

Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2018_098 Turoktokog alfa pegol til
behandling og profylakse av hemofili A

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

18-02-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om å etablere og implementere det nye systemet, som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld i systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadsføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte–risiko-balansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette finst hos [EMA](#).

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta. Legemiddelverkets rapport er del av grunnlaget til beslutningstakaren, Beslutningsforum, når dei vurderer dei tre prioriteringskriteria opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle. (www.legemiddelverket.no)

SAMANDRAG

Føremål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Esperoct (turoktokog alfa pegol). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerheit (*forenkla vurdering*) ved bruk av Esperoct i tråd med bestillinga ID2018_098 Turoktokog alfa pegol til behandling og profylakse av hemofili A og godkjent preparatomtale. Den forenkla vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk.

Pasientgrunnlag i Norge

I underkant av 400 pasientar har hemofili A (medfødd faktor VIII-mangel) i Noreg, og i underkant av 200 pasientar har alvorleg hemofili A (faktor VIII-aktivitet <1 %) og er aktuelle for profylaktisk behandling.

Alvorsgrad og prognosetap

Grad av alvor kan påverke om kostnadene ved behandling blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Legemiddelverket vurderer at hemofili A kan gje alvorlege fysiske plager, men gjer i denne metodevurderinga ikkje noko kostnad-effektanalyse og har difor ikkje rekna på alvorsgrad.

Behandling i norsk klinisk praksis

Om lag 80-85 % av pasientar med alvorleg hemofili A i norsk klinisk praksis vert behandla profylaktisk og alle barn med alvorleg hemofili A får slik behandling. Dersom det er mogeleg vert det anbefalt å starte med behandlinga før pasienten får sin første bløding til ledd (frå 1-årsalderen) og behandlinga er livslang. Behandling vert i dag i all hovudsak gitt som erstatningsbehandling med eit rekombinant faktor VIII-preparat. Val av faktor VIII-produkt til behandling av alvorleg hemofili A skal i norsk klinisk praksis følgje tilrådingane i Sykehusinnkjøp HF sitt anbod (LIS 1912 Blodkoagulasjonsfaktorer).

Effektdokumentasjon

Effekt av turoktokog alfa pegol er vurdert i ein open, einarma fase-III-studie med ungdom og vaksne pasientar med hemofili A som var 12 år eller eldre, samt data frå ein forlengingsstudie. Legemiddelverket har ikkje rekna på eigne effektestimater, og vurderer berre effekten av turoktokog alfa pegol på relevante utfallsmål hos hemofili A pasientar.

Sikkerheit

Dei viktigaste biverknadene som er rapportert i kliniske studiar av turoktokog alfa pegol er allergiske reaksjonar. Utvikling av nøytraliserande antistoff (inhibitorar) kan førekomme ved faktor VIII-behandling, inkludert turoktokog alfa pegol.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har berre vurdert effekt og sikkerheit, og ikkje om kostnadene ved bruk av turoktokog alfa pegol står i eit rimeleg forhold til den nytta behandlinga gir. I kva grad bruk av turoktokog alfa pegol har eventuelle fordelar som kan rettferdiggjere høgare pris samanlikna med andre rekombinante faktor

VIII-legemiddel godkjent for bruk ved hemofili A, er ikkje vurdert. Det gjeld både effekt, sikkerheit, dosering og administrasjonsmåte.

Budsjettkonsekvensar

Legemiddelverket har ikkje rekna på budsjettkonsekvensar.

Avsluttande merknader

Legemiddelverket meiner det er tilstrekkeleg dokumentert at turoktokog alfa pegol gjev god blødingskontroll ved profylaktisk behandling av alvorleg hemofili A hos vaksne og barn over 12 år, men innsendt dokumentasjon gjev ikkje grunnlag for å vurdere om det er forskjellar i forbruk, effekt eller sikkerheit mellom turoktokog alfa pegol og andre faktor VIII-produkt.

INNHALD

FORORD.....	2
SAMANDRAG.....	3
INNHALD	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 HEMOFILI A.....	8
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A.....	9
1.4.1 <i>Behandling med turoktokog alfa pegol</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalingar/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Komparator</i>	11
1.4.4 <i>Behandling med efmoroktokog alfa</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR	12
<i>Turoktokog alfa pegol i kliniske studiar</i>	12
<i>Pågåande studiar</i>	13
3 PICO.....	14
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	14
3.2 INTERVENSJON	15
3.3 KOMPARATOR.....	15
3.4 UTFALLSMÅL.....	16
3.4.1 <i>Effekt</i>	16
3.4.2 <i>Biverknader</i>	17
4 OPPSUMMERING	18
REFERANSAR	19

LOGG

Bestilling:	<i>ID2018_098 Turoktokog alfa pegol (Esperoct) til behandling av hemofili A.</i>	
Forslagstillar:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Novo Nordisk	
Preparat:	Esperoct	
Virkestoff:	Turoktokog alfa pegol	
Indikasjon:	Behandling og profylakse av bløding hos pasientar ≥ 12 år med hemofili A (medfødd faktor VIII-mangel)	
ATC-nr:	B02BD02	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-09-2018	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-12-2019	
Klinikarar kontakta for første gang	Ikkje kontakta	
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket.	09-01-2020	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	09-01-2020 og 24-01-2020	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	13-01-2020 og 27-01-2020	
Rapport ferdigstilt:	18-02-2020	
Saksbehandlingstid:	76 dagar, derav 7 dagar i påvente av ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Den reelle sakshandsamingstida hos Legemiddelverket er 69 dagar.	
Saksutreiingar:	Gudrun Seeberg Boge	
Kliniske ekspertar:	Heidi Glosli* Pål Andre Holme*	
<p>* Innspel frå klinikarar i samband med tidlegare metodevurderingar innanfor behandling og profylakse av alvorleg hemofili A er òg lagt til grunn i denne forenkla metodevurderinga. Legemiddelverket er ansvarleg for innhaldet i rapporten. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i noko konsensusprosess eller hatt noko «peer-review» funksjon ved utarbeiding av rapporten.</p>		

ORDLISTE

ABR	Årleg blødingsrate
AE	Adverse event (uønskt medisinsk hending)
ED	Eksponeringsdagar
EHL	Extended half life (forlenga halveringstid)
EMA	European Medicines Agency
FVIII	Koagulasjonsfaktor VIII
rFVIII	Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII
IE	Internasjonale einingar
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemiddel
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
PEG	Polyetylenglykol
PK	Farmakokinetikk
SPC	Summary of Product Characteristics/preparatomtale

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har vurdert om turoktokog alfa pegol, eit nytt rekombinant pegylert human koagulasjonsfaktor VIII konsentrat, har like god effekt og er like sikkert i bruk som efmoroktog alfa (som inngår i standardbehandlinga i dag) til profylakse og behandling av vaksne og barn/ungdom frå 12 års alder med alvorleg hemofili A. Profylaktisk behandling vert betrakta som standardbehandling i Norge. Det er føreteke ei *forenkla vurdering* basert på innsendt dokumentasjon frå Novo Nordisk utan helseøkonomisk analyse for at turoktokog alfa pegol skal kunne gå inn i FVIII-anbodet.

1.2 HEMOFILI A

Hemofili A er ein arveleg sjukdom som skuldast feil i genet for koaguleringsfaktor VIII (FVIII), og gir redusert eller manglande faktoraktivitet. Faktor VIII er ein komponent i koaguleringskaskaden og er naudsynt for at blodet skal koagulere. Redusert koagulasjonsevne fører til auka risiko for alvorleg og livstruande bløding. Sjukdomen har kjønnsbunden recessiv arvegang. Det er difor hovudsakleg gutar som vert råka, mens jenter vanlegvis vert berarar og kan føre sjukdommen vidare.

Alvorsgraden av hemofili A heng saman med nivået av aktiv faktor VIII og er uendra gjennom heile livet. Mild hemofili vert definert som faktor VIII-aktivitet mellom 5 og 40 % og gir sjeldan kliniske symptom, men er forbunden med auka risiko for bløding ved traume eller kirurgiske inngrep. Ein faktoraktivitet mellom 1 og 5 % vert definert som moderat hemofili og kan føre til spontane og traumatiske blødingar til ledd- og musklar. Pasientar med mindre enn 1 % normal faktoraktivitet har hemofili av alvorleg grad. Alvorleg hemofili vert kjenneteikna av spondane blødingar til ledd- og musklar, blautvevsnad, mage-tarm og hjerne, samt ukontrollerte blødingsepisodar ved operasjon. Over tid vil gjentekne blødingar kunne føre til invalidiserande leddskader hos pasientar som ikkje får tilstrekkeleg behandling (1-4).

Jamfør dei nordiske hemofiliretningslinjene frå 2015 var det 337 registrerte pasientar med hemofili A i Noreg. Av desse hadde 173 alvorleg grad (1). Basert frå tal frå Foreininga for blødarar i Noreg anslår Novo Nordisk at om lag 180 pasientar har hemofili A av alvorleg grad i Noreg i dag (5). Klinikarar som Legemiddelverket tidlegare har vore i kontakt med, anslår dette talet til i underkant av 200 pasientar. Det vert vidare estimert at om lag 2-3 nye pasientar får diagnosen årleg (talet akkumulerer som følgje av livslang behandling). Om lag 80-85 % av pasientgruppa vert behandla profylaktisk med FVIII og rekombinante produkt vert mest nytta. Resten av pasientgruppa vert behandla når det er naudsynt. Alle barn med alvorleg hemofili A får i dag profylaktisk behandling (1, 4).

1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Ubehandla hemofili A er ein svært alvorleg sjukdom. Før ein fekk tilgang på effektiv behandling døyde dei fleste pasientane med alvorleg hemofili som barn, men i løpet av dei siste tiåra har tilgang på koagulasjonsfaktorar, først derivert frå plasma og seinare rekombinante faktorar, ført til at dei fleste av pasientane i dag får få komplikasjonar og har ein tilnærma normal forventta levealder.

Nytte- og kostnadskriteria skal vurderast opp mot alvorshgraden til den aktuelle tilstanden/sjukdommen. Alvorshgraden kan påverke om kostnadene vurderast å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Grad av alvor vert berre tatt omsyn til dersom legemiddelfirmaet dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av ein kostnad-effekt-analyse. Til denne metodevurderinga har Novo Nordisk levert inn dokumentasjon på effekt for å vise at turoktokog alfa pegol ikkje er dårlegare enn ein relevant komparator, men ikkje dokumentasjon på grad av kostnadseffektivitet. Legemiddelverket har difor ikkje rekna på alvorshgrad.

1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A

1.4.1 Behandling med turoktokog alfa pegol

- Indikasjon

Turoktokog alfa pegol har indikasjon for behandling og profylakse av bløding hos pasientar ≥ 12 år med hemofili A (medfødd faktor VIII-mangel).

Denne metodevurderinga omhandlar profylaktisk bruk av turoktokog alfa pegol.

- Verknadsmekanisme

Turoktokog alfa pegol er eit reinsa rekombinant human faktor VIII-preparat med eit polyetylenlykylol (PEG) på 40 kDa konjugert til proteinet for å oppnå lenger halveringstid (pegylert). Turoktokog alfa pegol verker ved å erstatte manglande eigenprodusert FVIII hos pasientar med hemofili A og gir ein midlertidig auke i FVIII nivået, slik at risikoen for bløding vert redusert.

- Dosering

Dose, doseringsintervall og lengde på behandlinga er avhengig av alvorshgraden av sjukdommen, lokalisering og omfang av bløding, ønska FVIII-aktivitetsnivå og den kliniske tilstanden til pasienten. Turoktokog alfa pegol er tilgjengeleg for intravenøs bruk og vert dosert etter kroppsvekt. For profylaktisk behandling er tilrådd startdose 50 IE/kg kvar 4. dag. Den maksimale enkeltdosen er 75 IE/kg.

- Biverknader

Overfølsemd eller allergiske reaksjonar er observert i sjeldne tilfelle og kan i nokre tilfelle utvikle seg til alvorleg anafylaksi. I svært sjeldne tilfelle har det vorte observert utvikling av antistoff mot hamsterprotein. Utvikling av nøytralisierende antistoff (inhibitorar) kan førekome hos pasientar som vert behandla med FVIII, inkludert turoktokog alfa pegol. Ved danning av inhibitorar vil dette vise seg i form av utilstrekkeleg klinisk respons.

Sikkerheit og effekt av turoktokog alfa pegol hos tidlegare ubehandla pasientar har ikkje blitt fastslått. Langtidssikkerheit hos barn under 12 år har ikkje blitt fastslått. For meir utfyllande informasjon om turoktokog alfa pegol tilvisast det til preparatomtalen til Esperoct (6).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalingar/norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis følgjer ein dei nordiske retningslinjene som er skildra i *Nordic Hemophilia Guidelines* frå 2015, men det finst ingen nasjonale retningslinjer (1).

Målsetjingane med behandling av hemofili A er å førebygge ukontrollerte blødingar, stoppe pågåande bløding, og på lengre sikt hindre at gjentakande blødingsepisodar fører til mellom anna leddskader og kronisk invaliditet.

Føremålet med behandlinga og grad av alvor vil avgjere val av behandlingsstrategi. Behandling vert i dag i all hovudsak gitt som erstatningsbehandling med eit rekombinant faktor VIII-preparat, sjølv om ein del pasientar framleis nyttar plasmaderiverte faktorar (1, 2). For pasientar med alvorleg hemofili A er det to behandlingsmåtar som er aktuelle:

Behandling ved behov («on-demand») inneber at pasientane vert behandla med FVIII-substitusjon når bløding oppstår. Behandlinga vil då i dei fleste tilfelle stoppe blødinga, men grunna gjentekne spontane blødingsepisodar er risikoen for seinkomplikasjonar større enn ved profylaktisk behandling.

Profylaktisk behandling inneber jamlege injeksjonar med eit FVIII-preparat for å førebygge at blødinga oppstår. Dersom det er mogeleg vert det anbefalt å starte med behandlinga før pasienten får sin første bløding til ledd (frå 1-årsalderen) og behandlinga er livslang. Dosen ein nyttar kan variere gjennom livet. I dei nordiske behandlingsretningslinjene vert det anbefalt individuell tilpassing av dose basert på farmakokinetiske parameter. Dersom pasienten opplev alvorlege eller ukontrollerte blødingar vil pasienten i tillegg til den profylaktiske behandlinga få behandling med FVIII tilsvarande ved-behov-behandlinga. Om lag 80-85 % av pasientane i norsk klinisk praksis vert behandla profylaktisk og alle barn med alvorleg hemofili A får slik behandling (1).

Det finnest fleire rFVIII-preparat på marknaden, og dei fleste av desse inngår i LIS-anbodet for blodkoagulasjonsfaktorar (LIS 1912 med avtaleperiode 01.09.2019-31.08.2020). Det er i dag 9 FVIII-produkt som inngår i LIS sine anbefalingar (ATC-kode B02BD02) (7). Desse har blitt vurdert som samanliknbare med omsyn til effekt og sikkerheit, både av Legemiddelverket og av LIS-spesialistgruppe for koagulasjonsfaktorar. Produkt med forlenga halveringstid (extended half-life, EHL) inngår i dag i same anbod som produkt med ei kortare halveringstid. Valet av produkt for behandling er i stor grad avhengig av rangeringa i anbodet.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnitta over meiner Legemiddelverket at alle koagulasjonsfaktor VIII-produkta som inngår i LIS- anbudsordninga for blodkoagulasjonsprodukt (LIS 1912) kan vere relevante komparatorar for turoktokog alfa pegol.

Turoktokog alfa pegol er eit rFVIII-konsentrat med forlenga halveringstid og det finnest i dag tre andre slike EHL rFVIII-konsentrat på den norske marknaden; efmoroktokog alfa (Elocta), rurioktokog alfa pegol (Adynovi) og damoktokog alfa pegol (Jivi). Det finnest ingen direkte samanliknande studiar mellom turoktokog alfa pegol og dei relevante komparatorane, men sidan efmoroktokog alfa nyleg er nytta som komparator i metodevurderingane av damoktokog alfa pegol og rurioktokog alfa pegol, er efmoroktokog alfa brukt som komparator i denne metodevurderinga.

1.4.4 Behandling med efmoroktokog alfa

- Indikasjon

Efmoroktokog alfa har indikasjon for behandling og profylakse av bløding hos pasientar med hemofili A (medfødd faktor VIII-mangel), og kan nyttast i alle aldersgrupper.

- Verknadsmekanisme

Efmoroktokog alfa er eit langtidsverkande, rekombinant fusjonsprotein, samansett av rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII som er bunden til Fc-domenet på humant immunglobulin G1. Grunna bindinga til Fc-domenet vert det samla proteinet meir stabilt og har forlenga halveringstid samanlikna med endogen FVIII.

- Dosering

Efmoroktokog alfa er til intravenøs bruk, og doseringa er basert på kroppsvekta til pasienten. Ved langvarig profylakse er tilrådd startdose 50 IE/kg kroppsvekt kvar 3. til 5. dag. Dosen kan justerast i området 25 til 65 IE/kg basert på responsen hos pasienten, og målingar av FVIII-nivå i blodet. Kortare doseringsintervall eller høgare dosar kan vere naudsynt, særleg hos yngre pasientar.

- Biverknader

Overfølsemd eller allergiske reaksjonar er observert i sjeldne tilfelle og kan i nokre tilfelle utvikle seg til alvorleg anafylaksi. Utvikling av nøytraliserande antistoff (inhibitorar) kan førekome hos pasientar som vert behandla med FVIII, inkludert efmoroktokog alfa. Ved danning av inhibitorar vil dette vise seg i form av utilstrekkeleg klinisk respons.

For meir utfyllande informasjon om efmoroktokog alfa tilvisast det til preparatomtalen til Elocta (8).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR

Dei kliniske studiane som inngår i effekt- og sikkerheitsvurderinga for turoktokog alfa pegol er lista i Tabell 1 og inkluderer studiar som til dels også inngår i MT-prosess. European Medicines Agency har vurdert at turoktokog alfa pegol gir ei nytte som overstig risikoen ved bruk til behandling og profylakse av bløding hos tidlegare behandla pasientar på ≥ 12 år med hemofili A (9). Novo Nordisk har ikkje levert dokumentasjon som viser at eit systematisk litteratursøk er gjennomført.

Turoktokog alfa pegol i kliniske studiar

Sikkerheit og effekt av turoktokog alfa pegol er dokumentert i kliniske opne studiar utan kontrollgruppe. Studiane inkluderer pasientar med alvorleg hemofili A, definert som FVIII-aktivitet $< 1\%$, som tidlegare er behandla med FVIII-produkt. Sidan pasientar med hemofili A treng livslang behandling og langtidsikkerheit av turoktokog alfa pegol hos barn under 12 år i dag ikkje er tilstrekkeleg utgreia, har ikkje turoktokog alfa pegol indikasjon for behandling av denne aldersgruppa (9). I den innsendte dokumentasjonen inngår også studiar på born under 12 år, men sidan turoktokog alfa pegol ikkje har indikasjon til behandling av denne aldersgruppa, er desse ikkje vurderte som relevante for metodevurderinga. Sidan profylaktisk behandling er standardbehandling i Noreg, er behandling ved behov («on-demand») ikkje lagt vekt på verken i oppsummeringa av studiane eller generelt i denne metodevurderinga.

Tabell 1: Kliniske studiar som utgjer dokumentasjonsgrunnlaget i denne metodevurderinga

Studie	Design	Populasjon	Intervensjon (turoktokog alfa pegol)	Komparator	Utfallsmål
NN7088-3776 (pathfinder™1)(10)	Open, doseeskalerende	Mannlege pasientar ≥ 18 år, FVIII-aktivitet $< 1\%$ og ≥ 150 ED til FVIII produkt N = 26	Enkelt dose i.v. - 25 IE/kg - 50 IE/kg - 75 IE/kg	Ingen	Primære: Sikkerheitsparameter (klinikk, biverknader, antistoffdanning, hematologiske, biokjemiske analysar) Sekundære: Ulike farmakokinetiske parameter (IR, halveringstid, CL, AUC(0-168 h), Vz, Vss)
NN7088-3859 (pathfinder™2)(11)	Open, einarma, ikkje-randomisert	Mannlege pasientar 12-66 år, FVIII-aktivitet $< 1\%$ og ≥ 150 ED til FVIII produkt N = 175	50 IE/kg i.v. kvar 4. dag	Ingen	Primære: FVIII inhibitorar $\geq 0,6$ BU og ABR Sekundære: Hemostatisk effekt ved behandling av bløding, ulike farmakokinetiske parameter, sikkerheit (biverknader, antistoffdanning).
NN7088-3859 (pathfinder™2)	Open, randomisert	Pasientar med < 3 blødingar siste 6 mnd i	75 IE/kg i.v. kvar 7. dag vs. komparator i 24 veker. ved ≥ 2 spontane	50 IE/kg i.v. kvar 4. dag	Primære: FVIII inhibitorar $\geq 0,6$ BU og ABR. Sekundære: Hemostatisk effekt ved behandling av bløding,

extension part 1 (12)		hovudstudie randomisert 2:1 N = 55	blødingar/ 1 alvorleg innan 8 veker → 50 IE/kg i.v. kvar 4. dag		sikkerheit (biverknader, antistoffdanning).
NN7088-3885 (pathfinder™5)(13)	Open, einarma, ikkje-randomisert	Gutar <12 år, FVIII-aktivitet <1 %, og enten >50 (0-5 år) eller >150 (6-11 år) ED, og kroppsvekt ≥10 kg. N = 68	50-75 IE/kg 2 gonger i veka	Ingen	Primære: FVIII inhibitorar Sekundære: Ulike farmakokinetiske parameter, hemostatisk effekt ved behandling av bløding, ABR, sikkerheit.

ABR: årleg blødingsrate; AUC: Area under the plasma concentration curve; BU: Bethesda units; CL: Plasma clearance; ED: Eksponeringsdagar, FVIII: Koagulasjonsfaktor VIII; IE: Internasjonale einingar; IR: Incremental recovery; Vz: Volume of distribution during terminal phase; Vss: Volume of distribution during steady state

Pågåande studiar

Forlenginga av NN7088-3859 (pathfinder™2) studien som er nemnd ovanfor er ikkje avslutta med omsyn til innsamling av langtidsdata på effekt og sikkerheit. I tillegg til denne studien har Novo Nordisk trekt fram ein forlengingsstudie av NN7088-3860 (pathfinder™3), kor effekten av turoktokog alfa pegol under kirurgi vert undersøkt, samt to studiar av barn som ikkje tidlegare har fått behandling med FVIII, NN7088-3859 (pathfinder™6) og NN7088-4410 (pathfinder™8).

For ytterligare informasjon om dei aktuelle studiane nemnd ovanfor og for ei oversikt over andre studiar med turoktokog alfa pegol til behandling av alvorlig hemofili A visast det til nettstaden ClinicalTrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av turoktokog alfa pegol er dokumentert gjennom fase-III-studiane Pathfinder™2 og Pathfinder™5 (NN7088-3885) (for barn ≤ 12 år), støtta av data frå utvidingar av desse, samt fase-III-studien Pathfinder™3 om effekt av turoktokog alfa pegol under kirurgiske prosedyrar. Alle studiane inngår i dokumentasjonsgrunnlaget for MT. I denne forenkla metodevurderinga har Legemiddelverket berre lagt til grunn studiar på profylaktisk behandling av pasientar ≥ 12 år, jamfør godkjent indikasjon for preparatet. Pathfinder™3 og 5 er difor ikkje nærare skildra eller vektlagt, og vurderinga er i all hovudsak basert på resultatata frå NN7088-3859 (Pathfinder™2).

Studiane som er vurdert er opne, einarma, multisenterstudiar. Dette er vurdert til å vere akseptabelt utifrå EMA sine retningslinjer for klinisk utprøving av FVIII-produkt, samt tidlegare forenkla metodevurderingar av rFVIII ved Legemiddelverket. Storleiken på pasientpopulasjonen og pasientkarakteristika er også vurdert til å vere i tråd med retningslinjene (9). Endepunkta for vurdering av effekt og sikkerheit vert i all hovudsak vurdert som relevante og anerkjende (årleg blødingsrate (ABR), danning av antistoff, biverknader), men ein subjektiv firepunktskala er nytta til å vurdere hemostatisk effekt. Slike subjektive utfallsmål bør vurderast saman med meir objektive utfallsmål, særleg i studiar som ikkje er blinda.

Novo Nordisk har ikkje presentert resultat frå direkte samanliknande studiar mellom turoktokog alfa pegol og relevante komparatorar. I dokumentasjonspakka er det levert ei summarisk framstilling av hovudstudiane til turoktokog alfa pegol (Pathfinder™2) og efmoroktokog alfa (A-LONG) i tabellform, saman med originalpublikasjonane for desse studiane. Basert på dette datagrunnlaget har Legemiddelverket utført ei forenkla vurdering. Detaljane kring dette framkjem av kapittel 3.4.1.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Om lag 80-85 % av pasientar med hemofili A i norsk klinisk praksis vert behandla profylaktisk med rekombinante FVIII-produkt og alle barn med alvorleg hemofili A får slik behandling (1). Behandlinga er livslang og om mogeleg vert behandlinga starta før pasienten får sin første bløding til ledd (frå 1-årsalderen). Turoktokog alfa pegol har indikasjon for behandling og profylakse av bløding hos pasientar ≥12 år med hemofili A (medfødd faktor VIII-mangel). Andre, ikkje-pegylerte rFVIII-produkt med forlenga halveringstid (efmoroktokog alfa) har indikasjon til alle aldersgrupper.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientgrunnlaget i den pivotale studien Pathfinder™2 var samansett av tidlegare behandla mannlege pasientar mellom 12 og 66 år med alvorleg hemofili A (FVIII-aktivitet <1 %). Majoriteten var kvite (kaukasiske) gutar/menn (ca. 75 %). Tilsvarande pasientar i farmakokinetikkstudien Pathfinder™1 var menn i aldersgruppa 20-60 år og dei fleste (22/26) var kvite (kaukasiske). Ved studiestart av Pathfinder™2 fekk 85 % av pasientane profylaktisk behandling, dei resterande ved behov («on-demand»).

Legemiddelverkets vurdering

Sidan gutar og menn med kaukasisk bakgrunn kan ventast å utgjere ein stor del av det norske pasientgrunnlaget, meiner Legemiddelverket at pasientpopulasjonane i dei kliniske studiane i stor grad er relevante for pasientar aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis. Studiepopulasjonane inkluderte også pasientar med ulik tidlegare behandling (profylaktisk og ved behov) og andelen pasientar som fekk profylaktisk behandling er relevant for norsk klinisk praksis. Det er ingen tilgjengelege data for pasientar over 66 år, men basert på verknadsmekanismen er det er ingen grunn til å forvente at effekten er annleis i denne aldersgruppa.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det er sannsynleg at behandling med turoktokog alfa pegol vil følgje anbefalingane i pasientomtalen med omsyn til godkjent indikasjon og dosering. Doseringa til barn/ungdom ≥ 12 år er tilsvarande som til vaksne. Som profylakse er den anbefalte doseringa av turoktokog alfa pegol 50 IE/kg kvar 4. dag. Justering av dose og intervall mellom injeksjonane kan vurderast basert på oppnådd FVIII-nivå og blødingsrisiko.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Doseringa som vart nytta i Pathfinder™2 for å vise profylaktisk effekt av turoktokog alfa pegol hos barn/ungdom frå 12 års alder og vaksne, var i all hovudsak i samsvar med doseringa i preparatomtalen. 50 IE per kg kroppsvekt vart dosert kvar 4. dag eller kvar 3. til 4. dag (to gonger kvar veke). Nittifire prosent av dosane vart administrert med 4 dagars intervall. Gjennomsnittleg dose var om lag 52 IE/kg/infusjon og gjennomsnittleg årleg forbruk var 4 845 IE/kg/år. Gjennomsnittleg behandlingsslengde var om lag 43 veker. I forlengingsstudien av Pathfinder™2 vart pasientar med ein låg frekvens av bløding (0-2 blødingsepisodar i løpet av siste 6 månadene av hovudstudien) randomisert til profylaktisk behandling ein gong i veka (75 IE/kg kvar 7. dag) eller fortsetje med 50 IE/kg kvar 4. dag. Totalt, inkludert begge forlengingsfasane av studien, bytta 37 av 61 pasientar som fekk behandling kvar 7. dag tilbake til behandling kvar 4. dag.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner at forbruket i dei kliniske studiane av turoktokog alfa pegol vil vere i samsvar med det som vil nyttast i klinisk praksis. Legemiddelverket forventar at turoktokog alfa pegol blir nytta i tråd med preparatomtalen, og at pasientar vil halde fram med behandling så lenge effekten er god og behandlinga blir tolerert.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis rettar behandlinga seg etter gjeldande LIS-tilrådingar etter anbod. Alle FVIII-produkta inngår i LIS-anbodsordninga (LIS 1912) under like vilkår. For perioden 01.09.2019 til 31.08.2020 er moroktokog alfa føretrekt legemiddel hos nye pasientar og ved behov for byte av behandling. Dei fleste konvensjonelle FVIII-produkt har doseringar i området 20-40 IE/kg kvar 2.-3. dag når dei vert nytta som profylakse. Efmoroktokog alfa er inkludert i tilrådingane etter anbodet, og har forlenga halveringstid. Anbefalt dosering av efmoroktokog alfa er 50 IE/kg kvar 3.-5. dag ved langvarig profylakse.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Innsendt klinisk dokumentasjon presenterer efmoroktokog alfa som komparator, og inkluderer deskriptive data og resultat frå den pivotale fase-III-studien A-LONG som inkluderer vaksne og barn frå 12 år alder og ein tilsvarande studie hos barn under 12 år (Kids A-LONG), samt utvidingar av desse hovudstudiane. I denne forenkla metodevurderinga har Legemiddelverket berre lagt til grunn studiar for profylaktisk behandling av pasientar ≥ 12 år, jamfør godkjent indikasjon for turoktokog alfa pegol og tidlegare metodevurderingar av samanliknbare rFVIII-preparat (damoktokog alfa pegol) (14). Begge dei pivotale studiane (Pathfinder™2 og A-LONG) er einarma, og det føreligg ingen formell indirekte

samanlikning mellom intervensjon og komparator. Det føreligg heller ingen direkte samanliknande farmakokinetikkstudiar mot aktiv komparator. Doseringa som blei nytta i A-LONG for å vise profylaktisk effekt av efmoroktokog alfa hos born/ungdom frå 12 års alder og vaksne var i all hovudsak i samsvar med doseringa i preparatomtalen. Startdosen var 25 IE/kg på dag 1 og 50 IE/kg på dag 4, deretter individuell dosering mellom 25 og 65 IE/kg kvar 3. til 5. dag. Nittifire prosent vart administrert i samsvar med anbefalt dosering og doseringsintervall. Gjennomsnittleg dose var om lag 85 IE/kg/veke og gjennomsnittleg årleg forbruk for profylakse var om lag 4 440 IE/kg/år. Gjennomsnittleg behandlingsslengde om lag 32 veker.

I tillegg til pasientane som vart behandla med individuell dosering, fekk ei gruppe profylaktisk behandling med 65 IE/kg kvar 7. dag. Ved studiestart av A-LONG fekk 74 % av pasientane profylaktisk behandling, dei resterande ved behov («on-demand»).

Legemiddelverkets vurdering

Dosering og administrering av efmoroktokog alfa er i all hovudsak i tråd med godkjent preparatomtale og gjeldande norsk klinisk praksis. Legemiddelverket meiner at relevant komparator for denne metodevurderinga i utgangspunktet kan vere heile klassen av FVIII-produkt som inngår i LIS 1912 sidan desse vert sett på som likeverdige behandlingalternativ og vil kunne bli fortrent av turoktokog alfa pegol. Legemiddelverket reknar med at for pasientar kor forlenga halveringstid er viktig, vil dei andre preparata med forlenga halveringstid (efmoroktokog alfa, rurioktokog alfa pegol og damoktokog alfa pegol) konkurrere direkte med turoktokog alfa pegol og godtek difor efmoroktokog alfa som komparator.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sjølv om dokumentasjon av klinisk effekt er basert på studiar utan kontrollgrupper, hadde det vore mogeleg å gjennomføre justerte indirekte samanlikningar (MAIC), jamfør tidlegare metodevurderingar av samanliknbare rFVIII-preparat (14). Grunna mangel på felles kontrollarm er det knyta stor usikkerheit til resultatane frå slike samanlikningar, og Novo Nordisk har ikkje levert grunnlag for ei formell samanlikning av intervensjon og komparator. Vurderinga av effekt og sikkerheit er følgjeleg basert på ei subjektiv vurdering av utfallsmåla i dei pivotale studiane.

Tabell 2: Effektdata turoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa (11, 15)

Endepunkt	Pathfinder™2	A-LONG
Terminal halveringstid	18,2 t	19,0 t
Median observert ABR (IQR)	1,2 (0-4,25)	1,6 (0-4.7)
Pasientar utan blødingsepisodar:	70/175 (40,0 %)	53/117 (45,3 %)
Suksess i behandling av blødings-episodar:		
1 injeksjon:	77,5 %	87,3 %
2 injeksjonar	93,6 %	97,8 %
Gjennomsnittleg dose for behandling av bløding:	64,6 IE/kg (mean)	27,35 IE/kg (median)

ABR – årleg blødingsrate.

Legemiddelverkets vurdering

Dokumentasjon av klinisk effekt er basert på ukontrollerte kliniske studiar. Grunnlaget for å vurdere studiane mot kvarande kunne ha blitt noko styrka dersom Novo Nordisk hadde presentert ei justert indirekte samanlikning, då dette ville tatt omsyn til dei viktigaste ulikskapane mellom studiane, jamfør metodevurderinga av damoktokog alfa pegol (14). Tala for suksess ved behandling av blødingsepisodar var noko lågare for turoktokog alfa pegol enn efmoroktokog alfa. Den prosentvise delen av pasientpopulasjonen som ikkje opplevde blødingsepisodar var samanliknbar. Det årlege forbruket var noko høgare (om lag 9 %) for turoktokog alfa pegol samanlikna med efmoroktokog alfa (4 845 IE/kg/år versus 4 440 IE/kg/år). Årleg blødingsrate, som var det viktigaste utfallsmålet i studiane, vert vurdert som eit klinisk relevant effektmål i denne pasientpopulasjonen. Resultata frå dei pivotale studiane viser ein om lag tilsvarande observert median ABR for turoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa (tabell 2), men desse utfallsmåla må sjåast i samanheng med pasientkarakteristikkane ved studiestart. I Pathfinder™2 var median ABR hos tidlegare profylaktisk behandla pasientar ved studiestart 2,0, jamfør 6,0 for tilsvarande pasientgruppe i A-LONG. Desse tala gjev inntrykk av ein tydlegare nedgang i årleg blødingsrate for efmoroktokog alfa enn for turoktokog alfa pegol, men grunna ulikskapar i pasientkarakteristikkar, studiedesign, doseringsregime og oppfølgingstid er ikkje resultata samanliknbare. Sidan studiane som inngår i innsendt dokumentasjon er einarma, kan dei ikkje nyttast til å dokumentere eventuelle ulikskapar i effekt eller sikkerheit mellom dei forskjellige faktor VIII-produkta og det er ikkje mogeleg å vurdere om det vil vere forskjellar i forbruk mellom turoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa. Legemiddelverket meiner likevel at effektdata viser at ein oppnår god blødingskontroll ved den aktuelle doseringa av turoktokog alfa pegol.

3.4.2 Biverknader

Innsendt klinisk dokumentasjon

Om lag 2/3 deler av dei profylaktisk behandla pasientane i Pathfinder™2 og A-LONG opplevde minst ein biverknad, og i begge studiane fekk om lag 7 % alvorlege biverknader.

I Pathfinder™2 vart det identifisert eitt tilfelle av FVIII-inhibitor danning hos ein 18 år gamal tidlegare behandla pasient som fekk profylaktisk behandling. Denne pasienten hadde ein mutasjon som er assosiert med høg risiko for å utvikle FVIII-inhibitorar. Det er ikkje indikasjon for auka risiko for utvikling av FVIII-inhibitorar ved behandling med turoktokog alfa pegol samanlikna med andre FVIII-preparat.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner at det ikkje er vesentlege skilnader i biverknadsprofilane mellom turoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa.

4 OPPSUMMERING

Klinisk effekt og sikkerheit av turoktokog alfa pegol til behandling av hemofili A hos vaksne og barn og ungdom frå 12 års alder er tilstrekkeleg dokumentert i ein pivotal, einarma studie og utvidingar av denne. Studiepopulasjonane speglar pasientar i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket meiner det er tilstrekkeleg dokumentert at turoktokog alfa pegol gjev god blødingskontroll for pasientgruppa, men innsendt dokumentasjon gjev ikkje grunnlag for å vurdere om det er forskjellar i forbruk, effekt eller sikkerheit mellom turoktokog alfa pegol og andre faktor VIII-produkt.

Det er profylaktisk behandling av pasientar med alvorleg hemofili A som er vurdert i denne metodevurderinga, sjølv om godkjent indikasjon også inkluderer behandling ved behov («on-demand»). Dette er gjort sidan profylaktisk behandling vert sett på som standardbehandling i Noreg, og utgjer det største bruksområdet.

Denne metodevurderinga er ei forenkla vurdering, og Legemiddelverket har difor ikkje vurdert om behandling med turoktokog alfa pegol er kostnadseffektiv. Vidare har vi heller ikkje vurdert om behandling med turoktokog alfa pegol har føremon som kan rettferdiggjere ein høgare pris enn andre godkjente rekombinante faktor VIII-preparat til bruk ved hemofili A.

Statens legemiddelverk, 18.02.2020

Elisabeth Bryn
Einingsleiar

Gudrun Seeberg Boge
Saksutgreiar

REFERANSAR

1. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic Hemophilia Guidelines 2015 [Available from: http://www.nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf].
2. Norsk legemiddelhåndbok. T4.5.1 Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel) 2018 [updated 14.03.2018. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T4.5.1>].
3. World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the Management of Hemophilia. 2nd edition 2012 [Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>].
4. Senter for sjeldne diagnoser. Hemofili A og B - alvorlig grad 2017 [updated 21.07.2017. Available from: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili%20A%20og%20B%20alvorlig%20grad/8549>].
5. Norge; Ffbi. Hemofili A og B 2019 [Available from: <https://fbin.no/blodersykdommer/hemofili-a-og-b/>].
6. European Medicines Agency. Preparatomtale (SPC): Esperoct (turtoktokog alfa pegol) 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esperoct-epar-product-information_no.pdf].
7. Sykehusinnkjøp HF (divisjon legemidler). LIS avtale 1912 – Blodkoagulasjonsfaktorer og 1921b Von Willebrands faktor 2019 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20LIS%201912%20og%201912b%20Blodkoagulasjonsfaktorer.pdf>].
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Elocta (efmoroktokog alfa) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elocta-epar-product-information_no.pdf].
9. European Medicines Agency. Assessment Report - Esperoct (turtoktokog alfa pegol) 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/esperoct-epar-public-assessment-report_en.pdf].
10. Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2013;11(4):670-8.
11. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117(2):252-61.
12. Curry N, Albayrak C, Escobar M, Andre Holme P, Kearney S, Klamroth R, et al. Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). *Haemophilia*. 2019;25(3):373-81.
13. Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Abdul Karim F, Kavakli K, et al. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117(9):1705-13.
14. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Damoctocog alfa pegol (Jivi) til behandling av hemofili A. 2019 20.09.2019.
15. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-25.