

Underlag för beslut i landstingen

Begränsad utredning

Ilaris[®] (Kanakinumab)

Ilaris är avsett för behandling av vuxna patienter med symptom från ofta återkommande attacker av gikt och hos vilka behandling med andra läkemedel inte är lämplig, inte tolereras eller inte ger önskad behandlingseffekt.

Utvärderad indikation - gikt

Ilaris är avsett för symtomatisk behandling av vuxna patienter med frekventa attacker av giktarttrit (minst 3 attacker under de senaste 12 månaderna) hos vilka antiinflammatoriska icke-steroida läkemedel (NSAID) och kolkicin är kontraindicerade, inte tolereras, eller inte ger adekvat respons och hos vilka upprepade kurer med kortikosteroider inte är lämpliga.

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NLT-gruppen (Nya Läkemedelsterapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Laila Straubergs (medicinsk utredare)

Företag: Novartis

Inga kliniska experter har konsulterats i ärendet.

Diarienummer: 2241/2013

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Giktartit, i dagligt tal gikt, hör till gruppen reumatiska sjukdomar och yttrar sig ofta som smärtsamma inflammationer i en eller flera leder. En led som ofta drabbas är stortåleden.
- Ilaris (kanakinumab) är avsett för symtomatisk behandling av vuxna patienter med frekventa attacker av giktartit (minst 3 attacker under de senaste 12 månaderna) hos vilka antiinflammatoriska icke-steroida läkemedel (NSAID) och kolkicin är kontraindicerade, inte tolereras, eller inte ger adekvat respons och hos vilka upprepade kurer med kortikosteroider inte är lämpliga.
- Även om smärtan och besvären för den enskilde individen kan vara svåra bedömer TLV att svårighetsgraden för giktartit på gruppnivå som låg. För de patienter som är aktuella för behandling med kanakinumab kan dock svårighetsgraden anses något högre och bedöms på gruppnivå vara låg till medelhög.
- Företaget bedömer att ingen aktuell behandling är relevant jämförelsealternativ. TLV håller med företaget om detta men anser även att läkemedelskostnaderna kan jämföras mot anakinra då detta läkemedel rekommenderas i aktuella behandlingsrekommendationer. Anakinra saknar dock en godkänd indikation för behandling av giktartit.
- Kanakinumab har visat på en bättre effekt än intramuskulära steroidinjektioner vid giktattacker.
- Företaget har inte kommit in med någon hälsoekonomisk modell varför ingen hälsoekonomisk bedömning har kunnat göras
- Läkemedelskostnaden för en dos kanakinumab är cirka 117 000 och två doser 235 000 kronor.
- Läkemedelskostnaden för en dos anakinra är cirka 300 och tre doser är 900 kronor. Anakinra är dock inte godkänt för behandling av giktartit.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Giktartrit.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	5
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	5
3	Subvention och prisnivåer andra länder	6
4	Den etiska plattformen	6
5	Sammanvägning	6
6	Referenser	7

1 Medicinskt underlag

Merparten av hela det medicinska underlaget inklusive sammanfattningarna av de kliniska studierna är hämtade i sin helhet från företagets produktresumé och Skånes behandlingsrekommendationer för behandling av giktartrit [1].

1.1 Giktartrit

Giktartit, i dagligt tal gikt, hör till gruppen reumatiska sjukdomar och yttrar sig ofta som smärtsamma inflammationer i en eller flera leder. En led som ofta drabbas är stortåleden.

Urinsyra är en slaggprodukt som normalt bildas i kroppen och utsöndras främst via njurarna. När halten urinsyra blir för hög kan så kallade uratkristaller falla ut och ansamlas. Det leder till inflammation, smärta, svullnad och irritation i leden. Även om höga halter av urinsyra ofta är förknippat med en högre risk att utveckla gikt så behöver det inte vara så, det förekommer även att personer med gikt har normala urinsyranivåer.

Exempel på typiska symptom vid en giktartritattack är plötsliga och svåra smärtor, rodnad, värmekänsla och svullnad i en led

1.2 Läkemedlet

Ilaris innehåller den aktiva substansen kanakinumab och godkändes 2009 för behandling av CAPS¹. År 2013 fick kanakinumab en utökad indikation däribland för behandling av giktartrit. Ilaris har tidigare haft en sär läkemedelsstatus i Europa men den drogs tillbaka på företagets egen begäran 2010.

1.2.1 Indikation

Kanakinumab är avsett för symptomatisk behandling av vuxna patienter med frekventa attacker av giktartrit (minst 3 attacker under de senaste 12 månaderna) hos vilka antiinflammatoriska icke-steroida läkemedel (NSAID) och kolkicin är kontraindicerade, inte tolereras, eller inte ger adekvat respons och hos vilka upprepade kurer med kortikosteroider inte är lämpliga.

Det finns även ytterligare en indikation för behandling av systemisk juvenil idiopatisk artrit som utvärderas i ett separat kunskapsunderlag från TLV (dnr 3335/2013).

1.2.2 Verkningsmekanism

När uratkristallerna samlas i leden stimuleras immunförsvaret, däribland så kallade makrofager som producerar ett protein, IL1-beta. Aktiveringen av immunförsvaret leder till de akuta smärtsamma symptom som ses vid giktartrit. Kanakinumab är en antikropp som binder till IL1-beta. Det leder till att IL1-beta inte kan binda till sin receptor (IL1) och därmed förhindras en fortsatt aktivering av immunförsvaret och symptomen avtar.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos till vuxna patienter med giktartrit är 150 mg som subkutan (under huden) injektion. Kanakinumab ska användas som en vid behovsbehandling och ges som en engångsdos så snart som möjligt efter symptomdebut av giktartritattacken.

Patienter som inte svarar på den initiala behandlingen ska inte behandlas fler gånger med kanakinumab. För de patienter som svarar på behandlingen ska det gå minst 12 veckor innan ny dos kan ges.

¹ CAPS= Cryopyrin associated periodic syndromes = Kryopyrinassocierade periodiska syndrom, utvärderad av TLV 2012 (Dnr 2866/2011)

Enligt produktresumén bör behandling med lämplig uratsänkande terapi inledas eller optimeras. Det eftersom kanakinumab i sig inte har någon effekt på produktion och förekomst av uratkristaller utan hindrar uratkristallernas effekt på immunsystemet.

1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

De mest aktuella rekommendationerna som TLV hittat är region Skånes regionala terapiriktlinjer för behandling av gikt [1]. Där rekommenderas vid akutbehandling i första hand något av nedanstående fyra alternativ. Alla fyra alternativen anses ur effektsynpunkt likvärdiga enligt rekommendationen.

- NSAID och paracetamol
- Kolkicin
- Kortisoninjektion (steroid) i leden.
- Kortison i tablettform

I andra hand rekommenderas etoricoxib (ett smärtstillande och antiinflammatoriskt läkemedel). I tredje hand, vid akut gikt, rekommenderas kanakinumab och anakinra (Kineret®). Båda är enligt riktlinjerna främst tänkta för behandling inom slutenvård. Anakinra saknar dock en godkänd indikation för giktartit.

Kanakinumab nämns inte som ett behandlingsalternativ vid kronisk gikt.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att ingen behandling alls är det mest relevanta jämförelsealternativet eftersom det är avsett för en liten grupp patienter där ingen annan behandling fungerar eller tolereras.

TLV:s bedömning: TLV håller med företaget om att ingen behandling alls är ett relevant jämförelsealternativ.

TLV ser även att anakinra är ett relevant jämförelsealternativ då den rekommenderas i svenska rekommendationer för behandling av gikt från 2014 [1]. TLV är dock medvetna om att behandling av gikt inte ingår i indikationen för anakinra men väljer ändå att presentera en ren prisjämförelse mellan kanakinumab och anakinra i detta underlag för beslut i landstingen eftersom anakinra finns med som ett behandlingsalternativ i rekommendationerna.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Även om smärtan och besvären för den enskilde individen kan vara svåra bedömer TLV att svårighetsgraden för giktartit som låg² på gruppnivå. För de patienter som är aktuella för behandling med kanakinumab (minst 3 attacker under de senaste 12 månaderna där annan behandling inte fungerat eller tolererats) kan dock svårighetsgraden anses något högre och bedöms på gruppnivå som låg till medelhög.

² Skala låg- medelhög-hög

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Metod

Effekten av kanakinumab för behandling av giktartitattacker har visats i två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade multicenterstudier av patienter med frekventa attacker av giktartit (≥ 3 attacker under de senaste 12 månaderna) som inte kunde använda NSAID eller kolkicin (på grund av kontraindikationer, intolerans eller dålig effekt). Studierna pågick under 12 veckor med en dubbelblind förlängning om 12 veckor.

Totalt 225 patienter behandlades med Ilaris 150 mg subkutant och 229 patienter behandlades med triamcinolonacetamid (TA) 40 mg intramuskulärt vid studiestarten och därefter vid nya attacker. Det genomsnittliga antalet giktartitattacker under de senaste 12 månaderna uppgick till 6,5. Över 85 procent av patienterna hade samsjuklighet, inklusive högt blodtryck (60 procent), diabetes (15 procent), ischemisk hjärtsjukdom (12 procent), och kronisk njursjukdom, steg ≥ 3 (25 procent). Ungefär en tredjedel av patienterna som inkluderades (76 [33,8 procent] i kanakinumabgruppen och 84 [36,7 procent] i triamcinolonacetamidgruppen) hade dokumenterad oförmåga (intolerans, kontraindikation eller bristande respons) att använda både NSAID och kolkicin. Samtidig behandling med uratsänkande terapi rapporterades av 42 % av patienterna vid studiens början

Övriga primära effektvariabler var: (i) giktaritens smärtintensitet (visuell analog skala, VAS) 72 timmar efter dosen, och (ii) tid till första nästa giktartitattack.

Resultat

För den totala studiepopulationen, var smärtans intensitet statistiskt signifikant lägre med Ilaris 150 mg än med triamcinolonacetamid vid 72 timmar. Ilaris minskade också risken för efterföljande attacker.

Effektresultaten hos patienter som inte kunde använda varken NSAID eller kolkicin och som stod på uratsänkande terapi, sviktade på detta eller hade en kontraindikation mot uratsänkande terapi (N=101) stämde överens med resultaten för den totala studiepopulationen med en statistiskt signifikant skillnad jämfört med triamcinolonacetamid i smärtintensitet vid 72 timmar (10,2 mm, $p=0,0208$) och i minskad risk för efterföljande attacker (riskkvot (hazard ratio) 0,39, $p=0,0047$ vid 24 veckor).

Behandling med Ilaris inducerade en minskning av smärta och minskade risken för efterföljande attacker hos patienter, som använder uratsänkande terapi och inte kan använda både NSAID och kolkicin. Detta även om den observerade behandlingsskillnaden jämfört med triamcinolonacetamid var mindre uttalad än hos den totala studiepopulationen.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Säkerhetsresultaten visade en ökad incidens av biverkningar för kanakinumab jämfört med triamcinolonacetamid, där 66 procent jämfört med 53 procent av patienterna rapporterar eventuella biverkningar och 20 procent jämfört med 10 procent av patienterna rapporterar en infektion som biverkning under 24 veckor.

Biverkningar enligt produktresumén

Fler än 700 patienter med gikt har behandlats med kanakinumab i doser från 10mg till 300mg i randomiserade, dubbel-blinda och aktivt kontrollerade kliniska prövningar med upp till 24 veckors längd. Fler än 250 patienter har behandlats med den rekommenderade dosen av 150mg i fas-II och III studier.

Exempel på vanliga³ eller mycket vanliga⁴ biverkningar olika typer av infektioner såsom urinvägsinfektion och lunginflammation, yrsel, sura uppstötningar⁵, reaktion vid injektionsstället, ryggvärk och trötthet.

TLV:s bedömning: Kanakinumab har visat på en bättre effekt än intramuskulära steroidinjektioner vid giktattacker.

³ Vanliga biverkningar = $\geq 1/100, < 1/10$

⁴ Mycket vanliga biverkningar = $\geq 1/10$

⁵ Gastroesofagal refluxsjukdom

2 Hälsoekonomi

Företaget har inte kommit in med någon hälsoekonomisk modell eller något hälsoekonomiskt resonemang. TLV har valt att presentera läkemedelskostnaderna för både kanakinumab och det andra biologiska läkemedel som rekommenderas/kan användas vid gikt [1]. TLV har dock ingen uppfattning om det föreligger eventuella skillnader i behandlingseffekt mellan de två läkemedlen och är medvetna om en användning utanför indikation. Kostnadsberäkningarna ska därför enbart ses som en information. TLV har heller inte räknat med några kostnader för eventuell tilläggsbehandling av uratsänkande terapi.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Kostnader för läkemedlet

Ilaris (kanakinumab)

Rekommenderad dosering enligt produktresumén är 150mg som engångsdos under en attack. De patienter som svarar på behandlingen men som har behov av en upprepad behandling kan få en ny dos efter 12 veckor.

Dosering (mg)	Kostnad per dos (kronor)	Kostnad för två doser (kronor)
150	117 426	234 852

En förfylld spruta med kanakinumab 150mg=117 426 sek

Kineret (anakinra)

Anakinra ska enligt behandlingsrekommendationerna från Skåne[1] ges 100mg en gång om dagen tre dagar i följd.

Dosering (mg)	Kostnad per dos (kronor)	Kostnad för tre dagar (kronor)
100	305	914

Lösning, förfylld spruta 100 mg/0,67 ml 28 st 8527kr = 305/st

2.1.2 Budgetpåverkan

Enligt företaget så bedömer de att med tanke på nuvarande prisnivå för kanakinumab kommer ytterst få, om några, patienter att behandlas på indikationen giktartrit.

För närvarande är det enligt företaget några enstaka patienter som behandlas med Ilaris i Sverige men det finns vad företaget känner till ingen giktpatient som behandlats med kanakinumab, sedan indikationen giktartrit godkändes.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets resonemang låter rimligt.

3 Subvention och prisnivåer andra länder

NICE i England har inte kommit med någon rekommendation men gjort en "evidence summary", något som liknar TLV:s kunskapsunderlag i klinikläkemedelsprojektet där man konstaterar att företaget inte kommit in med något underlag man presenterar dock en kostnad per dos på £9 927,80 (150 mg) [2]. SMC i Skottland [3] rekommenderade sommaren 2013 att inte använda kanakinumab vid giktartit då företaget inte kommit in med någon ansökan.

4 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5 Sammanvägning

Företaget har inte kommit in med någon hälsoekonomisk modell för kanakinumab vid behandling av giktartit varför någon hälsoekonomisk bedömning inte har kunnat göras. För att ändå få en uppfattning om kostnaderna TLV har istället uppskattat läkemedelskostnaderna för kanakinumab och dess jämförelsealternativ.

TLV bedömer svårighetsgraden för de patienter som är aktuella för behandling med kanakinumab på gruppnivå vara låg till medelhög.

6 Referenser

- [1] Läkemedelsrådet Region Skåne, "Regionala terapiriktlinjer för behandling av gikt," 2014.
- [2] National Institute for Health and Care Excellence NICE, "Evidence summary: new medicine - Gouty arthritis: canakinumab," 2013.
- [3] Scottish Medicines Consortium, SMC, "Statement of Advice: canakinumab (Ilaris®) 150 mg powder for solution for injection," 2013.