



Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_025: canakinumab (Ilaris) til
behandling av familiær
middelhavsfeber

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

11-05-2021

Statens legemiddelverk

LOGG

Bestillings-ID:	<i>ID2020_025: Canakinumab (Ilaris) - Indikasjon II - Behandling av familiær middelhavsfeber</i>	
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for canakinumab (Ilaris) til behandling av familiær middelhavsfeber. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS	
Preparat:	Ilaris	
Virkestoff:	Canakinumab	
Indikasjon:	Familiær middelhavsfeber	
ATC-nr:	L04AC08	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/ indikasjonsutvidelsen	23-02-2017	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-04-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	25-02-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	-	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	14-04-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-	
Rapport ferdigstilt:	11-05-2021	
Saksbehandlingstid:	75 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 75 dager.	
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug	

1 HVA SAKEN OMHANDLER I KORTE TREKK

Novartis, leverandør av Ilaris, har levert dokumentasjon i denne saken i henhold til utvidet frist, som oppsummerer effekt, sikkerhet og kostnader for canakinumab (Ilaris) til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF). En gjennomgang av saken viser at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt med dagens prisnivå (maks AUP) for canakinumab.

2 BAKGRUNN FOR SAKEN

I Bestillerforum 25.05.2020 ble det gjort følgende beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for canakinumab (Ilaris) til behandling av familiær middelhavsfeber. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Bestillerforum RHF ber om at firmaets frist for å levere dokumentasjon settes til seks måneder fra dagens dato.

Legemiddelverket bestilte dokumentasjon fra Novartis og diskuterte saken i et formøte i juni 2020. Novartis hadde på det tidspunktet ingen tidslinjer for innsending av dokumentasjon, og firmaets frist for å levere dokumentasjon har senere blitt forlenget. Legemiddelverket mottok i februar 2021 dokumentasjon i saken som retter seg inn mot sistelinjebehandling, dvs. etter at behandling med anakinra (Kineret) har sviktet og/eller gir bivirkninger som hindrer slik behandling. Dette er ifølge Novartis i samsvar med norsk klinisk praksis for bruk av legemidlet canakinumab per i dag.

Den aktuelle indikasjonutvidelsen fikk markedsføringstillatelse 23.02.2017 og omhandler behandling av pasienter med familiær middelhavsfeber (FMF) med canakinumab (Ilaris), som kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin.

Legemiddelverket har nylig metodevurdert anakinra (Kineret) til samme indikasjon, men beslutning foreligger så langt ikke (ID2019_144).

Anakinra og canakinumab har liknede 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. Ifølge norske kliniske eksperter som har bidratt i metodevurderingen av anakinra, brukes begge legemidlene i norsk klinisk praksis i dag til behandling av pasienter med FMF der kolkisin ikke kan brukes eller ikke er tilstrekkelig til å oppnå sykdomskontroll (dvs. som andrelinjebehandling). Ifølge klinikerne er det i hovedsak anakinra som brukes i Norge i dag dersom kolkisin alene ikke har effekt eller ikke kan brukes. Canakinumab 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 klinikerne.

Legemiddelverket har ikke vurdert relativ effekt av anakinra sammenliknet med canakinumab for familiær middelhavsfeber. En tidligere metodevurdering for systemisk juvenil ideopatisk artritt (ID2017_063) viste sammenliknbar effekt og sikkerhet for preparatene.

Legemiddelverket har gjort en forenklet sammenlikning av legemiddelkostnadene basert på maksimalpriser ved behandling av FMF med anakinra og canakinumab. Disse framgår av Tabell 1, og viser en 13,5 ganger høyere legemiddelkostnad ved behandling med canakinumab sammenliknet med anakinra.

Tabell 1: Sammenlikning av direkte årlig legemiddelkostnad per pasient (maks AUP inkl. mva.)

	anakinra (Kineret)	canakinumab (Ilaris)
Pakning	100 mg x 28 sprøyter	150 mg x 1 hetteglass
Formulering	Injeksjonsvæske, oppløsning (ferdigfylt sprøyte) til subkutan injeksjon	Injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) til subkutan injeksjon
Pris per pakning (AUP inkl. merverdiavgift)	10 632,10 NOK	143 657,30 NOK
Dosering	100 mg daglig Pasienter <50 kg: 1–2 mg/kg/dag	150 mg hver 4. uke Pasienter ≥7,5 kg og ≤40 kg: 2 mg/kg hver 4. uke
Utgangspunkt av kostnad/pasient/år¹	10 632,10 NOK / 28 sprøyter x 365 dager	143 657,30 NOK x 365 dager / 28 dager
Kostnad/pasient/år	138 597 NOK	1 872 676 NOK

¹ Beregningen er gjort ut fra at hver pasient vil bruke 1 sprøyte/1 hetteglass per injeksjon uavhengig av dosering, fordi gjenværende innhold i sprøyte/hetteglass etter injeksjon vil kastes (ingen deling av hetteglass mellom pasienter).

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 doubles ved manglende effekt. Preparatomtalen beskriver at dosen kan doubles hos barn med utilstrekkelig respons på anakinra (opptil 4 mg/kg/dag) og hos alle pasienter uten tilfredsstillende respons på canakinumab (300 mg hver 4. uke). 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. uke istedenfor hver 4. uke.

3 INFORMASJON OM GODKJENTE INDIKASJONER OG KLINISK BRUK

Canakinumab (Ilaris) fikk markedsføringstillatelse første gang 23.10.2009, og siden den gang har det vært flere utvidelser av de godkjente bruksområdene. Per i dag gjelder følgende godkjente indikasjoner:

Periodisk febersyndrom

Ilaris er indisert til behandling av følgende autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, ungdom og barn fra 2 år og eldre:

Cryopyrinassosierte periodiske syndromer

Ilaris er indisert til behandling av cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS):

- Muckle-Wells syndrom (MWS),
- Systemisk multiinflammatorisk sykdom med neonatal-onset (NOMID) / kronisk infantil nevrologisk hud- og ledd syndrom (CINCA),
- Alvorlige tilfeller av familiær autoinflammatorisk kuldesyndrom (FCAS) / familiær kulde urtikaria (FCU) med tegn og symptomer utover kuldeindusert urtikarielt hudutslett.

Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS)

Ilaris er indisert til behandling av tumornekrosefaktor (TNF) reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS).

Hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkinase defekt (MKD)

Ilaris er indisert til behandling av hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkinase defekt (MKD).

Familiær middelhavsfeber (FMF)

Ilaris er indisert til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF). Ilaris kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin.

Stills sykdom

Ilaris er indisert til behandling av aktiv Stills sykdom, inkludert Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter fra 2 år og oppover hvor ikke-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAIDs) og systemiske kortikosteroider ikke har gitt tilfredsstillende respons. Ilaris kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Arthritis urica (urinsyregikt)

Ilaris er indisert til symptomatisk behandling av voksne pasienter med hyppige anfall av arthritis urica (minst 3 anfall i løpet av de siste 12 månedene) hvor ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og kolkisin er kontraindisert, ikke er tolerert eller ikke gir tilfredsstillende respons samt der hvor gjentatte kurer av kortikosteroider ikke er egnet.

Etter at Ilaris (canakinumab) ble markedsført i Norge, har legemidlet ikke hatt forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2, men det har vært innvilget stønad etter individuell søknad for den enkelte pasient etter blåreseptforskriftens § 3. Det har ikke vært så mange pasienter som har fått behandling med Ilaris, men omsetningen har likevel vært betydelig, noe som framgår av tall hentet ut fra Reseptregisteret for perioden 2017-2019; se Tabell 2. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at det i disse tallene ikke er mulig å skille på til hvilket bruksområde/indikasjon legemidlet er forskrevet.

Tabell 2: Forskrivning av canakinumab (Ilaris) for årene 2017-2020 – tall fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) (uttrekksdato 10.05.2021)

ATC-kode	År	Antall brukere	Omsetning i NOK	Omsetning i doser (DDD)	Kostnad per pasient (NOK)
L04AC08	2017	24	29 544 276	12 833	1 231 012
	2018	37	42 565 324	18 167	1 150 414
	2019	36	49 331 748	21 278	1 370 326
	2020	41	58 373 000	25 500	1 423 732

Finansieringsansvaret for legemidler til behandling av sjeldne sykdommer og veksthormonforstyrrelser ble overført til de regionale helseforetakene 01.02.2019, og Ilaris er blant de legemidlene som ble overført.

4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Det er levert inn dokumentasjon i henhold til gjeldende bestilling, men Novartis har valgt å rette seg inn mot sistelinjebehandling, dvs. etter at behandling med anakinra (Kineret) har sviktet og/eller pga. bivirkninger som hindrer slik behandling. Dette er ifølge Novartis i samsvar med norsk klinisk praksis for bruk av legemidlet canakinumab per i dag, men er ikke i samsvar med den MT-godkjente bruken.

Klinisk effektdokumentasjon bygger i all hovedsak på den pivotale, kliniske studien CLUSTER. CLUSTER-studien var en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase III studie i pasienter med ulike typer autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, ungdom og barn fra 2 år og eldre, og inkluderte også en pasientkohort med FMF. Av totalt 181 pasienter randomisert til behandling med canacinumab eller placebo i studien, var det 63 pasienter som hadde FMF. Et av inklusjonskriteriene i studien var at pasientene skulle ha dokumentert aktiv sykdom til tross for behandling med kolkisin i effektive doser, eller dokumentert intoleranse overfor effektive doser av kolkisin. Stabil dose med kolkisin ble for øvrig gitt underveis i studien, forutsatt et dosenivå som ikke resulterte i uakseptable bivirkninger.

De fleste FMF-pasientene benyttet kolkisin underveis i studien. Videre hadde ca. 1/4 av de inkluderte FMF-pasientene brukt biologiske legemidler forut for inklusjon i studien (kunne være ett eller flere biologiske legemidler).

Legemiddelverket mener at den innsendte kliniske dokumentasjonen ikke understøtter at innplasseringen av canakinumab i norsk klinisk praksis utelukkende vil være som sistelinjebehandling, dvs. etter behandling med anakinra. Det er følgelig ikke presentert klinisk dokumentasjon som viser mereffekt ved bruk av canakinumab i tredjelinje hos pasientgruppen av FMF som i dag mottar anakinra i andrelinje. Videre er legemiddelkostnaden for canakinumab vesentlig høyere enn for anakinra (om lag 1,9 millioner vs. om lag 140 000 NOK [maks AUP] per pasient per år), og det finnes ikke holdepunkter for at canakinumab har mereffekt sammenlignet med anakinra ved FMF. En tidligere metodevurdering for systemisk juvenil idiopatisk artritt (ID2017_063) viste sammenliknbar effekt og sikkerhet for preparatene. Det synes derfor åpenbart at det ikke er realistisk at en grundigere metodevurdering av canakinumab (Ilaris) vil gi et kostnadseffektivt resultat som kan dokumentere at prioriteringskriteriene er oppfylt, uten at Novartis gir tilbud om en betydelig prisreduksjon.

Legemiddelverket venter for øvrig på dokumentasjon i en annen bestilling for canakinumab (ID2019_087), hvor Novartis ikke kunne komme med noen tidslinjer for innsendelse i forbindelse med formøte som ble avholdt med Legemiddelverket i juni 2020.

5 OPPSUMMERING

Det er behov for en avklaring fra Bestillerforum på følgende:

Det anbefales at saken tas rett til beslutning nå. Saken kan bestilles på nytt når legemiddelkostnadene er blitt senket vesentlig slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.

Statens legemiddelverk, 11-05-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Saksutreder

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT



10. mai 2021

Novartis takker for muligheten til å kommentere Legemiddelverkets oppsummeringen i forbindelse med innsendt dokumentasjon for canakinumab (Ilaris®), bestilling ID2020_025. Vi er positive til den forenklete bestilling (løp-D), som brukes til evaluering av etablerte legemidler med svært få pasienter og små budsjettkonsekvenser. Vi mener likevel at Legemiddelverkets forenklete oppsummeringen ikke i tilstrekkelig grad evaluerer og oppsummerer innsendt dokumentasjon, og i større grad bør gjenspeile norsk klinisk praksis, alternativkostnader og behovet for effektive behandlingsalternativer til en svært liten pasientgruppe. Novartis har ikke hatt muligheten til å diskutere innholdet i rapporten med Legemiddelverket underveis i saksbehandlingen, og ønsker med dette å kommentere utvalgte aspekter av rapporten.

Familiær Middelhavsfeber

Familiær Middelhavsfeber (FMF) er en sjelden, autosomal recessiv arvelig sykdom som først og fremst forekommer blant etniske grupper i Midtøsten og de østlige deler av Middelhavet. Tilstanden er svært sjelden i Norge og det er hovedsakelig innvandrere fra denne regionen som kan få FMF i Norge. Ved omtrent halvparten av tilfellene debuterer symptomene før fylte fire år, og cirka 80 % av pasientene har symptomer før de fyller ti år.¹

Standardbehandling for FMF er kolkisin som forebygger akutte FMF anfall, demper inflammasjon og nesten fullstendig forhindrer risiko til utvikling av amyloidose. Det er kun 5 - 10 % av pasientene som ikke oppnår sykdomskontroll med kolkisin og behandles med IL1-hemmere, hovedsakelig anakinra.² Ved intoleranse for anakinra kan canakinumab brukes til å oppnå sykdomskontroll. Novartis estimerer at det vil være omtrent ni pasienter med kolkistin resistent FMF (crFMF) i Norge som er relevant for behandling med canakinumab i 2026. Novartis anslår at det totalt er ni pasienter med crFMF i 2026 som er relevant for behandling med canakinumab. Dette vil føre til et estimert merutgift på om lag 9 million NOK på maksimal AUP i 2026.

Effekt av canakinumab og plassering i behandlingsalgoritmen

Canakinumab har indikasjon til behandling av sjeldne periodiske febersyndromer, og har vist umiddelbar og vedvarende lettelse av symptomer og inflammasjonsmarkører i pasienter med kolkisin-resistent FMF.³ I følge Legemiddelverkets retningslinjer er komparator «[...] det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk.». Tilsvarende Legemiddelverkets oppsummeringen brukes canakinumab i praksis «i noen få tilfeller framfor anakinra på grunn av injeksjonsreaksjoner eller annen intoleranse for anakinra, ifølge klinikerne». På bakgrunn av dette mener vi at canakinumab i praksis vil bli et behandlingsalternativ for crFMF i pasienter med intoleranse for anakinra, og som har ingen behandlingsalternativ igjen (nullintervensjon).

Novartis er enig i at innsendt dokumentasjon i begrenset grad belyser effekt av canakinumab som sistelinjebehandlingen i norsk klinisk praksis. Markedsføringstillatelsen bygger på CLUSTER-studien, der det var 23-25 % av pasientene som tidligere har brukt biologiske behandling.³ Vi mener samtidig at Legemiddelverkets oppsummering ikke i tilstrekkelig grad understreker at bruk av canakinumab i pasienter med crFMF og intoleranse for anakinra kan anses som etablert klinisk praksis.

Page 2 of 2

Kostnadseffektiv bruk av canakinumab for pasienter med FMF

Det er meget få pasienter i Norge med kolkisin-resistent FMF og med intoleranse for anakinra. Novartis ønsker at canakinumab fortsatt kan være tilgjengelig for pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer. Vi er åpne for alternative løsninger som for eksempel sikkerstiller at finansiering kun dekker pasienter som opplever effekt av behandling med canakinumab.

Referanser

1. Familiær middelhavsfeber; [updated 3 Dec 2020; cited 3 May 2021]. Available at <https://nhi.no/sykdommer/sjeldne-tilstander/f/familiar-middelhavsfeber/>
2. Ozturk M.A. et al. Clin Exp Rheumatol 2011;29(Suppl. 67):S77–S86
3. De Benedetti F. et al. N Engl J Med 2018;378:1908-1919