

Hurtig metodevurdering

Albutrepenonakog alfa til
behandling av hemofili B

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

27-10-2016

Statens legemiddelverk

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 og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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(1, 2)

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).

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Albutrepenonakog alfa er et legemiddel til behandling av hemofili B (blødersykdom). Den generelle kliniske effekten ved behandling av hemofili B er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 100 pasienter er aktuelle for behandling med Idelvion hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Idelvion yter sin effekt ved å erstatte egenprodusert faktor IX hos pasienter som mangler dette, og fremmer dermed normal koagulasjon hos pasienter med hemofili B. Legemiddelverket mener at effekten til Idelvion sammenlignet med dagens erstatningsterapi med faktor IX (FIX) er godt dokumentert.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig dokumentert

Alvorlighet og helsetap

Ubehandlet er hemofili B en meget alvorlig sykdom hvor pasientene blir invalidisert, og dør i ung alder. Dagens behandling gjør at pasienten får tilnærmet normal livslengde, men en noe redusert livskvalitet. Med dagens standardbehandling anser vi derfor hemofili B som en moderat alvorlig sykdom.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Idelvion står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av den behandlingen som gis i dag.

Produsenten har levert en forenklet kostnadsminimeringsanalyse hvor Idelvion sammenlignes med dagens standardbehandling. Det antas at effekten av Idelvion er minst like god som dagens standardbehandling, og at behandling med Idelvion vil kunne redusere forbruket av faktor IX.

Legemiddelverket mener at det er dokumentert at forbruket av faktorkonsentrat vil reduseres ved bytte fra konvensjonell faktor IX-behandling til Idelvion. Hvor mye forbruket reduseres er vanskelig å si eksakt, men Legemiddelverket mener at en reduksjon i forbruk på 60 % er sannsynlig.

Det pågår for tiden et LIS-anbud for bløderpreparater. Legemiddelverket konkluderer med at Idelvion kan inngå i dette på like vilkår som andre faktor IX-preparater, men slik at pris per pasient og år beregnes utfra et forbruk på 40 % av konvensjonelle faktor IX-preparater..

Det antas at Idelvion ikke vil utvide bruken av faktor IX-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av Idelvion vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 HEMOFILI B	8
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.3 BEHANDLING.....	8
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANT STUDIE	12
3 PICO.....	15
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	15
3.2 INTERVENSJON-BEHANDLING MED ALBUTREPENONAKOG ALFA	17
3.3 KOMPARATOR	18
3.4 UTFALLSMÅL	19
4 ØKONOMISK ANALYSE	22
4.1 LIS-ANBUD	22
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	23
6 KONKLUSJON.....	24
REFERANSER.....	25
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	26

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2016_033: Albutrepenonacog alfa (Idelvion) til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel)</i>
Forslagstiller:	
Legemiddelfirma:	CSL Behring
Preparat:	Idelvion
Virkestoff:	Albutrepenonacog alfa
Indikasjon:	Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel)
ATC-nr:	B02BD04

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-04-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-07-2016
Klinikere kontaktet for første gang	05-09-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-09-2016
Saksbehandlingstid:	115 dager
Rapport ferdigstilt:	27-10-2016
Saksutredere:	Lilly Shi Rita Hvalbye
Kliniske eksperter:	Heidi Glosli, OUS Pål Andre Holme, OUS
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.	
--	--

ORDLISTE

ABR – årlig blødningsrate

AsBR – årlig spontan blødningsrate

AUC – areal under kurven

DNA – deoksyribosenukleinsyre

EMA – European Medicines Agency

FIX – faktor IX

IE – internasjonale enheter

LIS – legemiddelinnkjøpsamarbeid for sykehus

PICO – Pasienter, intervensjon, komparator, utfall

PK – farmakokinetisk

QALE – quality adjusted life expectancy

QALY – quality adjusted life year

rFIX – recombinant factor IX

1 BAKGRUNN

1.1 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 blødning kunne gi invalidiserende leddskader hos pasienter uten tilstrekkelig behandling.

15-20% av de hemofilirammede på verdensbasis har variant B. Dette tilsvarer en global prevalens på 1 per 30 000 menn (3). 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(4).

1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ubehandlet er alvorlig hemofili B er 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 faktorer, gjort at de fleste av disse pasientene får få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder.

Beregningen av alvorlighet tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarer forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Legemiddelverket henviser til alvorlighetsberegning som ble gjort for hemofili A-pasienter i Eloctarapporten hvor absolutt prognosetap ble beregnet til 3,3 år og det relative prognosetapet var 5 % (5). Dette tyder på at hemofili B, med dagens standardbehandling, er en middels alvorlig sykdom.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (6).

Hemofili B tilfredsstillter prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet.

1.3 BEHANDLING

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 rensset 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 eksogen tilført faktor IX (FIX). Tiltross for en mye lavere forekomst av dette hos hemofili B pasienter (3%) sammenlignet med ved hemofili A (7), anbefales det pasientmonitorering etter gjentatte behandling.

For nærmere informasjon henvises det til preparatomtalen(8).

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer, men fagmiljøene har utarbeidet nordiske behandlingsveiledere (4). 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. Flertallet av pasientene behandles i all hovedsak med plasmaderiverte faktorer som erstatningsbehandling, selv om rekombinante faktor IX-preparater finnes(4).

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 %)

Profylaktisk behandling innebærer at faktor IX-preparater tilføres jevnlig for å forebygge blødninger. Det anbefales om mulig at behandlingen startes før pasientens første leddblødning, og behandlingen er livslang, selv om dosen vil variere over livsløpet. Dagens faktor IX-konsentrater doseres normalt i doser mellom 25 og 40 IE/kg hver 3. dag, men det anbefales i de nordiske retningslinjene at dosen tilpasses hver enkelt pasient basert på farmakokinetiske parametere. Dersom det oppstår alvorlige eller ukontrollerte blødninger, vil pasienter på profylaktisk behandling få tilleggsbehandling med koagulasjonsfaktor IX tilsvarende on-demand behandlingen(4). Klinkerne som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at en vanlig dosering av faktor IX ved profylaktisk behandling tilsvarer 20-30 IE/kg 2-3 ganger per uke.

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN

Kliniske studier som lå til grunn for markedsføringstillatelsen av albutrepenonakog alfa er oppsummert i tabellen under. Det innsendte dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet består av studiene 2001, 2004, 3001 og 3002. Studien 3003 er fortsatt pågående. Legemiddelverket anser studien 3001 som mest relevant for metodevurderingen. Det er også denne studien inngår også i den helseøkonomiske analysen.

Tabell 1 Oversikt av kliniske studier

Study No	Design	Primary objective	Population	Treatment, dose
2001	Phase 1 prospective multicenter, open label	Safety (AEs, laboratory changes)	25 male subjects with haemophilia B Total PK population=22 Previous FIX PK n=15	rIX-FP IV 25, 50, 75 IU / Kg previous FIX IV 50 IU/kg
2004	Phase 1/ 2 prospective multicenter, open label	Safety (AEs, laboratory changes, inhibitor formation, antibody development)	17 male subjects with haemophilia B Total PK population=13	rIX-FP IV 25, IU / Kg
3001	Phase 2 / 3 prospective multicenter, open label pivotal	Efficacy in prophylaxis, safety (development of inhibitors)	63 male subjects with haemophilia B Total PK population=57 Previous FIX PK n=13	rIX-FP IV 25, 50, 75 IU / Kg previous FIX IV 50 IU/kg
3002	Phase 3 prospective multicenter, open label paediatric	PK of a single dose, safety (development of inhibitors)	27 male subjects with haemophilia B Total PK population=27 Previous FIX n= 17	rIX-FP IV 25, 50, 75 IU / Kg previous FIX IV 50 IU/kg
3003	Phase 2 / 3 prospective multicenter, open label	Safety (in terms of inhibitor formation, antibody development) Surgical substudy: Efficacy in the prophylaxis and treatment of bleeding in surgical procedures	80 male patients with haemophilia B	

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANT STUDIE

Effekten av albutrepenonacog alfa er blitt evaluert i en åpen, ikke-kontrollert del av en fase 2/3-studie, hvor pasientene mottok profylaktisk behandling en gang hver 7.- 10. eller 14. dag. Og /eller behandling for blødningsepisoder ved behov (on demand-behandling).

Studien ble designet for å demonstrere effekten av rIX-FP ved profylaktisk bruk. Pasientpopulasjonen ble delt inn i to behandlingsarmer. Arm 2 inkluderer subjekter som fikk on-demand behandling under den første halve delen av studien, men deretter byttet over til profylaktisk behandling i den siste halvdel. Dette muliggjør en intrasammenligning av sponant blødningsrate mellom bruk on-demand og profylaktisk bruk.

Effekten av rIX-FP blødningsrate ved forlenget doseintervall på 10 eller 14 dager ble undersøkt i behandlingsarm 1, med deltakere som møtte protokoldefinerte kriterier for regimebytte (subjekter med stabil dosering på ≤ 40 IE/kg, samt ingen sponane blødninger i den tidligere måned). Etter 26 uker på et 7-dagers regime, byttet 26/40 subjekter over til et forlenget intervallregime. Resultatene presenteres i avsnitt 3.4.1, tabell 4.

Det er også utført en studie hos barn, hvor alle barna fikk eftrenonacog alfa som profylaktisk behandling en gang i uken.

Tabell 2: Oversikt over relevant, innsendt studie

	3001(9)		3002 (10)
Design	Fase 2, åpen, multisenter, farmakokinetisk studie uten kontrollarm	Fase 3, åpen, multisenter studie uten kontrollarm	Fase 3, åpen, multisenter studie uten kontrollarm
Pasientpopulasjon	<ul style="list-style-type: none"> • Tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili B • Kun gutter/menn • 12-65 år • Uten tidligere utvikling av inhibitorer, hypersensitivitet mot faktor IX eller immunoglobulin, eller andre koagulasjonfaktorforstyrrelser 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili B • Kun gutter/menn • 12-65 år • Uten tidligere utvikling av inhibitorer, hypersensitivitet mot faktor IX eller immunoglobulin, eller andre koagulasjonfaktorforstyrrelser 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidligere behandlede pasienter med moderat eller alvorlig hemofili B (fIX < 2%) • Kun gutter/menn • 0-11 år • Uten tidligere utvikling av inhibitorer, hypersensitivitet mot faktor IX eller immunoglobulin, eller andre koagulasjonfaktorforstyrrelser

Intervensjon	<ul style="list-style-type: none"> • albutrepenonak og alfa; 25IE/kg (n=6) • albutrepenonak og alfa; 50IE/kg (n=46) 	albutrepenonakog alfa; 35-50IE/kg, enten: <ul style="list-style-type: none"> • ukentlig (n=40) • ved behov (n=23) 	albutrepenonakog alfa; 35-50IE/kg ukentlig (n=27)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • rFIX; 50 IE/kg (n=8) • pdFIX; 50 IE/kg (n=4) 	Ingen	Ingen
Primære utfallsmål	Farmakokinetiske parametre	Årlig spontant blødningsrate Utvikling av inhibitorer	Utvikling av inhibitorer Farmakokinetisk parametre
Sekundære utfallsmål		blødningsrate, dose benyttet for å stanse blødning	Blødningsrate, Dose benyttet for å stanse blødning
Resultater			
Primært utfallsmål	Albutrepenonakog alfa viste en forbedret farmakokinetisk profil sammenlignet med standard FIX konsentratene, konsistent med PK-dataene fra 2001-studiet.	Reduksjon på 96 % i spontant blødningsrate sammenlignet med behandling ved behov (0,52 mot 13,26 gjennomsnittlige blødninger/år) Ingen pasienter utviklet inhibitor	Ingen pasienter utviklet inhibitor
Sekundære utfallsmål		Gjennomsnittlig ukentlig forbruk av faktor IX var 40 IE/kg Gjennomsnittlig årlig blødningsrate var 1,24 blødninger/år (median)for ukentlig profylakse. Redusert månedlig forbruk sammenlignet med andre FIX produkter(202,7 IE/kg vs 320,7IE/kg)	Gjennomsnittlig ukentlig forbruk av faktor IX var 47 IE/kg, 50 % lavere enn standardprofylakse. Median through 13,4 IE

Pågående studier

Produsent har flere pågående studier blant annet for å undersøke effekten ved langtidseksponering.

- 3003 studien: fase 2/3 studie, fortsatt pågående. Undersøker langtidseffekt og sikkerhet av Albutrepenonakog alfa.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

3001 og 3002 er multisenter studier med åpent design, uten kontrollarm. I hovedstudien 3001 var det primære utfallsmålet årlig spontan blødningsrate (AsBR). Dette er en underkategori av årlig blødningsratet (ABR), som er et velkjent effekt-parameter innenfor hemofili-legemidler. Effektmålet er numerisk og enkelt å kvantifisere, men det savnes en spesifisering av hva som regnes som AsBR. Dette skaper en utfordring når resultatene skal sammenlignes med resultatene i andre studier.

I 3001-studien er effektdokumentasjonen en farmakokinetisk evaluering og data fra to parallelle behandlingsarmer, profylakse eller ved behov behandling. I 3002-studien som inkluderte barn ble det gjennomført en farmakokinetisk evaluering før pasientene fikk profylaktisk behandling videre. Albutrepenonakog alfa viser en forbedret farmakokinetisk profil sammenlignet med nonakog alfa og det er ut fra foreliggende dokumentasjon ingen grunn til å anta at albutrepenonakog alfa er dårligere enn dagens behandling når det gjelder blødningsrate og inhibitor dannelse. Studiedesignet er i henhold til EMAs retningslinjer for kliniske studier av legemidler til behandling av hemofili.

At fordelingen av pasienter i 3001-studien til henholdsvis profylakse eller on-demand ble basert på deres tidligere behandlingsregime anses som en potensiell kilde for bias (kun pasienter som tidligere sto på behandling ved behov ble selektert til denne on-demand-behandlingsarmen). Ellers er det 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.

Legemiddelverket vurderer at klinisk effekt og sikkerhet er godt dokumentert i en relevant pasientpopulasjon. Det er grunn til å anta effektivitet mellom albutrepenonakog alfa og konvensjonell FIX (nonakog alfa).

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk	Telefon 22 89 77 00	www.legemiddelverket.no	Kto. 7694 05 00903
Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo	Telefaks 22 89 77 99	post@legemiddelverket.no	Org.nr. NO 974 761 122

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Hemofili B pasienter i 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 dem står på profylaktisk behandling (4).

Studiepasienter i innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Studiene inkluderte pasienter med alvorlig hemofili B i alle aldre, med ulik tidligere behandling. Alle pasienter i studiene var gutter eller menn. Dette anses relevant siden alvorlig hemofili i praksis kun rammer gutter. Personkarakteristika for hovedstudien er presentert i tabellen under.

Tabell 3. baseline demografi og pasientkarakteristika fra 3001 studien

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Characteristics	Prophylaxis (N=40)	On-Demand (N=23)	Overall (N=63)
Age, years			
Mean (SD)	31.6 (15.2)	35.3 (11.1)	33.0 (13.9)
Adolescents (12–17 years), n			
	7	0	7
Race, n (%)			
White	33 (82.5)	19 (82.6)	52 (82.5)
Asian	6 (15.0)	4 (17.4)	10 (15.9)
Black/African-American	1 (2.5)	0	1 (1.6)
Weight, kg			
Mean (SD)	69.6 (14.4)	75.1 (20.7)	71.6 (17.0)
Geographic location, n (%)			
Asia	6 (15.0)	4 (17.4)	10 (15.9)
Europe	21 (52.5)	15 (65.2)	36 (57.1)
Middle East	11 (27.5)	0	11 (17.5)
North America	2 (5.0)	4 (17.4)	6 (9.5)
Previous treatment regimen			
On-demand	0	23 (100.0)	23 (36.5)
Prophylaxis	40 (100.0)	0	40 (63.5)
Previous FIX product			
rFIX	20 (50.0)	7 (30.4) ¶	27 (42.8)
pdFIX	9 (22.5)	12 (52.2)	21 (33.3)
rIX-FP *	11 (27.5)	4 (17.4)	15 (23.8)
Classification of hemophilia †, n(%)			
≤ 1 IU/dL	35 (87.5)	20 (87.0)	
≤ 2 IU/dL	40 (100.0)	23 (100.0)	63 (100.0)
HIV positive			
	7 (17.5)	5 (21.7)	12 (19.0)
HBV positive			
	1 (2.5)	1 (4.3)	2 (3.2)
HCV positive			
	10 (25.0)	13 (56.5)	23 (36.5)
Chronic hemarthrosis/target joint †, n (%)			
	21 (52.5)	14 (60.9)	35 (55.6)
Total ABR §			
Mean (SD)	3.4 (3.8)	24.3 (7.3)	
Median (IQR)	2.0 (0, 4.5)	23.5 (22, 28)	
Spontaneous ABR §			
Mean (SD)	1.5 (2.2)	16.6 (8.6)	
Median (IQR)	0 (0, 2)	17.0 (10, 24)	
Non-trauma ABR § □			
Mean (SD)	1.7 (2.5)	18.3 (6.7)	
Median (IQR)	1.0 (0, 2)	21.0 (12, 24)	

SD indicates standard deviation; HIV, human immunodeficiency virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ABR, annualized bleeding rate; IQR, interquartile range.

* Patients previously enrolled in Phase 2 study with rIX-FP.¹³

† FIX activity level (IU/dL) as recorded in subject medical records or measured at screening. All subjects had FIX activity ≤ 2 IU/dL in order to be eligible for the study.

‡ Percentages are based on the number of patients with chronic hemarthrosis in at least 1 major joint (ankle, knee or elbow) or a target joint, defined as at least 3 spontaneous bleeding episodes in the same joint in a 6-month period.²⁶

§ Bleeding episodes in the 12 months prior to study entry.

□ Non-trauma defined as spontaneous and unknown cause bleeding episodes.

¶ Includes 1 subject previously on an investigational rFIX product.

Populasjon i innsendt modell (i henhold til effektdokumentasjon)

Pasientpopulasjonen i 3001 studien er brukt i den helseøkonomiske modellen. Pasientene i modellen samsvarer med pasientpopulasjonen i studien når det gjelder alder, kjønn og andre demografiske og sykdomskarakteristika.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen i dokumentasjonsgrunnlaget og den helseøkonomiske analysen gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon. Legemiddelverket 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.

3.2 INTERVENSJON-BEHANDLING MED ALBUTREPENONAKOG ALFA

Norsk klinisk praksis

Det regnes med at Idelvion vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale vedrørende dosering. Ved langtidsprofylakse mot blødning hos alvorlig hemofilipasienter er vanlig dosering 35 til 50 IE/kg en gang ukentlig. For pasienter som er godt kontrollert på behandling en gang ukentlig, kan dose økes opptil 75 IE/kg i et intervall på 10-14 dager. I noen tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan det være nødvendig med kortere doseringsintervaller eller høyere doser. Det anbefales at faktor IX-nivåene i blodet måles, og at dosen justeres basert på dette.

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.

Klinisk dokumentasjon

Dosering i 3001-studien er i samsvar med godkjent dosering for albutrepenonakog alfa i preparatomtalen. Studiens varighet på ett år viste ingen inhibitordannelse. Langtidsdata på sikkerhet og effekt savnes da behandlingen anses som livslang.

Helseøkonomisk modell

Doseringen i den helseøkonomiske modellen er basert på faktisk dosering i studien 3001. Produsenten har valgt å bruke minimumsdosen på 35 IE/kg, ut fra deres behandlingsmål med et ønsket FIX-aktivitetsnivå på minimum 5 % av normalverdien. Standardbehandling har mål om et ønsket FIX-aktivitetsnivå på over 1 % av normalverdien, men norske klinikere venter at dette i fremtiden vil kunne settes høyere for å legge til rette for den enkelte pasients livsstil med for eksempel sport eller annen risikoaktivitet.

Doseringen til profylaksebehandling i studien 3001 varierte fra 35 til over 50 IE/kg, 53% av deltakere (n=21) fikk en dose \leq 40 IU/kg, 17 % (n=7) fikk en dose som var $>$ 40 til \leq 50 IE/kg, resterende 30% var dosert $>$ 50 IE/kg. Mediandosen var 40 IE/kg. Dosejusteringen var basert på behandlende klinikers vurdering av sykdommens fenotype, aktivitetsnivå eller klinisk utfall. På bakgrunn av at nesten halvparten av pasientene har fått høyere dose enn 40 IE/kg, synes doseringen som benyttes i den helseøkonomiske analysen å være noe underestimert i forhold til klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at bruken av albutrepenonakog alfa i den kliniske studien og helseøkonomisk modell stort sett gjenspeiler forventet anvendelse i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener imidlertid at det er rimelig å legge faktisk observert dosering i 3001 studien til grunn i den helseøkonomiske analysen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I Norge får 60 % av pasienter med alvorlig hemofili B profylaktisk behandling(4). Majoriteten står fortsatt på plasmaderivert faktorkonsentrater. For tiden finnes det kun ett rekombinant faktor IX konsentrat på det norske marked (Benefix), men ett annet produkt er under metodevurdering. De fleste pasienter med alvorlig hemofili A har gått over til rekombinant faktorkonsentrat, som er å foretrekke ifm risikominiering av smittsomme, blodbårne patogener. Det er uklart hvorfor hemofili B pasienter ikke følger den samme trenden, en mulig årsak kan være lite utvalg av faktor konsentrater for hemofili B. Tilbakemelding fra kliniske eksperter tyder på at forbruket av rekombinant faktor IX er 20-30 enheter/kg 2-3 ganger i uken.

Klinisk dokumentasjon

Siden behandlingen er ren substitusjonsbehandling antas den kliniske effekten å være like blant FIX preparatene. Sammenligningsgrunnlaget hviler på farmakokinetiske egenskaper de ulike faktorpreparatene besitter, hvor det er ønskelig med lengre behandlingsintervall og færre injeksjoner.

Albutrepenakog alfa ble sammenlignet farmakokinetisk med andre faktor IX konsentrater i studien 3001. Farmakokinetiske målinger av FIX aktivitet ble registrert etter en engangsdose på 50 IE/kg av de ulike faktor konsentratene. Forsøket ble gjentatt etter 26 uker, men da kun med albutrepenakog alfa.

Innsendt modell

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes forbruket av albutrepenakog alfa med Benefix(rekombinant FIX) i kliniske relevante doser. Doseringen er i henhold til godkjent preparatomtale.

Legemiddelverkets vurdering

Dersom albutrepenonakog alfa tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor IX-konsentrater. Det mest relevante sammenligningsalternativet vil være Benefix, som er det eneste rekombinante faktor IX-preparat på det norske marked. Legemiddelverket mener imidlertid at det er sannsynlighetsovervekt for at albutrepenonakog alfa også vil ta markedandeler fra plasmaderiverte FIX konsentrater på sikt.

Doseringen av Benefix som inngår i den helseøkonomiske analyse er hentet fra godkjent preparatomtale (40 IE/kg (mellom 13 til 78 IE/kg) ved intervaller på 3 til 4 dager) Doseringen i godkjent preparatomtale er noe høyere enn i klinisk praksis, men Legemiddelverket mener at dette trolig også vil gjelde for albutrepenonakog alfa, slik det relative forholdet mellom forbruket til disse produktene vil være det samme.

3.4 UTFALLSMÅL

Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Studien 3001 valgte utfallsmålene årlig sponan blødningsrate (primær), og årlig blødningsrate (sekundær) til å vurdere den blødningsstoppende effekten av albutrepenonakog alfa.

Tabell 1 Årlige blødningsrate for profylaksebehandling i 7, 10, og 14 dagers intervaller

	Prophylaxis (Group 1) Across Treatment Regimens			Prophylaxis (Group 1)* Within Subject Comparison		
	7-Day Regimen (N=40)	10-Day Regimen (N=7)	14-Day Regimen (N=21)	7-Day Regimen (N=21)	14-Day Regimen (N=21)	7-Day vs 14- Day Regimen
AsBR						
Median (IQR)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 1.0)	0 (0, 0)	0 (0, 1.0)	
Estimated rate †	0.65	0.56	0.83	0.29	0.83	0.35
95% CI †	0.37, 1.13	0.27, 1.17	0.38, 1.77	0.068, 1.198	0.385, 1.771	0.076, 1.575
Mean difference (95% CI) ‡						-0.79 (-1.780, 0.197)
Total ABR						
Median (IQR)	0 (0, 1.87)	0 (0, 1.78)	1.08 (0, 2.7)	0 (0, 1.53)	1.08 (0, 2.70)	
Estimated rate †	1.58	1.69	1.61	0.69	1.61	0.43
95% CI †	1.02, 2.44	0.87, 3.28	0.93, 2.80	0.296, 1.626	0.930, 2.801	0.162, 1.138
Mean difference (95% CI) ‡						-1.25 (-2.562, 0.070)
Joint ABR						
Median (IQR)	0 (0, 1.53)	0 (0, 0.88)	0 (0, 1.04)	0 (0, 0)	0 (0, 1.04)	
Estimated rate †	1.13	0.92	1.11	0.41	1.11	0.36
95% CI †	0.70, 1.84	0.41, 2.04	0.51, 2.41	0.141, 1.161	0.513, 2.414	0.111, 1.199
Mean difference (95% CI) ‡						-0.97 (-2.197, 0.249)
Treatment duration, weeks						
Median (IQR)	38.4 (30.0, 82.3)	34.3 (21.3, 58.6)	55.1 (37.0, 63.6)			

The median assigned doses for the 7-, 10- and 14-day prophylaxis regimens were 40, 75 and 75 IU/kg, respectively.

AsBR indicates annualized spontaneous bleeding rate; ABR, annualized bleeding rate; IQR, interquartile range; CI, confidence interval.

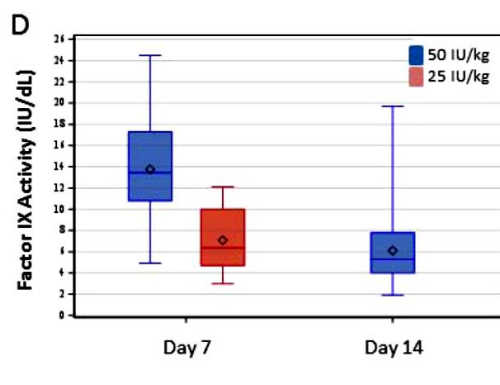
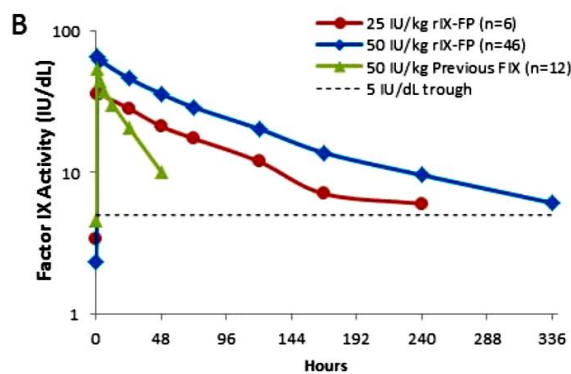
* Includes subjects with a minimum of 12 weeks of treatment on both 7-day and 14-day prophylaxis.

† The estimated rate was calculated assuming a Poisson distribution.

‡ 95% CI based on t-test from matched pairs design.

Farmakokinetiske sammenligninger av albutrepenakog alfa med konvensjonelle FIX konsentrater viser en forbedret farmakokinetikk hos albutrepenakog alfa.

Figur 1. FIX aktivitet etter en injeksjon av enkeldose av rIX-FP eller tidlig brukt FIX produkt



Innsendt helseøkonomisk modell

Produsenten har levert en kostnadsminimeringsanalyse, med forutsetning om lik effekt av Idelvion og komparator Benefix. Sammenligning gjøres derfor kun på farmakokinetiske egenskaper. PK-data fra studien 3001 ligger til grunn for modelleringen av Idelvion, mens dosering av Benefix er hentet fra produktets preparatomtale.

Legemiddelverkets vurdering

Dokumentasjonsgrunnlaget på klinisk effekt består hovedsakelig av studien 3001. Studien er gjort uten kontrollgruppe, men det ble gjort en farmakokinetisk evaluering mellom albutrepenonakog alfa og

konvensjonelle FIX produkter. Den farmakokinetiske sammenligningen viste en forbedret farmakokinetikk i favør av albutrepenonakog alfa.

Blødningsrater, som var de viktige utfallsmålene i studien 3001, anses som klinisk relevante effektmål i denne pasientpopulasjonen.

Effektdataene viste tydelig at albutrepenonakog alfa kan doseres sjeldnere sammenlignet med konvensjonelle FIX-produkter, og likevel gi en god beskyttelse mot blødninger.

Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det ble ikke sett utvikling av inhibitor mot FIX i studien, som er studiens viktigste utfallsmål på sikkerhet. De fleste innrapporterte bivirkningene var milde eller moderat alvorlige, men siden studien manglet en kontrollarm, er det vanskelig å vurdere årsakssammenheng mellom legemiddelbehandling og bivirkninger.

Innsendt modell

Bivirkningskostnader er ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Da studien er utført uten kontrollarm, er det ikke mulig å vurdere bivirkningsprofilen til albutrepenonakog alfa på likt grunnlag med konvensjonelle FIX- produkter. Legemiddelverket mener imidlertid at studien 3001 har vist at albutrepenonakog alfa tolereres godt mht. inhibitordannelse. Legemiddelverket anser studiedesignet som relevant på bakgrunn av sykdommens sjeldenhet, samt etiske problemstillinger knyttet til bruk av placebo i denne pasientgruppen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Firmaet har levert en kostnadsminimeringsanalyse der albutrepenonakog alfa sammenlignes med rekombinant faktor IX (rFIX). I modellen er det lagt til grunn forbruk fra den kliniske registreringsstudien.

Andre kostnader enn legemiddelkostnader er ikke inkludert i analysen.

For å kunne bruke en kostnadsminimeringsanalyse er må bivirkninger og effekt for det nye legemiddelet være minst like bra som dagens standardbehandling. Legemiddelverket mener, basert på virkningsmekanismen og tilgjengelige kliniske data at dette vilkåret er oppfylt for albutrepenonakog alfa, sammenlignet med konvensjonell rFIX.

I preparatmtalen til BeneFix er forbruket av rFIX omtrent 40 IE to ganger per uke, mens det i preparatmtalen til Idelvion legges til grunn en dosering på 35-50 IE én gang i uken (alternativt 100 IE hver 10. dag). Et nytt faktor IX (Rixubis) hadde i sin pivotale studie en gjennomsnittsdose på 50 IE/kg to ganger i uken og Legemiddelverket mener dette representerer et mer troverdig forbruk.

Legemiddelverket legger på bakgrunn av dette til grunn at gjennomsnittlig ukentlig forbruk av albutrepenonakog alfa på omtrent 40 IE/kg, mens ukentlig forbruket av konvensjonell rFIX ligger på omtrent 100 IE/kg.

4.1 LIS-ANBUD

Legemiddelverket konkluderer på bakgrunn av overstående vurdering, der effekt og bivirkningsprofil av albutrepenonakog alfa anses å være omtrent lik andre faktor IX preparater, med at albutrepenonakog alfa kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor IX-preparater. Forbruket av albutrepenonakog alfa antas å være 40 % av konvensjonelle faktor IX-preparater, slik en 2,5 ganger så høy pris per IE vil gi lik pris per pasient som behandles.

Det pågår for tiden et LIS-anbud hvor et tilbud hvor Idelvion er inkludert.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Det antas at albutrepenonakog alfa ikke vil utvide bruken av faktor IX-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av albutrepenonakog alfa vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

6 KONKLUSJON

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Hemofili B er en middels alvorlig sykdom med dagens standardbehandling. Akutte blødninger kan gi alvorlige skader, og i verste fall være dødelig, hos denne pasientgruppen. Leddskader som følge av gjentatte blødninger er en invalidiserende komplikasjon, som kan forebygges med adekvat behandling.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt 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 lik mellom albutrepenonacog alfa og konvensjonelle faktor IX-konsentrater.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*
Etter en helhetsvurdering mener Legemiddelverket at forbruket av albutrepenonacog alfa mest sannsynlig vil være omtrent 40 % av konvensjonelle faktor IX-konsentrater. Dersom prisen er mindre enn dobbelt så høy som konvensjonelle faktor IX-preparater vil derfor albutrepenonacog alfa gi en lavere kostnad per pasient per år.

Legemiddelverket anbefaler at albutrepenonacog alfa går inn gjeldende LIS-anbud, og at prisen beregnes ut fra en antakelse om at pasientene bruker 40 % av faktormengden som brukes for konvensjonell faktor IX.

Statens legemiddelverk, 27-10-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Lilly Shi
Rita Hvalbye

REFERANSER

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public Idelvion. 2016.
2. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Idelvion. 2016.
3. Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2012;38(7):727-34.
4. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic Hemophilia Guidelines.
5. SL. Hurtig metodevurdering: Elocta 2016. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%C3%B8konomiske%20rapporter/E/Elocta_hemofiliA_2016.pdf.
6. F. A. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis: University of Oslo; 2012.
7. 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.
8. Norsk Legemiddelhandbok. Schizofreni 2015. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/8421/?ids=8422#i8422>.
9. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. Blood. 2016;127(14):1761-9.
10. Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, et al. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. Thrombosis and haemostasis. 2016(2016-09-01 00:00:00).

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

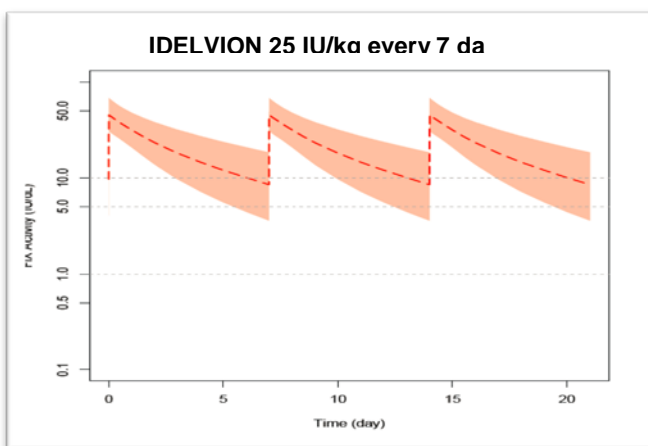
Kommentarer av CSL Behring till "Hurtig metodevurdering Idelvion"

CSL Behring anser att Statens legemiddelverk har lyckats beskriva förhållanden och nuvarande behandling för hemofili B-patienter i Norge samt studier och egenskaper hos Idelvion på ett korrekt och adekvat sätt. CSL Behring har dock ett tillägg till den ekonomiska analysen.

Statens legemiddelverk har räknat fram en faktor på 2,5 mellan dosering av Benefix och Idelvion, baserat på doseringen 100 IE/vecka för Benefix och 40 IE/vecka för Idelvion. CSL Behring vill poängtera att doseringen av Idelvion sannolikt kan bli lägre för att uppnå likvärdig effekt som Benefix.

Idelvion har betydligt bättre farmakokinetiska egenskaper än Benefix. I fas-3 studien för Idelvion uppnåddes vid regelbunden dosering med mediandosen 40 IE/kg per vecka ett lägsta värde ("trough level") av FIX på 20%. Vid dosering var 14:e dag med mediandosen 75 IE/kg var värdet 12%. För att uppnå motsvarande eller högre värden som Benefix uppnår och som representerar nuvarande klinisk praxis, kan doseringen av Idelvion sänkas, sannolikt även till nivåer under gällande EU SPC (se figur 1 med data presenterade vid EAHAD-mötet 2017 i Malmö). Det bör noteras att FDA har uppmärksammat detta och gällande SPC i USA för Idelvion har lägre dosering:

"Patients ≥ 12 years of age: 25-40 IU/kg body weight every 7 days. Patients who are well-controlled on this regimen may be switched to a 14-day interval at 50-75 IU/kg body weight."



Figur 1. Populationsfarmakokinetisk simulering inkluderande både vuxna och barn. Streckad linje motsvarar median och skuggat område 5-95% prediktionsintervall. Data presenterade vid EAHAD 2016 i Malmö.

I den pågående förlängningsstudien av Idelvion finns data, som presenterades vid WFH-mötet i Orlando 2016, som anger att en betydande del av patienterna kan behandlas med förlängt intervall, vilket leder till lägre veckodosering (75 IE/kg var 14:e dag = 37,5 IE/kg och vecka). En del patienter har till och med dosering en gång var 21:e dag med 100 IE/kg (motsvarar 33 IE/kg/vecka).

Tabell 1. Interimsdata från pågående Idelvion förlängningsstudien. Behandlingsintervall med korresponderande årlig spontan blödningsfrekvens (AsBR). Data från vuxna och ungdomar, ålder >12 år. WFH 2016 i Orlando.

AsBR, previous study (3001)	7-day regimen (N=40)	10-day regimen (N=7)	14-day regimen (N=21)	21-day regimen (N=0)
Median (IQR)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 1.0)	
Estimated mean AsBR (95% CI) [†]	0.65 (0.37–1.13)	0.56 (0.27–1.17)	0.83 (0.38–1.77)	
Duration, median (days)	269	240	386	
AsBR, extension study (3003) (12-65 years. n=59)	7-day regimen (N=19)	10-day regimen (N=14)	14-day regimen (N=39)	21-day regimen (N=10)
Median (IQR)	0.85 (0, 2.9)	0 (0, 0.5)	0 (0, 1.2)	0 (0, 0)
Estimated mean AsBR (95% CI) [†]	1.91 (1.09–3.36)	0.31 (0.14–0.70)	0.88 (0.47–1.65)	0.45 (0.07–2.98)
Duration, median (days)	309	650	491	442

Tabell 2. Interimsdata från pågående Idelvion förlängningsstudien. Behandlingsintervall med korresponderande årlig spontan blödningsfrekvens (AsBR). Data från barn. 3002 är pediatrik fas 3-studie, 3003 är förlängningsstudien. WFH 2016 i Orlando.

AsBR, previous study (3002)	7-day regimen (N=27)	10-day regimen (N=0)	14-day regimen (N=0)
Median (IQR)	0.00 (0.00, 0.91)		
Estimated mean AsBR (95% CI) [†]	0.56 (0.32–1.00)		
Duration, median (days)	382		
AsBR, extension study (3003) <12 years, n=24	7-day regimen (N=20)	10-day regimen (N=6)	14-day regimen (N=8)
Median (IQR)	0.00 (0.00, 0.56)	0.00 (0.00, 3.06)	1.16 (0.00, 2.63)
Estimated mean AsBR (95% CI) [†]	0.70 (0.30–1.60)	2.12 (0.56–8.02)	1.19 (0.56–2.54)
Duration, median (days)	415	501	483

CSL Behring menar att Statens legemiddelverks slutsats om en faktor 2,5 som omräkning för pris/enhet är svårvärderad eftersom en eventuell faktor varierar betydligt med dosering. Vid dosering var 14:e dag blir faktorn $100/37,5=2,7$, vid 21 dagar $100/33=3$ och vid lägsta dos enligt EU SPC $100/35=2,9$, samt vid lägsta dos enligt USA SPC $100/25=4$.

Därför föreslår CSL Behring att Statens legemiddelverk avstår från att ange en specifik faktor utan istället rekommenderar att hänsyn tas till den sammanlagda kostnaden per vecka (månad eller år). Eftersom data för Idelvion visar på betydligt bättre farmakokinetiska värden än befintlig behandling kommer den totala kostnaden då kunna sänkas ytterligare. Detta kan ske om till exempel Statens legemiddelverk rekommenderar att man i klinisk praxis inleder med lägsta dos enligt EU SPC och därefter justerar dosen efter mätning av FIX-aktiviteten med mål att bibehålla likvärdig FIX-aktivitet som vid nuvarande klinisk rutin (FIX >1%).