



# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Nonakog beta pegol til  
behandling av hemofili B

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

07-03-2018

## 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](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Refixia (nonakog beta pegol). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Refixia i henhold til ID2016\_071 Nonakog beta pegol til behandling av hemofili B og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Bakgrunn

Refixia er et legemiddel til behandling av hemofili B. Den generelle kliniske effekten ved behandling av hemofili B er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 50 pasienter er aktuelle for behandling med Refixia hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Refixia virker ved å erstatte pasientens manglende koagulasjonsfaktor IX, og fremmer dermed normal koagulasjon hos pasienter med hemofili B. Legemiddelverket mener at effekten til Refixia sammenlignet med dagens erstatningsterapi med faktor IX er tilstrekkelig godt dokumentert.

### Alvorlighet og helsetap

Produsenten har sendt inn en forenklet kostnadsminimeringsanalyse, og alvorlighetsgraden av hemofili B, gitt dagens standardbehandling, er derfor ikke kvantifisert.

### Kostnadseffektivitet

Produsenten har levert en forenklet kostnadsminimeringsanalyse hvor Refixia sammenlignes med dagens standardbehandling. Det antas at effekten og sikkerheten av Refixia er minst like god som dagens standardbehandling, og at forbruket av faktor IX er tilsvarende som for Idelvion.

### Legemiddelverkets vurdering

Det pågår for tiden et LIS-anbud for bløderpreparater. Legemiddelverket konkluderer med at Refixia kan inngå i dette på like vilkår som Idelvion.

### Budsjettkonsekvenser

Det antas at Refixia ikke vil utvide bruken av faktor IX-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Dersom prisen for Refixia er sammenlignbar med de andre faktor VIII-preparatene på det norske markedet, vil innføring av Refixia ikke medføre budsjettkonsekvenser av betydning.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDFORTEGNELSE .....	4
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	7
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>8</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	8
1.2 HEMOFILI B .....	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	8
1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI B .....	9
1.4.1 <i>Behandling med nonakog beta pegol</i> .....	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis</i> .....	10
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	10
1.4.4 <i>Behandling med albutrepenonakog alfa</i> .....	10
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>12</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	12
<b>3 PICO.....</b>	<b>15</b>
3.1 INTERVENSJON .....	17
3.2 KOMPARATOR .....	17
3.3 UTFALLSMÅL .....	18
3.3.1 <i>Effekt</i> .....	18
3.3.2 <i>Bivirkninger</i> .....	19
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>20</b>
4.1 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	20
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>21</b>
<b>6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....</b>	<b>22</b>
REFERANSER.....	24

17/15105

LØ/LR/Bst 07-03-2018 side 5/25

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2016_071: Nonakog beta pegol til behandling av hemofili B</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Novo Nordisk	
<b>Preparat:</b>	Refixia	
<b>Virkestoff:</b>	Nonakog beta pegol	
<b>Indikasjon:</b>	Behandling og profylakse av blødning hos pasienter r med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel)	
<b>ATC-nr:</b>	B02BD04	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		08-07-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		03-11-2017
Klinikere kontaktet for første gang		14-02-2018
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		14-02-2018
Rapport ferdigstilt:		07-03-2018
Saksbehandlingstid:		124 dager
Saksutredere:		Bjørn Oddvar Strøm
Kliniske eksperter:		Pål Andre Holme Heidi Glosli
<p>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.</p>		

## ORDLISTE

---

LIS Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. I denne saken har Legemiddelverket vurdert effekten og kostnadene av nonoktakog alfa pegol opp mot andre legemidler til behandling av hemofili A. Produsentene har antatt lik effekt og sikkerhet mellom de ulike aktuelle legemidlene til behandling av hemofili A, og har derfor levert en kostnadsminimeringsanalyse. Siden koagulasjonsfaktorer inngår i et LIS-anbud, har Legemiddelverket kun vurdert om effekt og sikkerhet av nonoktakog alfa pegol er sammenlignbar med andre legemidlene til behandling av hemofili B.

## 1.2 HEMOFILI B

Hemofili B er en arvelig sykdom som skyldes mangel eller fravær av koagulasjonsfaktor IX. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, slik at det i all hovedsak er gutter som rammes. Pasienter med mindre enn 1 % av normal faktor IX aktivitet klassifiseres normalt som alvorlige blødere. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødning og hjerneblødninger. Ved mildere former for hemofili sees blødninger stort sett i forbindelse med traumer eller kirurgiske inngrep. Over tid vil gjentatte blødninger kunne gi invaliderende leddskader hos pasienter uten tilstrekkelig behandling.

15-20% av de hemofilirammede på verdensbasis har variant B. Dette tilsvarer en global prevalens på 1 per 300 000 menn (1). I Norge var det i 2012 registrert 104 tilfeller med hemofili B, hvorav 28 pasienter hadde alvorlig grad, 54 pasienter moderat grad og 24 pasienter mild grad av sykdommen (2).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ubehandlet hemofili B er en meget alvorlig sykdom, og før tilgang på effektiv behandling døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili B i barneårene. I løpet av de siste tiårene har imidlertid tilgang på koagulasjonsfaktorer, først derivert fra plasma og senere rekombinante faktorprodukter, gjort at de fleste av disse pasientene får få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder.

Shire har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har vurdert denne som tilstrekkelig og har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad i forbindelse med denne metodevurderingen.



## 1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI B

### 1.4.1 Behandling med nonakog beta pegol

- Indikasjon  
Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter fra 12 år og oppover med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel).
- Virkningsmekanisme
- Nonakog beta pegol er en rensert rekombinant human faktor IX (rFIX) med et polyetylenglykol (PEG) på 40 kDa konjugert til proteinet. Ved aktivering av nonakog beta pegol blir aktiveringspeptidet inkludert polyetylenglykoldelen på 40 kDa spaltet av, slik at det opprinnelige aktive faktor IX-molekylet blir igjen. Nonakog beta pegol virker ved å tilføre kroppen den manglende faktor IX, og på den måten normalisere koaguleringsprosessen.
- Dosering  
Ved profylaktisk behandling gis nonakog beta pegol med en dose på 40 IE/kg kroppsvekt én gang per uke. Justering av doser og administrasjonsintervall kan vurderes basert på oppnådde FIX-nivåer og individuell blødningstendens.

Dose og varighet av substitusjonsbehandlingen ved behandling ved behov avhenger av blødningsstedet og blødningens alvorlighetsgrad.

- Bivirkninger  
Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, prikking, brekninger, hvesing) er observert i sjeldne tilfeller med rekombinante faktor IX-preparater, og kan i enkelte tilfeller utvikles til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). I noen tilfeller har disse reaksjonene utviklet seg til alvorlig anafylaksi, og de har forekommet i nær tidsmessig tilknytning til utvikling av faktor IX-inhibitorer.

I svært sjeldne tilfeller er det observert utvikling av antistoffer mot hamsterprotein med relaterte overfølsomhetsreaksjoner.

Pasienter med hemofili B kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor IX. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden vise seg i form av utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et hemofilispecialistsenter.

For ytterligere informasjon henvises til godkjent preparatomtale (3).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer, men fagmiljøene har utarbeidet nordiske behandlingsveiledere (2). Hensikten med behandlingen er å forhindre blødning, stoppe pågående blødning, og om mulig forhindre at gjentatte blødninger fører til kronisk invaliditet. Behandlingsstrategien vil avhenge av alvorlighetsgrad og formål. Tidligere ble de fleste pasienter behandlet plasmaderiverte faktorer som erstatningsbehandling, men for tiden å overføres de fleste pasientene til rekombinante produkter (2).

For pasienter med alvorlig hemofili B er det to behandlingsmåter som er aktuelle. *On-demand* behandling innebærer at pasientene behandles med faktor IX-konsentrater etter blødning som ikke lar seg kontrollere på annen måte. Slik behandling vil i de fleste tilfeller stanse blødningen, men faren for senkomplikasjoner er større enn for profylaktisk behandling. *On-demand* behandling anses som tilstrekkelig ved mild hemofili B og hos en del pasienter med moderat hemofili B (faktor IX-nivå over 1 %)

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er andre rekombinante faktor IX-preparater. Legemiddelverket velger å bruke albutrepenonakog alfa (Idelivion) som hovedkomparator, siden dette produktet har liknende farmakokinetisk profil

### 1.4.4 Behandling med albutrepenonakog alfa

- Indikasjon  
Albutrepenonakog alfa er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B i alle aldersgrupper.
- Virkningsmekanisme  
Albutrepenonakog alfa er et rensert protein fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi, ved genetisk fusjon av rekombinant albumin til rekombinant koagulasjonsfaktor IX. Albutrepenonakog alfa virker ved å tilføre kroppen den manglende faktor IX, og på den måten normalisere koaguleringsprosessen.
- Dosering  
Albutrepenonakog alfa administreres intravenøst, og doseres etter pasientens kroppsvekt. Behandlingen kan etter opplæring gis som hjemmetransfusjon.

Ved langvarig profylakse er den anbefalte dosen 35-50 IU/kg kroppsvekt, gitt 1 gang per uke. Hos godt kontrollerte pasienter kan dosering økes opptil 75 IE/kg i et intervall på 10 eller 14 dager. I noen tilfeller, særlig hos yngre pasienter, kan kortere doseringsintervall eller høyere doser være nødvendig. Det anbefales at faktor IX-nivåene i blodet monitoreres, og at dosen justeres basert på dette.

Ved behandling av blødninger eller kirurgi er anbefalt dose avhengig av ønsket nivå av faktor IX-

nivå i blodet, som igjen avhenger av alvorligheten av blødningen eller omfanget av planlagt kirurgi.

- Bivirkninger

En alvorlig komplikasjon ved faktorbehandlingen er kroppens utvikling av nøytraliserende antistoffer, såkalte inhibitorer, mot eksogent tilført faktor IX (FIX). Til tross for en mye lavere forekomst av inhibitor hos hemofili B pasienter (3% - 10 %) sammenlignet med hemofili A pasienter(4), anbefales det pasientmonitorering etter gjentatte behandlinger.

For nærmere informasjon henvises det til preparatomtalen(5).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som inngår i denne analysen er de samme som lå til grunn for innvilgelsen av markedsføringstillatelsen, og er oppsummert i Tabell 1. Novo Nordisk har ikke innsendt er systematisk litteratursøk i denne saken.

Tabell 1 Oversikt over kliniske studier

Trial	Trial type	Objectives	Comparator and patient numbers	Planned trial duration	Key outcomes measured
NN7999-3639 (paradigm <sup>TM</sup> 1)(17)	Phase 1, multicentre, open-label, non-controlled, dose escalation trial	To assess safety and PK properties of three ascending doses of nonacog beta pegol (25 IU/kg, 50 IU/kg and 100 IU/kg) in patients with haemophilia B in a non-bleeding state.	None N = 16	A single dose of a patient's previous FIX product and a single dose of nonacog beta pegol were administered separated by a period of at least 7 days.	Incidence of inhibitors, safety assessments, PK assessments
NN7999-3747 (paradigm <sup>TM</sup> 2)(11, 12)	Phase 3, multicentre, single-blind, non-controlled trial	To assess the safety and efficacy of two doses (10 IU/kg and 40 IU/kg) of nonacog beta pegol for treatment and PPx of bleeding episodes in adolescent and adult patients with haemophilia B (FIX activity ≤ 2%).	None N = 74 enrolled of which 67 completed	52 weeks for patients on PPx and 28 weeks for patients on OnD treatment.	Incidence of inhibitors, haemostatic effect, ABR, trough levels of FIX, bleeds in TJs, safety assessments
NN7999-3774 (paradigm <sup>TM</sup> 5)(20)	Phase 3, multicentre, open-label, non-controlled trial	To assess safety, efficacy and PK of nonacog beta pegol in previously treated paediatric (≤ 12 years of age) patients with haemophilia B.	None N = 25 enrolled, of which 24 completed	52 weeks	Immunogenicity, efficacy, PK properties and general safety
NN7999-3773 (paradigm <sup>TM</sup> 3)(18, 77)	Phase 3, multicentre, open-label, non-controlled trial	To assess efficacy and safety of nonacog beta pegol during surgical procedures in patients with haemophilia B.	None N = 13	The total duration of a patient's participation in the trial was estimated to be from 3–12 weeks.	Haemostatic effect, incidence of inhibitors, safety assessments

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>Paradigm 2 (6)</b>	Gutter og menn mellom 13 og 70 år uten tidligere inihibitordannelse og tidligere eksponert for faktor IX	Nonakog beta pegol 10 IE/kg (n=30) eller 40 IE/kg (n=29) én gang i uken	Nonakog beta pegol ved behov (n=15)	Inihibitordannelse	Effekt ved behandling av blødning Effekt av profylakse ved profylaktisk behandling Farmakokinetikk

### **Pågående studier**

Det pågår, i følge Novo Nordisk, to studier med nonakog beta pegol. En studie er hos tidligere ubehandlede pasienter, mens den andre er en langtidsoppfølging av pasienter fra studien hos barn under 12 år.

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Den pivotale studien (Paradigm 2) sammenlignet profylaktisk bruk av to ulike doser av nonakog beta pegol med hverandre, og med bruk av nonakog beta pegol ved behov. Legemiddelverket velger i likhet med i liknende metodevurderinger å legge hovedvekten av analysen på profylaktisk behandling, siden dette utgjør mesteparten av forbruket av faktorpreparater. Studien sammenlignet ikke nonakog beta pegol med andre behandlinger av hemofili B, og viser derfor ikke relativ effekt sammenlignet med andre preparater mot hemofili B.

Studien er gjennomført i henhold til retningslinjer fra EMA, og med samme metodikk som andre faktor IX-preparater. Det er samsvar i studiepopulasjon og intervensjon i studien og antatte aktuelle pasienter, dosering og behandlingsregime i norsk klinisk praksis. Således vurderes studieresultatene å være overførbare til norske forhold.

Den godkjente doseringen er 40 IE/kg ukentlig, og Legemiddelverket legger derfor mest vekt på resultatene fra denne armen i den videre analysen.

### 3 PICO<sup>1</sup>

#### Norsk klinisk praksis

I Norge er det registrert rundt 100 gutter og menn i alle aldre med hemofili B. Omtrent 25% av disse har en alvorlig grad av sykdommen, og 60 % av pasientene med hemofili B står på profylaktisk behandling (2).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientkarakteristika fra den kliniske studien er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3 Pasientkarakteristika fra den pivotale studien

Characteristics	10 IU/kg	40 IU/kg	On demand	All
Number of patients	30	29	15	74
<b>Age, years</b>				
Mean (SD)	32.4 (13.9)	30.0 (15.8)	32.4 (12.0)	31.4 (14.2)
<b>Weight, kg</b>				
Mean (SD)	75.6 (13.0)	70.4 (15.1)	76.1 (16.6)	73.7 (14.7)
<b>Race, n (%)</b>				
White	16 (53.3)	21 (72.4)	11 (73.3)	48 (64.9)
Asian	8 (26.7)	5 (17.2)	3 (20.0)	16 (21.6)
Black or African American	2 (6.7)	3 (10.3)	—	5 (6.8)
Other	4 (13.3)	—	1 (6.7)	5 (6.8)
<b>Previous treatment regimen, n (%)</b>				
Prophylaxis	20 (66.7)	17 (58.6)	2 (13.3)	39 (52.7)
On demand	10 (33.3)	12 (41.4)	13 (86.7)	35 (47.3)
<b>Previous prophylaxis patients, n (%)</b>				
Recombinant FIX	11 (55.0)	10 (58.8)	—	21 (53.8)

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Characteristics	10 IU/kg	40 IU/kg	On demand	All
Plasma FIX product	9 (45.0)	7 (41.2)	2 (100.0)	18 (46.2)
<b>Classification of hemophilia,† n (%)</b>				
Moderate (1-2 IU/dL)	7 (23.3)	5 (17.2)	2 (13.3)	14 (18.9)
Severe (<1 IU/dL)	23 (76.7)	24 (82.8)	13 (86.7)	60 (81.1)
<b>F9 genotype, n (%)</b>				
N	27 (100.0)	24 (100.0)	15 (100.0)	66 (100.0)
Null mutations	7 (25.9)	1 (4.2)	5 (33.3)	13 (19.7)
Nonnull mutations	20 (74.1)	23 (95.8)	10 (66.7)	53 (80.3)
<b>Arthropathy at baseline, n (%)</b>				
Yes	20 (66.7)	18 (62.1)	10 (66.7)	48 (64.9)
No	10 (33.3)	11 (37.9)	5 (33.3)	26 (35.1)
<b>Target joints at baseline, n (%)</b>				
Yes	13 (43.3)	15 (51.7)	12 (80.0)	40 (54.1)
No	17 (56.7)	14 (48.3)	3 (20.0)	34 (45.9)

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen i dokumentasjonsgrunnlaget og den helseøkonomiske analysen gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon. Legemiddelverket har i sine videre beregninger tatt utgangspunkt i en voksen pasient, siden denne vil ha et høyere forbruk. Av samme grunn gjøres analysen kun for pasienter som behandles profylaktisk.



### **3.1 INTERVENSJON**

#### **Norsk klinisk praksis**

Dosering av faktor IX baseres på individuelle effektmålinger. Legemiddelverket antar at den initielle doseringen vil følge den godkjente doseringen, altså 40 IE/kg én gang i uken.

Ved behandling av akutte blødninger eller kirurgi er anbefalt dose avhengig av ønsket økning av faktor IX-nivå i blodet, som igjen avhenger av alvorligheten av blødningen eller omfanget av planlagt kirurgi.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

I den pivotale studien fikk pasientene en fast dose på 40 IE/kg ukentlig. Det var ikke dosejusteringer i løpet av studien.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener bruken av nonakog beta pegol i studien vil samsvare med klinisk praksis, selv om det er grunn til å vente noe større individuell tilpasning enn i de kliniske studiene.

### **3.2 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Pasienter med alvorlig hemofili B behandles i dag med faktorkonsentrater. Det foreligger flere slike produkter på markedet, og Legemiddelverket har tidligere konkludert med det ikke er forskjeller i effekt mellom de ulike produktene (7). En del pasienter får fortsatt behandling ved behov, men som nevnt over velger Legemiddelverket kun å vurdere profylaktisk behandling siden dette utgjør størstedelen av forbruket.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Det er blitt gjennomført farmakokinetisk sammenligning av nonoktakog alfa pegol med standard faktor IX-preparater. I den innsendte analysen blir doseringen av de ulike faktor IX-produktene sammenlignet ved hjelp av SPC-teksten og de pivotale kliniske studiene.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at rekombinante faktor IX-preparater med forlenget virketid, spesielt albutrepenonakog alfa (Idelvion), er den mest relevante sammenligningsalternativet og legger, i tråd med tidligere metodevurderinger (7), til grunn at forbruket av albutrepenonakog alfa vil være omtrent 40 IE/kg ukentlig.

### 3.3 UTFALLSMÅL

#### 3.3.1 Effekt

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

Det viktigste effektendepunktet var årlig blødningsrate (ABR), med ulike typer som undergrupper.

Resultatene fra den pivotale kliniske studien er oppsummert i Tabell 4

Tabell 4 Årlig blødningsrate (6)

Characteristics	10 IU/kg	40 IU/kg	On demand
<b>All patients</b>			
N	30	29	15
Median (IQR)	2.93 (0.99-6.02)	1.04 (0.00-4.00)	15.58 (9.56-26.47)
Estimated rate (95% CI)*	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)	—
P value†	.40	.01	
<b>Previous prophylaxis patients</b>			
N	20	17	2
Bleeding rate during the last 12 months before trial‡			
Median	4.75	4.00	9.50
Estimated rate	5.13	7.49	9.50
Bleeding rates during trial			
Median	2.99	1.93	25.69
Estimated rate	4.68	3.33	29.4
<b>Previous on-demand patients</b>			
N	10	12	13
Bleeding rate during the last 12 months before trial‡			
Median	14.0	12.5	15.0
Estimated rate	17.9	21.2	22.7
Bleeding rates during trial			
Median	2.06	0.52	13.0
Estimated rate	4.30	1.32	17.6
<b>All patients by type of bleed</b>			
Spontaneous bleeding episodes			
Median (IQR)	0.97 (0.00-4.01)	0.00 (0.00-0.98)	11.1 (7.16-15.8)
Estimated rate (95% CI)*	3.14 (1.78-5.56)	1.22 (0.48-3.10)	
Traumatic bleeding episodes			
Median (IQR)	0.98 (0.00-1.93)	0.00 (0.00-2.04)	1.73 (0.00-8.95)
Estimated rate (95% CI)*	1.35 (0.81-2.24)	1.29 (0.76-2.19)	

\*Estimated rates for prophylaxis patients are based on a Poisson regression model with dose as a factor, allowing for overdispersion and using treatment duration as an offset.

†P values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the estimated rate is at least 4.8, evaluated at the 2.5% level.

‡Bleeding rate during the last 12 months before trial on that particular treatment regimen.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener blødningskontrollen ved bruk av godkjent dose (40 IE/kg) er god, og i tråd med det som er sett for andre preparater mot hemofili B.

### **3.3.2 Bivirkninger**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

De observerte bivirkningene i den kliniske studien, var stort sett generelle bivirkninger som nasofaryngitt og influensa. Siden studien ikke inkluderte en komparatorarm, er det vanskelig å si noe generelt om slike bivirkninger er knyttet til behandlingen.

Det ble ikke observert klinisk relevant inhibitor dannelse i den pivotale kliniske studien.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

De fleste bivirkningene er generelle, og det er vanskelig å si noe om sammenhengen mellom disse bivirkningene og behandlingen, utprøver vurderte at de ikke var forårsaket av behandling.

Det at det ikke ble observert inhibitor dannelse er i samsvar med det som ble observert for liknende produkter (7) og Legemiddelverket anser det som dokumentert at bivirkningsprofilen er sammenlignbar med andre faktor IX-produkter.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

I den økonomiske analysen sammenlignes nonakog alfa pegol med albutrepenonakog alfa (Idelivion). Legemiddelverket, mener at det basert på diskusjonen i kapitel 3.4 er tilstrekkelig dokumentert at nonakog alfa pegol har tilsvarende effekt og sikkerhet som albutrepenonakog alfa. Analysen vil derfor videre basere seg på kostnader alene.

Nonakog alfa pegol og albutrepenonakog alfa har i utgangspunktet lik injeksjonsfrekvens, og det er derfor sannsynlig at kostnadene knyttet til injeksjon vil være like for disse to produktene. Legemiddelverket mener derfor at en ren prissammenligning vil gi et rimelig bilde av kostnadssammenlikningen mellom disse to produktene.

Novo Nordisk har levert en kostnadsminimeringsanalyse der nonakog alfa pegol sammenlignes med albutrepenonakog alfa (Idelivion). I analysen er det lagt til grunn likt legemiddelforbruk.

Andre kostnader enn legemiddelkostnader er ikke inkludert i analysen.

For å kunne bruke en kostnadsminimeringsanalyse må bivirkninger og effekt for det nye legemiddelet være minst like bra som dagens standardbehandling. Legemiddelverket mener, basert på virkningsmekanismen og tilgjengelige kliniske data (se kapittel 3.4), at dette vilkåret er oppfylt for nonakog alfa pegol sammenlignet med albutrepenonakog alfa (Idelivion). Siden disse legemidlene har likt doseringsintervall er det heller ikke sannsynlig at andre kostnader enn legemiddelkostnader har noen betydning for analysen.

Som nevnt i kapitel 3.2 og 3.3 antar Legemiddelverket at doseringen er tilsvarende for nonakog alfa pegol og albutrepenonakog alfa. Sammenligningene mellom disse legemidlene kan derfor basere seg på pris per internasjonale enhet. For albutrepenonakog alfa ble det antatt at forbruket vil være ca. 40 % av vanlige rekombinante faktor IX-produkter, og dette gjelder også for nonakog alfa pegol.

### 4.1 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

*Nonakog alfa pegol kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet mot andre hemofili B-produkter dersom kostnader pr år er lik eller lavere enn andre faktor IX-produkter. Forbruket i internasjonale enheter antas å være omtrent 40 % av vanlige rekombinante faktor IX-produkter og tilsvarende som albutrepenonakog alfa.*

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Innføring av nonakog alfa pegol vil ikke medføre en utvidelse av pasientgrunnlaget for behandling av hemofili B og vil dermed ikke utvide bruken av faktor IX-preparater. Det vil i stedet ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Dersom prisen er sammenlignbar med de andre faktor IX-preparatene på det norske markedet, vil det heller ikke medføre budsjettkonsekvenser av betydning.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av endringer i antall pasienter som får behandling med faktor IX, endringer i deres helsetilstand og LIS-anbudspriser.

## 6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

Behandling med bløderpreparater som Legemiddelverket mener er sammenlignbare med rurioktokog alfa pegol er etablert behandling for hemofili B. Legemiddelverket anser gjennom dette at alvorlighetskriteriet er oppfylt.

Innsendt dokumentasjon er i henhold til EMAs retningslinjer. Legemiddelverket anser at innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig til å konkludere med at effekt og sikkerhet er tilnærmet lik mellom nonakog alfa pegol og albutrepenonakog alfa.

Legemiddelverket mener nonakog alfa pegol kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet mot andre hemofili B-produkter dersom kostnader pr år er lik eller lavere enn andre faktor IX-produkter. Forbruket i internasjonale enheter antas å være omtrent 40 % av vanlige rekombinante faktor IX-produkter og tilsvarende som albutrepenonakog alfa.

Det pågår for tiden er LIS-anbud for hemofiliprodukter, og Legemiddelverket mener nonakog alfa pegol kan inngå i dette anbudet på like vilkår som albutrepenonakog alfa.

Statens legemiddelverk, 07-03-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Bjørn Oddvar Strøm

## REFERANSER

---

1. Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012;38(7):727-34.
2. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. *Nordic Hemophilia Guidelines*.
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Refixia 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004178/WC500232816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004178/WC500232816.pdf)].
4. Shapiro AD, Ragni MV, Lusher JM, Culbert S, Koerper MA, Bergman GE, et al. Safety and efficacy of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in previously untreated patients with hemophilia B. *Thrombosis and haemostasis*. 1996;75(1):30-5.
5. Norsk Legemiddelhandbok. Schizofreni 2015 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/8421/?ids=8422#i8422>].
6. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124(26):3880-6.
7. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Idelvion. 2016.



