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Ikke aktuelt
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Ikke aktuelt
Rapport ferdigstilt:	03-02-2021
Saksbehandlingstid:	211 dager
Saksutredere:	Ane Funderud Rita Hvalbye
Kliniske eksperter:	Berit Flatø Tor Magne Madland

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.

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne forenklete metodevurderingen oppsummerer tilgjengelig informasjon, kliniske data og kostnader (effekt, sikkerhet og ressursbruk) for anakinra (Kineret) i tråd med bestilling ID2019_144 (En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for anakinra (Kineret) til behandling av familiær middelhavsfeber).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sobi og godkjent preparatomtale. En beskrivelse av sykdommen, dokumentasjon på effekt og sikkerhet samt oversikt over legemiddelkostnader er innsendt.

Anakinra fikk først markedsføringstillatelse i 2002 for behandling av revmatoid artritt hos voksne, og ble deretter godkjent for cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS) i 2013 og Stills sykdom i 2018. Denne metodevurderingen omhandler familiær middelhavsfeber, som ble godkjent som ny indikasjon i april 2020 (1).

1.2 FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER

Familiær middelhavsfeber (FMF) tilhører gruppen autoinflammatoriske sykdommer, også kalt periodiske febersyndromer. Disse sykdommene er sjeldne, bryter oftest ut i barnealder, og skyldes mutasjoner i ett eller få gener som påvirker det medfødte immunforsvaret slik at det mangler bremses og overreagerer.

FMF forårsakes av ulike mutasjoner i MEFV (Mutated Mediterranean fever-associated)-genet og har i de fleste tilfeller autosomal recessiv arvegang, hvilket vil si at begge foreldrene må være bærere av genet for at det skal arves videre. MEFV-genet koder for pyrin, som er en komponent i inflammasomet. Inflammasomet har en viktig rolle i aktivering av inflammatoriske responser og produksjon av proinflammatoriske cytokiner slik som IL-1 β (interleukin-1 β). Hos pasienter med FMF fører mutasjonene i MEFV-genet til overaktivitet i inflammasomet og ukontrollert produksjon av IL-1 (1). Sykdommen bryter ut før 10 års alder hos 65 % av pasientene og før 20 år hos 90 % (2).

Sykdommen kjennetegnes av gjentatte anfall med feber og inflammasjon i bindevev. Anfallene varer i 1-3 dager og kan utløses av fysisk eller psykisk stress. I tillegg til feber kan pasientene oppleve sterke smerter og betennelse i mageområdet (peritonitt), brystet/lungene (pleuritt), ledd (artritt) og hjertet (perikarditt) under anfallene, men er oftest symptomfrie mellom hvert anfall (3).

En alvorlig komplikasjon ved FMF er utvikling av AA (amyloid A)-amyloidose, som kan medføre nyresvikt hos pasienter med ukontrollert sykdom, og eventuelt behov for dialyse og nyretransplantasjon (4).

1.2.1 Pasientgrunnlag

FMF er en arvelig sykdom som i hovedsak finnes i områdene rundt Middelhavet (vanligst hos pasienter av jødisk, tyrkisk, armensk eller nord-afrikansk avstamming) (5) og forekommer i Norge først og fremst hos mennesker med genetisk opprinnelse fra disse områdene. Antallet pasienter i Norge er usikkert. En av klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår et potensielt maksimalt pasientantall på 1000 pasienter. Dette er basert på at prevalensen i høyrisikoland er 2/10 000 og at omtrent en halv million av den norske befolkningen har opphav fra høyrisikoland. Det betyr at høyst 100 pasienter er aktuelle for behandling, basert på at 5 % av pasientene har ikke effekt av kolkisin og 2-5 % tolererer ikke kolkisin (6). Sobi på sin side antar et totalt pasientantall på 50-100, basert tall fra Statistisk sentralbyrå og klinikerinnspill, og at 5-10 pasienter er aktuelle for behandling med anakinra i norsk klinisk praksis.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får betydning dersom produsenter dokumenterer kostnadseffektivitet ved bruk av kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering (uten kostnad-per-QALY analyse) har Legemiddelverket ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad, men anser at FMF er en alvorlig sykdom. Pasientene kan utvikle amyloidose som gir økt risiko for død og har i tillegg anfall som medfører sterke smerter og kan hindre pasientene i å utføre daglige gjøremål et betydelig antall dager hver måned.

1.4 BEHANDLING AV FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER

1.4.1 Behandling med anakinra

- Indikasjon

Familiær middelhavsfeber (FMF)

Kineret er indisert til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF) hos voksne, ungdommer og barn i alderen 8 måneder eller eldre med en kroppsvekt på 10 kg eller mer. Kineret bør gis i kombinasjon med kolkisin, hvis det er hensiktsmessig.

Andre godkjente indikasjoner som ikke omfattes av metodevurderingen:

Revmatoid artritt, cryopyrinassosierte periodiske syndromer og Stills sykdom

- Virkningsmekanisme

Anakinra er en rekombinant form av en naturlig forekommende IL-1-reseptorantagonist, som hindrer aktiviteten til cytokinene IL-1 α og IL-1 β ved kompetitiv binding til IL-1-reseptor type I, og

hemmer dermed IL-1-medierte inflammatoriske prosesser slik som feber. IL-1 spiller en viktig rolle i patogenesen ved autoinflammatoriske tilstander, slik som FMF (7).

- Dosering

Anbefalt dose er 100 mg/dag ved subkutan injeksjon. Pasienter som veier mindre enn 50 kg bør doseres etter kroppsvekt med en startdose på 1-2 mg/kg/dag. Hos barn med utilstrekkelig respons kan dosen økes til 4 mg/kg/dag.

- Bivirkninger

Bivirkningsprofilen til de ulike godkjente indikasjonene til Kineret er generelt lik. De vanligste rapporterte bivirkningene ifølge preparatomtalen er reaksjoner på injeksjonsstedet, økt blodkolesterol og hodepine (rapportert hos ≥ 10 % av pasientene) samt alvorlige injeksjoner, nøytropeni og trombocytopeni (rapportert hos 1-10 % av pasientene).

Se preparatomtalen til Kineret for utfyllende informasjon (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

FMF er en sjelden sykdom i Norge, og det finnes ikke egne nasjonale retningslinjer.

Målet ved behandling av FMF er å hindre akutte anfall, og også å redusere subklinisk inflammasjon mellom anfallene for å hindre utvikling og progresjon av sekundær amyloidose som kan føre til nyresvikt. De aller fleste pasientene oppnår færre anfall og bedret livskvalitet ved behandling.

I følge norske klinikere og EULAR (European League Against Rheumatism) sine retningslinjer er kolkisin førstevalg som behandling (9). FMF er imidlertid ikke en godkjent indikasjon for kolkisin. Anbefalt dosering er 0,5 mg to ganger daglig, tatt som forebyggende livslang behandling. Relativt mange pasienter etterlever ikke behandlingen med kolkisin, delvis på grunn av gastrointestinale bivirkninger (9).

Rundt 5 % av pasientene har ikke effekt av kolkisin, og 2-5 % har uakseptable bivirkninger og trenger annen behandling. Hos disse er det aktuelt med behandling rettet mot IL-1, slik som anakinra og canakinumab (9). Både anakinra og canakinumab anbefales tatt i kombinasjon med kolkisin dersom det er hensiktsmessig (8, 10). Det er dokumentert at kolkisin reduserer risikoen for amyloidose, mens det fortsatt ikke foreligger nok dokumentasjon på om dette også gjelder anakinra og canakinumab alene (1).

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med avkrefter at andre legemidler er en etablert del av dagens behandlingspraksis.

1.4.3 Plassering av anakinra i behandlingstilbudet

Ifølge klinikere er det allerede i hovedsak anakinra som brukes i Norge i dag dersom kolkisin alene ikke har effekt eller ikke kan brukes. Innføring av anakinra vil derfor sannsynligvis ikke endre behandlingspraksis i særlig grad. Canakinumab (Ilaris) har også FMF som godkjent indikasjon som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin, og er et annet alternativ til den samme pasientgruppen, men har betydelig høyere pris enn anakinra (maks AUP). Canakinumab velges i noen få tilfeller framfor anakinra på grunn av injeksjonsreaksjoner eller annen intoleranse for anakinra ifølge klinikere. Det er bestilt en metodevurdering av canakinumab ved FMF, men Legemiddelverket har ikke mottatt dokumentasjon fra MT-innehaver for canakinumab.

1.4.4 Komparator

Det er per i dag ingen legemidler som er besluttet innført til behandling av FMF. Legemiddelverket vurderer derfor at det ikke er noen relevant komparator i denne metodevurderingen. Det er imidlertid et behandlingsbehov hos pasienter som ikke har effekt av eller tolererer kolkisin. Norske klinikere bekrefter at det i hovedsak er anakinra som i dag gis disse pasientene, men at canakinumab er et annet mulig alternativ.

Anakinra og canakinumab har lignede virkningsmekanismer ved at de begge hemmer effekten av IL-1, anakinra som en IL-1-antagonist og canakinumab som et antistoff rettet mot IL-1. Mens anakinra gis som en daglig injeksjon injiseres canakinumab kun hver 4. uke.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Anakinra (Kineret) fikk godkjent indikasjonsutvidelse til FMF i april 2020 via sentral prosedyre i EU/EØS. Hovedgrunnlaget for denne godkjenningen var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert fase III-studie som MT-innehaver hadde hentet fra litteraturen, i tillegg til flere retrospektive studier.

Sobi har sendt inn 4 av disse studiene, samt en nylig publisert studie hos pediatriske pasienter, for å belyse effekt og sikkerhet av anakinra ved FMF. Disse studiene er oppsummert i tabell 1. Sobi har ikke gjort systematiske litteratursøk. Vi vurderer at de innsendte studiene belyser problemstillingen i tilstrekkelig grad for denne metodevurderingen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier er innsendt som dokumentasjon:

Tabell 1: Oversikt over innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Viktigste utfallsmål	Viktigste resultater
Ben-Zvi et al, 2017 NCT01705756 Randomisert, dobbeltblindet Israel (11)	Voksne, kolkisin-resistente og noen kolkisin-intolerante n = 25	Anakinra 100 mg/dag i kombinasjon med kolkisin 2,2 mg/dag i gjennomsnitt n = 12	Placebo 100 mg/dag i kombinasjon med kolkisin 2,1 mg/dag i gjennomsnitt n = 13	<u>Primære:</u> anfall/måned, pasienter med < 1 anfall/måned <u>Sekundære:</u> anfall/kroppsområde, inflammatoriske markører (CRP, SAA) ¹ , livskvalitet	Anfall/mnd: Anakinra: 1,7 Placebo: 3,5 ($\rho = 0,037$)
Akar et al, 2018 Retrospektiv Tyrkia (12)	Voksne, kolkisin-resistente og noen kolkisin-intolerante n = 172	Anakinra 100 mg/dag (21 pasienter fikk canakinumab) sammen med kolkisin	Ingen	Antall anfall per år, inflammatoriske markører (CRP, ESR), proteinuri	Anfall/år: Før behandling: 17 Etter behandling: 2,4 ($\rho < 0,001$)
Kucuksahin et al, 2017 Retrospektiv Tyrkia (13)	Voksne, kolkisin-resistente og noen kolkisin-intolerante n = 26	Anakinra 100 mg/dag (2 pasienter fikk canakinumab)	Ingen	Frekvens og alvorlighet av anfall, inflammatoriske markører (CRP, SAA, ESR) ¹	Alle pasientene ble enten anfallsfrie (77 %) eller fikk færre/mildere anfall (23 %)
Kivity 2018 Retrospektiv Interrim-rapport Israel (14)	Voksne, kolkisin-resistente n = 44	Anakinra 100 mg/dag (3 pasienter fikk 50 mg/dag) sammen med kolkisin	Ingen	<u>Primære:</u> frekvens, varighet og alvorlighet av anfall <u>Sekundære:</u> inflammatoriske markører (CRP, ESR) ¹	Anfall/mnd (median): Før behandling: 4 Etter behandling: 1 ($\rho < 0,001$)
Sag et al, 2020 Retrospektiv Israel (15)	Pediatrike pasienter, kolkisin-resistente og noen kolkisin-intolerante n = 34	Anakinra 2 mg/kg/dag eller canakinumab	Ingen	Frekvens og alvorlighet av anfall, CRP ¹	Anfall siste 6 mnd: Før behandling: 6 Etter behandling: 2 ($\rho = 0,008$)

¹ CRP, C-reaktivt protein, SAA, serum amyloid A, ESR, erythrocyte sedimentation rate

Kort oppsummering av den randomiserte studien (Ben-Zvi et al, 2017) som også var hovedstudien for MT-søknaden (11):

Studien var dobbeltblindet og placebokontrollert og hadde en behandlingsperiode på 4 måneder. Studien ble utført ved ett senter i Israel. 25 pasienter mellom 18 og 65 år med kolkisinresistens eller kolkisinintoleranse (hvis toleranse $\geq 1,5$ mg/dag) ble inkludert, hvorav 12 fikk anakinra og 13 fikk placebo. Doseringen var 100 mg anakinra daglig som selvadministrert subkutan injeksjon. Placebopasientene fikk

tilsvarende daglige injeksjoner uten virkestoff. Alle pasientene fortsatte å ta kolkisin i tillegg i samme doser som før studien (1,5 - 3 mg daglig). Syv pasienter i placebo-gruppen avsluttet behandling i løpet av studien (5 på grunn av behandlingssvikt, 1 på grunn av graviditet og 1 på grunn av allergi), mens ingen pasienter i anakinra-gruppen avsluttet behandling.

Primære endepunkter var antall anfall per måned, og antall pasienter med gjennomsnittlig færre enn ett anfall per måned. Sekundære endepunkter var antall anfall per kroppsområde (mage, bryst, ledd, hud osv.), nivå av akutfaseproteiner, livskvalitet målt ved VAS (visual analog scale) og bruk av smertestillende legemidler.

Resultatene viste færre anfall i anakinra-gruppen (1,7 anfall per måned mot 3,5 i placebogruppen, $p = 0,037$). Videre var det i anakinra-gruppen 6 pasienter som opplevde < 1 anfall per måned, mens dette ikke gjaldt noen pasienter i placebo-gruppen. Nedgangen i antall anfall per kroppsområde for anakinra-gruppen i forhold til placebo var statistisk signifikant kun for ledd. Nivået av CRP og SAA ble også redusert, men ikke signifikant, og livskvaliteten ble bedret. Studien er liten, men resultatene er generelt samsvarende med publiserte resultater fra de andre retrospektive studiene.

De andre innsendte studiene, som også inkluderer en interrimrapport fra en pågående studie, er alle retrospektive studier uten kontrollgrupper hvor man har sett på pasienter i vanlig klinisk praksis, med data fra pasientregistre eller pasientjournaler. Gjennomsnittlig oppfølgingstid i disse studiene var 18 – 46 måneder. De var del av grunnlaget for EMAs vurdering av indikasjonsutvidelse av markedsføringstillatelsen. Sobi har i tillegg sendt inn en studie på pediatriske pasienter publisert etter EMAs vurdering ble gjort (15). Studien inkluderer 36 pediatriske pasienter som har fått anakinra eller canakinumab. Studien bekrefter god effekt også hos barn, men beskriver kun samlet effekt av IL-1-rettet behandling (anakinra eller canakinumab), ikke effekten av anakinra alene. En betydelig andel av pasientene i studien valgte underveis å bytte behandling fra anakinra til canakinumab. Dette kan skyldes at anakinra krever daglige injeksjoner mens canakinumab injiseres hver 4. uke, men det kan ikke utelukkes at manglende effekt eller sikkerhetsutfordringer var medvirkende årsaker.

Oppsummering av effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av anakinra er dokumentert og vurdert i forbindelse med godkjenning av indikasjonsutvidelsen i EU/EØS. Anakinra reduserer antall anfall og reduserer i tillegg nivåene av inflammatoriske markører som SAA og CRP. Effekten er konsistent mellom barn og voksne, og konsistent på tvers av publikasjoner.

Sikkerheten er i tillegg til relevante studier av FMF fastslått på bakgrunn av erfaring fra bruk av anakinra ved andre indikasjoner over et tidsrom på 18 år. Bivirkningsprofilen for bruk ved FMF synes ikke å være vesentlig forskjellig fra andre indikasjoner (1).

Dokumentasjonen er i stor grad basert på retrospektive studier av pasienter i vanlig klinisk praksis, og kan dermed i stor grad antas å være representative for ordinær bruk. Studiene inkluderer for eksempel både kolkisinresistente og kolkisinintolerante pasienter, både monoterapi og kombinasjonsbehandling med

kolkisin, samt pasienter med redusert nyrefunksjon, nyretransplanterte, og både barn og voksne, som er viktig da sykdommen oppstår i barnealder. Kun én studie hos barn var innsendt for denne metodevurderingen. Studien viser effekt også hos barn, noe som også konkluderes av EMA i forbindelse med godkjenning av indikasjonsutvidelsen som gjelder voksne og barn ned til 8 måneder, selv om dokumentasjonsgrunnlaget er mindre for barn, spesielt hos barn under 2-årsalder (1). Barn i den pediatrike studien beskrevet over, var i gjennomsnitt 11 år da de startet med IL-1-rettet behandling (15). Kliniker bekrefter at behandling med anakinra sjeldent er aktuelt før 5-10 års alder.

Studiene er utført i land hvor forekomsten av FMF er høy, Tyrkia og Israel. De norske pasientene er i liten grad karakterisert, da sykdomsgruppen er liten og relativt ny i Norge, men vi antar overførbarhet til norske pasienter med genetisk opphav fra de samme områdene, selv om det ikke kan utelukkes at det i Norge kan bli en overhyppighet av enkelte MEFV-genmutasjoner. De ulike mutasjonene i MEFV-genet synes å kunne gi noe forskjellig sykdomsutfall, for eksempel i forhold til alvorlighetsgrad og hvilke kroppsområder som affiseres (5). I tillegg er praksis for legemiddelbehandling tilsvarende i Norge som i disse landene basert på klinikerinnspill, og dosene som benyttes i norsk klinisk praksis er også i samsvar med det som er brukt i studiene.

Anakinra er allerede i bruk i norsk klinisk praksis ved flere tilstander, også off-label ved FMF før denne fikk markedsført indikasjon. Klinikere bekrefter at pasientene har nytte av behandlingen.

3 KOSTNADER

Ettersom dette er en forenklet analyse gjøres det ikke en kvantitativ sammenligning av kostnad-nytte-forholdet ved behandling med anakinra. I dette kapitlet presenteres i stedet en oppsummering av legemiddelkostnadene for anakinra og det andre IL-1-rettede legemidlet med godkjent indikasjon for behandling av FMF, canakinumab. Disse er begge i bruk i norsk klinisk praksis ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Tabell 2 viser årlig legemiddelkostnad for en pasient ved bruk av disse to alternativene.

Tabell 2: Sammenligning av direkte årlig legemiddelkostnad per pasient

	anakinra (Kineret)	canakinumab (Ilaris)
Pakning	100 mg x 7 sprøyter	150 mg x 1 hetteglass
Formulering	Injeksjonsvæske, oppløsning (ferdigfylt sprøyte) til subkutan injeksjon	Injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) til subkutan injeksjon
Pris/pakning (AUP uten merverdiavgift)	2 148,20 kr	114 925,80 kr
Dosering	100 mg daglig Pasienter < 50 kg: 1 – 2 mg/kg/dag	150 mg hver 4. uke Pasienter ≥ 7,5 kg ≤ 40 kg: 2 mg/kg hver 4. uke
Utrekning av kostnad/pasient/år¹	2 148,20 kr / 7 sprøyter x 365 dager	114 925,80 kr x 365 dager / 28 dager
Kostnad/pasient/år	112 013,30 kr	1 498 139,90 kr

¹Beregningen er gjort utfra at hver pasient vil bruke 1 sprøyte/1 hetteglass per injeksjon uavhengig av dosering fordi gjenværende innhold i sprøyte/hetteglass etter injeksjon kastes.

Beregningen er forenklet og inkluderer kun direkte legemiddelkostnader ved å gi IL-1-rettet behandling. Beregningen tar utgangspunkt i anbefalt dosering i preparatomtalen, og tar ikke hensyn til at doseringen kan dobles ved manglende effekt. Preparatomtalen beskriver at dosen kan dobles hos barn med utilstrekkelig respons på anakinra og hos alle pasienter uten tilfredsstillende respons på canakinumab (8, 10). Beregningen tar heller ikke hensyn til at noen pasienter ifølge klinikere får sjeldnere injeksjoner av canakinumab enn angitt i preparatomtalen og injiseres for eksempel hver 8. istedenfor hver 4. uke.

Beregningen av de direkte legemiddelkostnadene viser en 13,4 ganger høyere kostnad ved behandling med canakinumab i forhold til anakinra.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Innføring av Kineret til pasienter med FMF som ikke har effekt av eller tolererer kolkisin vil basert på Legemiddelverkets forenklete beregninger innebære en årlig kostnad for helseforetakene på mellom 560 065 og 11 201 300 kr ved bruk hos mellom 5 og 100 pasienter.

5 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av anakinra (Kineret) til familiær middelhavsfeber hos pasienter som har utilstrekkelig effekt av eller ikke tolererer kolkisin. Kineret er sammen med Ilaris, aktuelle behandlingsvalg hos denne pasientgruppen.

Effekt og sikkerhet av Kineret er dokumentert og fastslått i forbindelse med indikasjonsutvidelsen av markedsføringstillatelsen. Det er rimelig å anta at dette er overførbart til i norsk klinisk praksis.

Kostnadssammenligning viser at Kineret (anakinra) har betydelig lavere kostnader enn Ilaris (canakinumab).

Statens legemiddelverk, 03-02-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ane Funderud
Rita Hvalbye
saksutredere

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Kineret Assessment Report procedure EMEA/H/C/000363/II/0070 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kineret-h-c-363-ii-0070-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967;43(2):227-53.
3. UpToDate. Familial Mediterranean fever 2020 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever?search=fmf&source=search_result&selectedTitle=1~31&usage_type=default&display_rank=1#H1.
4. Tale Norbye Wien FS, Gunnar Husby, Lorentz Brinch, Tobias Gedde-Dahl, Knut Sletten, Erik Heyerdahl Strøm, Gustavo de Souza, Maria Stensland, Ketil Riddervold Heimdal, Einar Gude. Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose 2016 [Available from: <file:///C:/Users/anfun/Downloads/Veileder%20for%20diagnostikk%20og%20behandling%20av%20amyloidose.pdf>.
5. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(10):1447-53.
6. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Frontiers in immunology*. 2017;8:253.
7. Norsk legemiddelhandbok. L 18.6.1 Anakinra 2018 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L18.6.1>.
8. Statens legemiddelverk. Godkjent preparatomtale Kineret [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_no.pdf.
9. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):644-51.
10. Statens legemiddelverk. Godkjent preparatomtale Ilaris [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_no.pdf.
11. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(4):854-62.
12. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, et al. Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis care & research*. 2018;70(7):1090-4.
13. Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, et al. Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Modern rheumatology*. 2017;27(2):350-5.
14. Kivity S. Interim report. 2018.
15. Sag E, Akal F, Atalay E, Akca UK, Demir S, Demirel D, et al. Anti-IL1 treatment in colchicine-resistant paediatric FMF patients: real life data from the HELIOS registry. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(11):3324-9.