

Hurtig metodevurdering

Eftrenonacog 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.

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

Alprolix 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 100 pasienter er aktuelle for behandling med hemofili B hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Alprolix virker ved å erstatte manglende koagulasjonsfaktor IX hos pasienter med alvorlig hemofili B. Studiene viser tilsvarende effekt på forebygging av blødninger som dagens standardbehandling med konvensjonell faktor IX, med færre injeksjoner per uke.

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 og en noe redusert livskvalitet. Med dagens standardbehandling anser vi derfor hemofili B som en moderat alvorlig sykdom.

Kostnadseffektivitet

Produsenten har levert en forenklet kostnadsminimeringsanalyse hvor Alprolix sammenlignes med dagens standardbehandling. Det antas at effekten av Alprolix er minst like god som dagens standardbehandling, og at behandling med Alprolix 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 Alprolix. Hvor mye forbruket reduseres er vanskelig å si eksakt, men Legemiddelverket mener at en reduksjon i forbruk på 50 % er sannsynlig.

Det pågår for tiden et LIS-anbud for bløderpreparater. Legemiddelverket konkluderer med at Alprolix 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 50 % av konvensjonelle faktor IX-preparater..

Det antas at Alprolix ikke vil utvide bruken av faktor IX-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av Alprolix 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	9
2 KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.1 INNSENDT DOKUMENTASJON.....	11
INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	12
3 PICO.....	15
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	15
3.2 INTERVENSJON- BEHANDLING MED EFTRENONACOG ALFA.....	17
3.3 KOMPARATOR.....	18
3.4 UTFALLSMÅL.....	20
4 ØKONOMISK ANALYSE	24
4.1 KOSTNADMINIMERINGSANALYSE	24
4.2 LIS-ANBUD	24
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	25
6 KONKLUSJON.....	26
REFERANSER.....	27
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	28

LOGG

Bestilling:	ID2016_034 Eftrenonacog alfa (Alprolix) til behandling av hemofili B
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Swedish Orphan Biovitrum
Preparat:	Alprolix
Virkestoff:	Eftrenonacog alfa
Indikasjon:	Hemofili B
ATC-nr:	B02BD04

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18-02-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-05-2016
Klinikere kontaktet for første gang	05-09-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-09-2016
Saksbehandlingstid:	167 dager
Rapport ferdigstilt:	27-10-2016
Saksutredere:	Bjørn Oddvar Strøm Lilly Shi
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 overførbarehet 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

EMA – European Medicines Agency

Fc – Fragment crysallizable

FIX – faktor IX

IE – internasjonale enheter

LIS – legemiddelinnkjøpssamarbeid for sykehus

PICO – Pasienter, intervensjon, komparator, utfall

QALE – quality adjusted life expectancy

QALY – quality adjusted life year

1 BAKGRUNN

1.1 HEMOFILI B

Hemofili B er 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, og utgjør omtrent 25 % av alle tilfellene. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødning og hjerneblødninger. Ved mildere former for hemofili B 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 har variant B. Dette tilsvarer en global prevalens på 1 per 30 000 menn (1). I Norge er det registrert 104 tilfeller med hemofili B(2).

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 Elocta rapporten hvor absolutt prognosetap ble beregnet til 3,3 år og det relative prognosetapet var 5 % (REF). Dette tyder på at hemofili B, med dagens standardbehandling, er en middels alvorlig sykdom.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se(3).

Hemofili B tilfredsstillter prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet

1.3 BEHANDLING

Behandling med eftrenonacog alfa

Indikasjon

Eftrenonacog alfa er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B i alle aldersgrupper.

Virkningsmekanisme

Eftrenonacog alfa er rekombinant fusjonsprotein mellom human koagulasjonsfaktor IX og Fc-domenet, som er den konstante delen av humant Immunoglobulin G1. Eftrenonacog alfa virker ved å tilføre kroppen den manglende faktor IX, og på den måten normalisere koaguleringsprosessen.

Dosering

Eftrenonacog alfa doseres etter pasientens kroppsvekt.

Ved langvarig profylakse er den anbefalte startsdosen 50 IE/kg kroppsvekt 1 gang per uke, eller 100 IE/kg hver 10. dag. Den endelige dosen og doseringsintervall bestemmes ut i fra den individuelle responsen.

Hos yngre pasienter (under 12 år) kan kortere doseringsintervall eller høyere doser være nødvendig. Anbefalt startsdose er 50-60 IE/kg hver 7 dag. Det anbefales at faktor IX-nivåene i blodet måles, og at dosen justeres basert på dette.

Ved behandling av 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.

Bivirkninger

En alvorlig komplikasjon ved faktorbehandlingen er kroppens utvikling av nøytraliserende antistoffer, såkalte inhibitorer, mot eksogen tilført faktor IX (FIX). Det anbefales at pasienter etter gjentatte behandling overvåkes for dette. Forekomst av inhibitordannelse er mye lavere hos hemofili B pasienter (3%)(4).

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/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.

Flertallet av pasientene behandles med plasmaderiverte faktorer som erstatningsbehandling, selv om rekombinant faktor IX-preparater finnes(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 %)

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 kan 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(2). Klinikerne 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

2.1 INNSENDT DOKUMENTASJON

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt i forbindelse med godkjenning av eftrenonakog alfa er basert på tre multisenter studie med mannlige pasienter i alle aldre med alvorlig hemofili.

Tabell 1. Oversikt over innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
B-LONG	(5)	Tidligere behandlede pasienter over 12 år med alvorlig hemofili B	Eftrenonakog alfa gitt ukentlig og opptil annen hver uke	Ingen
Kids B-LONG	(6)	Tidligere behandlede pasienter under 12 år med alvorlig hemofili B	Eftrenonakog alfa gitt etter individuelt doseringsregime	Ingen
B-YOND	(6) (7)	Pasienter som tidligere har vært inkludert i B-LONG eller Kids B-LONG	Eftrenonakog alfa gitt etter individuelt doseringsregime	Ingen

Beskrivelse av primærstudiene

Legemiddelverket har identifisert to av studiene, B-LONG og Kids B-LONG, som relevante for metodevurderingen. Effektdata fra B-LONG studien inngår i den helseøkonomiske analysen.

	B-LONG	Kids B-LONG
Design	Åpen, multisenter, ikke-randomisert fase III studie uten kontrollarm	Åpen, multisenter, ikke-randomisert fase III studie uten kontrollarm
Pasientpopulasjon	<ul style="list-style-type: none"> Tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili B Kun menn Over 12 år Uten tidligere utvikling av inhibitorer, hypersensitivitet mot faktor IX eller immunoglobulin, eller andre koagulasjonsfaktorforstyrrelser 	<ul style="list-style-type: none"> Tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili B Kun gutter Under 12 år Uten tidligere utvikling av inhibitorer, hypersensitivitet mot faktor IX eller immunoglobulin, eller andre koagulasjonsfaktorforstyrrelser
Intervensjon	Eftrenonakog alfa gitt enten: <ul style="list-style-type: none"> ukentlig (n=63) som individuelt doseringsregime (n=29) ved behov (n=27) kirurgi (n=12) 	Eftrenonakog alfa gitt ukentlig, maks to behandlinger per uke (n=30)
Komparator	Ingen	Ingen
Primære utfallsmål	Årlige blødningsrate Utvikling av inhibitorer	Årlige blødningsrate Utvikling av inhibitorer
Sekundære utfallsmål	Forbruk av faktor IX, farmakokinetikk, dose benyttet for å stanse blødning	Forbruk av faktor IX, blødningsrate, dose benyttet for å stanse blødning
Resultater		
Primært utfallsmål	Reduksjon på 83 % i blødningsrate sammenlignet med behandling ved behov (2,95 mot 17,69 gjennomsnittlige blødninger/år) Ingen pasienter utviklet inhibitor	Ingen pasienter utviklet inhibitor Gjennomsnittlig ukentlig forbruk av faktor IX var 61,55 IE/kg(37,1IE/kg- 142,7 IE/kg)
Sekundære utfallsmål	Gjennomsnittlig ukentlig forbruk av faktor IX var 45,17 IE/kg(25IE/kg- 74,3 IE/kg)	Gjennomsnittlig årlig blødningsrate var 1,97 blødninger/år (median). Trend i retning av redusert forbruk sammenlignet med før studiestart

Pågående studier

PUPS B-LONG: et fase III studie med hensikt om å vurdere effekt og sikkerhet hos tidligere ubehandlede pasienter.

B-YOND: en forlengelse av B-LONG, Kids B-LONG og PUPS B-LONG studiene, hvor pasientene blir fulgt videre for å samle inn langtidsdata for sikkerhet og effekt.

Indirekte sammenlikninger

For å belyse forskjell i forbruk har søkeren sendt inn en ujustert, indirekte sammenlikning av eftrenonakog alfa og konvensjonelle FIX preparater. Sammenlikningen bygger på resultat fra B-LONG studien (arm 1 for profylaktisk behandling), og fem publiserte kliniske studier av rekombinant FIX preparater (4 av Benefix, 1 for Rixubis). Produsent har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkerresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Etter Legemiddelverkets anbefalinger bør indirekte sammenligninger alltid justeres slik at de kan vurderes via et felles grunnlag. Avvik fra dette ble begrunnet av produsenten med at studiene er tilstrekkelig like med hensyn til pasientgrunnlaget (tidligere behandlede pasienter, voksne og ungdom over 12 år med alvorlig hemofili ≤ 2%), intervensjon (profylaktisk behandling) og effektmål (blødningsfrekvensen, forbruk). Sammenligningene fant et betydelig lavere ukentlig forbruk og lavere injeksjonsfrekvens til favør av eftrenonakog alfa. Resultater fra denne sammenligningen inngår også i den helseøkonomiske analysen.

Tabell 1 Oversikt over de innkluderte studiene

rFIX produkt	Referens	Profylaktisk behandlingsregimen	Antal pasienter	Genomsnittlig alder, år	Genomsnittlig tid i studien, veckor
Alprolix	Powell et al., 2013 [3]	En gang i veckan; 50 IE/kg	61	28	48,4
BeneFIX	Roth et al., 2001 [103]	2-3 gånger i veckan; 40,3 IE/kg	19	23	NR
BeneFIX	Lambert et al., 2007 [62]	1 till >3 gånger i veckan; 51,7 IE/kg	17	28,3	25,6
BeneFIX	Valentino et al., 2014 * [105]	En gang i veckan; 100 IE/kg Två gånger i veckan; 50 IE/kg	44	27,7	16
BeneFIX	Kavakli et al., 2014 [104]	En gang i veckan; 100 IE/kg	25	31,3	NR
Rixubis	Windygga et al., 2014 [106]	Två gånger i veckan; 50 IE/kg	56	34,5	24,8

*Endast föreskriven dos redovisas, och inte faktiskt administrerad dos

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

De to innsendte primærstudiene (B-LONG og Kids B-LONG) er åpne, ikke randomiserte og uten kontrollarmer. Studiedesignet er i tråd med Europeiske legemiddelmyndigheters anbefalinger i retningslinje for klinisk utprøving av legemidler til behandling av hemofili. Det utelukker likevel ikke konfunderende faktorer som medfølger når studien ikke er randomisert eller kontrollert. I B-LONG studien er det for eksempel vist at deltakere som før studien fikk behandling ved behov og hadde en høyere årlig blødningsrate bevisst foretrakk profylaksebehandlingene (arm 1 og 2) fremfor behandling ved

behov (arm 3). Ellers er det brukt relevante, anerkjente utfallsmål i studien. Det er samsvar i pasientpopulasjon og intervensjon i studien, og antatt aktuelle pasienter, dosering og behandlingsvarighet i norsk praksis (se Kap 3), således vurderes studieresultatene å være overførbare til norske forhold.

Kun to studier fra den indirekte sammenligningen har rapportert inn faktisk brukte doser. Det fremkommer ikke tydelig om doseringen fra resten av studiene var basert på foreskrevet eller faktiske doser. Legemiddelverket mener derfor at den innsendte indirekte sammenligning ikke kan brukes til å vurdere forskjellene i forbruk mellom ulike faktorkonsentrater.

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 (2).

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

Effektdokumentasjonen er hentet fra B-LONG studien. Tabell 3 gir en oppsummering av pasientkarakteristika for pasienter i studien.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 3. Pasientkarakteristika B-LONG studien

Characteristic	Group 1: Weekly Prophylaxis (N=63)	Group 2: Interval-Adjusted Prophylaxis (N=29)	Group 3: Episodic Treatment (N=27)	Total (N=119)‡
Age — yr				
Median	28	33	36	30
Range	12–71	12–62	14–64	12–71
Weight — kg				
Median	70.2	76.0	65.0	72.0
Range	45.2–186.7	50.0–128.0	45.0–91.7	45.0–186.7
Race or ethnic group — no. (%)				
White	41 (65.1)	18 (62.1)	11 (40.7)	70 (58.8)
Black	7 (11.1)	2 (6.9)	1 (3.7)	10 (8.4)
Asian	7 (11.1)	7 (24.1)	14 (51.9)	28 (23.5)
Other‡	8 (12.7)	2 (6.9)	1 (3.7)	11 (9.2)
Geographic location — no. (%)				
Europe	21 (33.3)	12 (41.4)	2 (7.4)	35 (29.4)
North America	18 (28.6)	7 (24.1)	11 (40.7)	36 (30.3)
Other§	24 (38.1)	10 (34.5)	14 (51.9)	48 (40.3)
Factor IX level — no. (%)				
<1 IU/dl	50 (79.4)	22 (75.9)	26 (96.3)	98 (82.4)
1–2 IU/dl	13 (20.6)	7 (24.1)	1 (3.7)	21 (17.6)
Prestudy factor IX therapy — no. (%)¶				
Prophylaxis	33 (53.2)	15 (51.7)	0	48 (40.7)
Episodic treatment	29 (46.8)	14 (48.3)	27 (100.0)	70 (59.3)
Estimated no. of bleeding episodes in prior 12 mo				
Overall				
Median	10.5	10.0	18.0	12.0
Range	0–70	0–100	5–50	0–100
With prior prophylaxis				
Median	2.5	2.0	NA	2.0
Range	0–21	0–7	NA	0–21
With prior episodic treatment	23.0 (6–70)	25.0 (10–100)	18.0 (5–50)	22.0 (5–100)
≥1 Target joint — no. (%)	36 (57.1)	8 (27.6)	14 (51.9)	58 (48.7)
HIV-positive — no. (%)	5 (7.9)	1 (3.4)	2 (7.4)	8 (6.7)
HCV-positive — no. (%)	38 (60.3)	15 (51.7)	14 (51.9)	67 (56.3)

* HCV denotes hepatitis C virus, HIV human immunodeficiency virus, and NA not applicable.

† The four participants who were enrolled only in the perioperative surgery group are not included.

‡ Other races and ethnic groups include Native American or Alaska Native, Hispanic, and mixed races (e.g., white and Asian or white and black).

§ Other locations included Australia, Brazil, China, India, Japan, and South Africa.

¶ The prestudy regimen was unknown for one participant in group 1; percentages were calculated on the basis of participants for whom data were complete.

Populasjonen i innsendt helseøkonomisk analysen

Pasientpopulasjonen i B-LONG og Kids B-LONG studiene er brukt i den helseøkonomiske analysen.

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 EFTRENONACOG ALFA

Norsk klinisk praksis

Det regnes med at Alprolix vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale vedrørende dosering. Ved langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter med alvorlig hemofili B er startsdosen 50 IE/kg en gang ukentlig, eller 100 IE/kg en gang hver 10. dag. Både dose og doseringsintervall kan justeres for individuell tilpasning. Det kan det være nødvendig med høyere doser til barn under 12 år, og anbefalt startsdose er 50-60 IE/kg en gang ukentlig. Det anbefales at faktor IX-nivåene i blodet måles, og at dosen justeres basert på dette.

Ved behandling av 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

Doseringen som benyttes i B-LONG studien er i henhold til godkjent dosering for eftrenonakog alfa i preparatomtalen. Dosen ble justert etter behandlingsmål på et minimums FIX aktivitetsmål før neste dosering på 1-3 % av normalverdi, samt den kliniske responsen. Studiens varighet på ett år har foreløpig ikke vist dannelse av inhibitorer. Langtidsdata på sikkerhet og effekt savnes da behandling som anses som livslang. Forhåpentligvis vil data fra den fortsatt pågående oppfølgingsstudien B-YOND kunne gi mer svar på dette.

Helseøkonomisk modell

Doseringen i den helseøkonomiske modellen er basert på faktisk dosering i studien B-LONG. I studien var mediandosen 45 IE/kg (25 – 74,3 IE/kg). 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.

Legemiddelverkets vurdering

Den kliniske studien B-LONG viser at forbruk av eftrenonakog alfa er en sensitiv parameter i kostnadsvurderingen. Dette skyldes et individtilpasset doseregime basert på klinisk respons/effekt, med farmakokinetisk måling som veiledende. Den usikre forbruksanslaget vil også eksistere i klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer at bruken av eftrenonakog alfa i den kliniske studien og helseøkonomisk modell gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis. Legemiddelverket mener at det er rimelig å legge faktisk observert dosering i B-LONG 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(2). 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 fortrekke 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.

Innsendt 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.

Det ble gjort farmakokinetiske sammenligning av eftrepenakog alfa og rekombinant FIX (Benefix) i B-LONG studien. Målinger av FIX aktivitet etter en engangsdose på 50 IE/kg av faktor konsentratene ble registrert. Forsøket ble gjentatt etter 26 uker, denne gangen kun med eftrepenakog alfa.

Innsendt helseøkonomisk modell

Produsenten har levert inn en kostnad minimeringsanalyse basert på resultatgrunnlaget til den indirekte sammenligningen, beskrevet i avsnitt 2.1.3. I analysen sammenlignes forbruket av eftrenonakog alfa med komparatorene Benefix og Octanine (plasmaderivert FIX) ved profylaktisk og ved behov behandling. Forbruket av Benefix er beregnet ut i fra doseringen i de utvalgte Benefix studiene, se tabell 4-. Dosering til Octanine er hentet fra godkjent preparatomtale.

Tabell 2 Dosering av Alprolix, BeneFIX og Octanine til profylaktisk behandling for voksne og ungdom over 12 år

Produkt	Median		Mean		Referens
	Dos per vecka (IE/kg)	Dos per år (IE)	Dos per vecka (IE/kg)	Dos per år (IE)	
Alprolix	45,17	177 004	46,26 ¹	181 275	Powell et al., 2013 [3] B-LONG CSR, tabell 64 [84]
BeneFIX, 100 IU/kg/vecka*1	NR	NR	NR	NR	Valentino et al., 2014 [105]
BeneFIX, 50 IU/kg/vecka*2	NR	NR	NR	NR	Valentino et al. 2014 [105]
BeneFIX	NR	NR	100,75 ²	394 800	Roth et al., 2001 [103]
BeneFIX	97	380 105	95,6	374 619	Kavakli et al., 2016 [113]
BeneFIX	111 ³	434 966	129,68 ⁴	508 165	Lambert et al., 2007 [62]
Octanine	60 ⁵	235 117	60 ⁵	235 117	Octanine SPC [112]

¹ CSR, tabell 64;

² Mean dos/inj: 40,3; antal inj/v: 2-3; $40,3 \cdot 2,5 = 100,75$

³ Mean dos/inj: 51,7; antal inj/v: 2,147; $51,7 \cdot 2,147 = 111$

⁴ Mean dos/inj: 60,4; mean antal inj/v: 2,147 ($10/17 \cdot 2 + 3/17 \cdot 1 + 1/17 \cdot 2,5 + 1/17 \cdot 3 + 2/17 \cdot 4$); $60,4 \cdot 2,147 = 129,6$

⁵ Rekommenderad dos enligt SPC: 20-40 IE/kg var 3-4 dag. Genomsnittsdos: 30 IE/kg två gånger i veckan

Tabell 3 Dosering og kostnad for behandling av ett blødningstilfelle hos voksne og ungdom

	Dos/blødning (IE/kg)		Kostnad/blødning (NOK)		Referens
	Mean	Median	Mean	Median	
Alprolix	53,50	46,99			Powell et al. 2013 [3] B-LONG CSR, tabell 26 [84]
BeneFIX, 100 IU/kg/vecka*1	NR	NR	NR	NR	Valentino et al. 2014 [105]
BeneFIX, 50 IU/kg/vecka*2	NR	NR	NR	NR	Valentino et al. 2012 [105]
BeneFIX	NR	64,2 ¹	NR	27 392	Roth et al., 2001 [103]
BeneFIX	NR	NR	NR	NR	Kavakli et al. 2014 [104]
BeneFIX	NR	113,6 ²	NR	48 468	Lambert et al. 2007 [62]
Octanine	64,2 ³	64,2 ³	20 193	20 193	Octanine SPC [112]

¹ Mean dos/inj: 42,8 IE/kg; antal inj/blødning: 1,5; $42,8 \cdot 1,5 = 64,2$

² Mean dos/inj: 87,4 IE/kg; antal inj/blødning: 1,3; $87,4 \cdot 1,3 = 113,6$

³ Rekommenderad dos i SPC samma som för BeneFIX, har därför antagit samma dos som för BeneFIX i Roth et al. 2001

Det er også levert en kostnad minimeringsanalyse for barn under 12 år. Denne analysen er basert på en indirekte sammenligning av studien Kids B-LONG og en studie med Benefix. Den indirekte sammenligningen er ujustert for ulikheter i baseline pasientkarakteristika, og er dermed ikke i tråd med Legemiddelverkets anbefalinger for indirekte sammenligninger.

Legemiddelverkets vurdering

Dersom efrepentakog 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 rekombinant faktor IX preparat på det norske marked per i dag. Legemiddelverket mener at det også er sannsynlig at eftrenonakog alfa vil ta markedandeler fra plasmaderiverte FIX konsentrater på sikt.

Legemiddelverket velger, som nevnt over, å se bort fra den ujusterte, indirekte sammenligningen, og mener at det er mer hensiktsmessig og benytte anbefalt dosering fra preparatomtalen til BeneFIX. Doseringen i godkjent preparatomtale er noe høyere enn i klinisk praksis, men Legemiddelverket mener at dette trolig også vil gjelde for eftrenonakog alfa, slik det relative forholdet mellom forbruket til disse produktene vil være det samme.

3.4 UTFALLSMÅL

Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Klinisk effekt av eftrenonakog alfa har blitt vurdert i studien B-LONG i form av årlige blødningsrate (primær utfallsmål), forbruk og farmakokinetikk (sekundær utfallsmål).

Tabell 4 Årlige blødningsrate i respektive gruppene: ukenlig profylakse, intervaljustert profylakse og ved behov behandling

End Point	Group 1: Weekly Prophylaxis (N=61)	Group 2: Interval-Adjusted Prophylaxis (N=26)	Group 3: Episodic Treatment (N=27)
Annualized bleeding rate (95% CI)*	3.12 (2.46–3.95)	2.40 (1.67–3.47)	18.67 (14.01–24.89)
Reduction in annualized bleeding rate vs. group 3 — %*	83 (<0.001)	87 (<0.001)	
Annualized bleeding rate			
Overall	3.0 (1.0–4.4)	1.4 (0.0–3.4)	17.7 (10.8–23.2)
Spontaneous	1.0 (0.0–2.2)	0.9 (0.0–2.3)	11.8 (2.6–19.8)
Traumatic	1.0 (0.0–2.1)	0.0 (0.0–0.8)	2.2 (0.0–6.8)
Joint	1.1 (0.0–4.0)	0.4 (0.0–3.2)	13.6 (6.1–21.6)
Spontaneous	1.0 (0.0–2.1)	0.0 (0.0–1.7)	5.1 (2.6–17.3)
Traumatic	0.0 (0.0–1.1)	0	1.3 (0.0–3.6)
Muscle	0.0 (0.0–1.0)	0	4.0 (1.0–6.8)
Spontaneous	0	0	1.0 (0.0–3.6)
Traumatic	0	0	1.1 (0.0–2.7)
Baseline trough level of factor IX†			
<1 IU/dl			
Median	2.6	1.1	18.5
Interquartile range	1.0–4.1	0.0–2.9	13.2–23.2
1–2 IU/dl			
Median	4.5	3.4	7.7
Interquartile range	0.0–6.4	0.0–5.7	7.7–7.7

Tabell 5 Forbruk av eftrenonakog alfa i de tre behandlingsgruppene

End Point	Group 1: Weekly Prophylaxis (N=61)	Group 2: Interval-Adjusted Prophylaxis (N=26)	Group 3: Episodic Treatment (N=27)
Dose for weekly prophylaxis — IU/kg \ddagger			
Overall			
Median	45.2		
Range	25.0–74.3		
Last 6 mo in study			
Median	40.7		
Range	21.3–82.7		
Last 3 mo in study			
Median	40.5		
Range	16.7–87.6		
Interval for interval-adjusted prophylaxis — no. of days \ddagger			
Overall			
Median		12.5	
Range		7.8–15.9	
Last 6 mo in study			
Median		13.8	
Range		7.8–19.1	
Last 3 mo in study			
Median		14.0	
Range		7.7–20.8	

Legemiddelverket vurdering

Legemiddelverket vurderer at det ikke er forskjeller av betydning i blødningsrate for de ulike faktorkoncentratene dersom de gis i tilsvarende doser.

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 mild eller moderat alvorlige. Men siden studien manglet en kontrollarm, er det vanskelig å vurdere årsakssammenheng til bivirkningene.

Legemiddelverkets vurdering

Da studien er utført uten kontrollarm, er det ikke mulig å vurdere bivirkningsprofilen til eftrenonakog alfa på likt grunnlag med konvensjonelle FIX- produkter. Legemiddelverket mener imidlertid at B-LONG studien har vist at eftrenonacog alfa tolereres godt med tanke på inhibitordannelse.

4 ØKONOMISK ANALYSE

4.1 KOSTNADMINIMERINGSANALYSE

Firmaet har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse der eftrenonakog alfa sammenlignes med konvesjonelt faktor IX konsentrat. I modellen er det lagt til grunn forbruk fra den indirekte sammenligningen.

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 eftrenonakog alfa, sammenlignet med konvensjonell rFIX.

Som nevnt over mener Legemiddelverket at den indirekte sammenligningen ikke er egnet til å vurdere forbruk av de ulike produktene, og analysen blir derfor basert på forbruket i godkjent preparatomtale. I preparatomtalen til BeneFix er forbruket av rFIX omtrent 40 IE to ganger per uke, mens det i preparatomtalen til Alprolix legges til grunn en dosering på 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 eftrenonakog alfa på omtrent 50 IE/kg, mens ukentlig forbruket av konvensjonell rFIX ligger på omtrent 100 IE/kg.

4.2 LIS-ANBUD

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

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

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Det antas at eftrenonakog alfa ikke vil utvide bruken av faktor IX-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av eftrenonakog 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, men siden studien mangler kontrollarm er det vanskelig å si noe om forbruket mellom ulike faktorkonsentrater. Den innsendte indirekte sammenligningen anses ikke å være egnet til å dokumentere dette. Legemiddelverket anser likevel at innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig til å konkludere med at effekt og sikkerhet er lik mellom eftrenonacog alfa og konvensjonelle faktor IX-konsentrater.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*
Etter en helhetsvurdering mener Legemiddelverket at forbruket av eftrenonacog alfa mest sannsynlig vil være omtrent halvparten av konvensjonelle faktor IX-konsentrater. Dersom prisen er mindre enn dobbelt så høy som konvensjonelle faktor IX-preparater vil derfor eftrenonacog alfa gi en lavere kostnad per pasient per år.

Legemiddelverket anbefaler at eftrenonacog alfa går inn gjeldende LIS-anbud, og at prisen beregnes ut fra en antakelse om at pasientene bruker 50 % av faktormengden som brukes for konvensjonell faktor IX.

Statens legemiddelverk, 27-10-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Lilly Shi
Bjørn Oddvar Strøm

REFERANSER

1. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood*. 2012;119(22):5111-7.
2. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic Hemophilia Guidelines.
3. F. A. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis: University of Oslo; 2012.
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. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(24):2313-23.
6. Kulkarni R, Nolan B, Bennett CM, Fischer K, Perry DJ, Barnes C, et al. Clinical Outcomes in Children with Hemophilia B Treated Long Term with rFIXFc: Interim Results of the B-YOND Extension Study. *Blood*. 2015;126(23):1093-.
7. Mahlangu J, Shapiro A, Pasi K, Ragni M, Ozelo M, Oldenburg J, et al., editors. Extended-Interval Prophylaxis with Recombinant Factor IX FC Fusion Protein (rFIXFc) in Adults/Adolescents with Haemophilia B: Interim Results of the B-YOND Extension Study. *HAEMOPHILIA*; 2016: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

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