

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_066

Emicizumab (Hemlibra).
Indikasjon II

Rutineprofylakse ved hemofili A
uten antistoff mot faktor VIII

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

16-08-2019

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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene, vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. 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

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Hemlibra (emicizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet, samt kostnader ved bruk av Hemlibra i henhold til bestilling (ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra). Indikasjon II. Rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon og kostnadsminimeringsanalyse innsendt av Roche.

Bakgrunn

Hemlibra er et legemiddel til behandling av alvorlig hemofili A. Denne metodevurderingen omfatter pasienter uten faktor VIII-inhibitorer. Den generelle kliniske effekten ved behandling av alvorlig hemofili A er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 2-3 nye pasienter er aktuelle for behandling med Hemlibra (nydiagnostiserte) hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av behandling med Hemlibra hos hemofili A pasienter uten faktor VIII-inhibitorer er hovedsakelig dokumentert gjennom studiene HAVEN 3 og NIS BH29768.

Den innsendte dokumentasjonen for å vise relativ effekt mellom profylaktisk faktor VIII (FVIII) og emicizumab anses som hensiktsmessig og tilstrekkelig for en kostnadsminimeringsanalyse.

Alvorlighet og helsetap

Siden Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, er ikke alvorligheten blitt kvantifisert i denne metodevurderingen.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (LIS-AUP u/mva. for FVIII-preparater og maksimal AUP u/mva. for Hemlibra), er merkostnad for Hemlibra sammenlignet med FVIII-preparater:

NOK 442 079 per pasient over 2 år med dagens legemiddelpriser.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Hemlibra ved behandling av alvorlig hemofili A uten inhibitorer vil være i underkant av NOK 10 millioner i det femte budsjettåret. Beregningene gjelder kun for nydiagnostiserte pasienter (barn). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 HEMOFILI A	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A.....	10
1.4.1 <i>Behandling med emicizumab</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	11
1.4.4 <i>Behandling med rFVIII-produkter</i>	11
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
3 PICO.....	16
3.1 PASIENTPOPULASJON	16
3.2 INTERVENSJON	17
3.3 KOMPARATOR	17
3.4 UTFALLSMÅL	18
4 ØKONOMISK ANALYSE	19
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	19
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	21
4.1.2 <i>Kostnader</i>	21
4.2 RESULTATER.....	23
4.2.1 <i>Roche base caseanalyse</i>	23
4.2.2 <i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	23

4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	23
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om merkostnad</i>	24
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	24
6	DISKUSJON OG OPPSUMMERING	26
	REFERANSER.....	29
	APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREGNINGER.....	30
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	30
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	30
	<i>A.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	30

LOGG

Bestilling:	<i>ID2018_066: Emicizumab (Hemlibra). Indikasjon II Rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII</i>	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Roche Norge AS	
Preparat:	Hemlibra	
Virkestoff:	Emicizumab	
Indikasjon:	Rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1%) uten antistoff mot faktor VIII. Kan brukes i alle aldersgrupper.	
ATC-nr:	B02BX06	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		27-08-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		05-02-2019
Klinikere kontaktet for første gang		06-06-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		20-02-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		20-02-2019, 24-05-2019 og 31-05-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		21-02-2019, 24-05-2019, 14-06-2019 og 04-07-2019
Rapport ferdigstilt:		16-08-2019
Saksbehandlingstid:		192 dager hvorav 35 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 157 dager.
Saksutredere:		Leung Ming Yu
Kliniske eksperter:		Heidi Glosli, Oslo Universitetssykehus Pål Andre Holme, Oslo Universitetssykehus
<p>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.</p>		

ORDLISTE

AUP	Apotekenes utsalgspris
MVA	Merverdiavgift
FVIII	Faktor VIII
ITI	Immuntoleranseinduksjonsterapi
BPA	Bypass-behandling
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for emicizumab som rutineprofylakse ved alvorlig hemofili A uten inhibitorer (antistoffer) mot faktor VIII. Legemiddelverket vurderer klinisk effekt og sikkerhet, samt kostnader ved bruk av emicizumab sammenliknet mot dagens standardbehandling, profylaktisk behandling med rekombinant faktor VIII (FVIII). Emicizumab er allerede godkjent til bruk hos hemofili A-pasienter *med* inhibitorer (1). Legemiddelverkets vurdering er basert på innsendt dokumentasjon fra Roche Norge AS (Roche). Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at emicizumab har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn dagens standardbehandling med FVIII.

1.2 HEMOFILI A

Hemofili A er en arvelig sykdom som skyldes en feil i faktor VIII-genet som fører til redusert eller manglende aktivitet av koaguleringsfaktor VIII. FVIII er en komponent i koaguleringskaskaden og er nødvendig for promotering av koagulasjon. Nedsatt evne til koagulasjon fører til økt risiko for alvorlig og livstruende blødning. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, slik at det i all hovedsak er gutter som rammes av sykdommen, mens jenter hovedsakelig blir bærere av tilstanden og kan overføre den videre til sine barn.

Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv FVIII. Pasienter som har mindre enn 1 % av normal FVIII-aktivitet i blodet har hemofili i alvorlig grad. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødninger og hjerneblødninger. Faktoraktivitet mellom 1 og 5 % kalles moderat hemofili, og er faktoraktiviteten mellom 5 og 40 % kalles det mild hemofili. Ved moderat hemofili kan ledd- og muskelblødninger oppstå spontant eller etter mindre traumer, mens det ved hemofili i mild grad sjelden oppstår spontane blødninger, men det er stor risiko for blødning etter skader eller kirurgiske inngrep. Over tid vil gjentatte blødninger kunne gi invalidiserende leddskader hos pasienter uten tilstrekkelig behandling (2-4).

Roche opplyser at det er om lag 330 pasienter med hemofili A i Norge, noe som i tidligere metodevurderinger er bekreftet av norske klinikere. Om lag 80-85 % behandles profylaktisk med FVIII, resten behandles ved behov. Denne metodevurderingen gjelder alvorlig hemofili A. Roche anslår at 189 pasienter har hemofili A av alvorlig grad (<1% FVIII). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår snaut 200 pasienter. Videre anslås det om lag 2-3 nye pasienter hvert år (som akkumuleres som følge av livslang behandling).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Før tilgang på effektiv behandling døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili A 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.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får imidlertid kun betydning dersom Roche dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Roche har i dette tilfellet levert en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at emicizumab har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn dagens standardbehandling. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A

1.4.1 Behandling med emicizumab

- *Indikasjon*

Emicizumab er indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med

- hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) med antistoff mot FVIII
- alvorlig hemofili A (medfødt FVIII-mangel, FVIII < 1 %) uten antistoff mot FVIII.

Emicizumab kan brukes i alle aldersgrupper.

Denne metodevurderingen omhandler kun alvorlig hemofili A uten antistoff.

- *Virkningsmekanisme*

Emicizumab er et humanisert monoklonalt modifisert immunglobulin G4 (IgG4)-antistoff med en bispesifikk antistoffstruktur. Emicizumab binder aktivert faktor IX og faktor X for å gjenopprette funksjonen til manglende FVIII som er nødvendig for effektiv hemostase. Emicizumab har ingen strukturlikhet eller homolog sekvens med FVIII og induserer eller forsterker dermed ikke utviklingen av direkte inhibitorer av FVIII.

- *Dosering*

Profylakse med FVIII kan fortsette de første 7 dagene med emicizumab-behandling.

Anbefalt dose er 3 mg/kg én gang per uke de første 4 ukene (startdose), etterfulgt av vedlikeholdsdose med enten 1,5 mg/kg én gang per uke, 3 mg/kg annenhver uke, eller 6 mg/kg hver fjerde uke. Dosen administreres som en subkutan injeksjon.

For å bedre etterlevelse bør behandlingsregime for vedlikeholdsdose velges basert på legens og pasientens/omsorgspersonens preferanse.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene rapportert i $\geq 10\%$ av pasientene behandlet med minst én dose emicizumab var: reaksjoner på injeksjonsstedet (20 %), artralgi (15 %) og hodepine (14 %). De mest alvorlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med emicizumab var trombotisk mikroangiopati og trombotiske hendelser, inkludert kavernøs sinustrombose og overfladisk venetrombose samtidig med hudnekrose.

For utfyllende informasjon om behandling med emicizumab, henvises det til preparatomtalen (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for alvorlig hemofili A. I norsk klinisk praksis følges de nordiske retningslinjene som beskrevet i *Nordic Hemophilia Guidelines 2015* (2). I følge retningslinjene er profylaktisk behandling med rekombinant faktor VIII (rFVIII) førstevalg ved alvorlig hemofili A. Hensikten med behandlingen er å forhindre blødning, stoppe pågående blødning og om mulig forhindre at gjentatte blødninger fører til kronisk invaliditet. Om lag 80-85 % av pasientene får profylaktisk behandling med rFVIII (3). Nordic Hemophilia Council anbefaler behandling fra 1-årsalderen (2).

Det finnes flere rFVIII-preparater på markedet og disse inngår i anbudet LIS 1712 (blodkoagulasjonsfaktorer). Det er per i dag 10 FVIII-produkter som inngår i LIS 1712. Disse er tidligere blitt ansett som sammenlignbare med hensyn på effekt og sikkerhet av Legemiddelverket og LIS-spesialistgruppe for koagulasjonsfaktorer.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er hele klassen av FVIII-preparater.

1.4.4 Behandling med rFVIII-produkter

- *Indikasjon (for denne metodevurderingen)*
Profylaktisk behandling av blødninger hos voksne, ungdom og barn i alle aldre med hemofili A.
- *Virkningsmekanisme*
Tilførsel av endogent FVIII, som er et protein som er involvert i koagulasjonsprosessen (stopper blødninger).
- *Dosering*
Voksne og ungdom: 20-40 IE/kg, gitt 2-3 ganger/uke. Hos yngre kan det være nødvendig med høyere doser og/eller kortere doseringsintervaller. Injiseres intravenøst over flere minutter. Efmoroktokog alfa har en forlenget halveringstid og anbefalt dosering er 50 IE/kg hver 3.-5. dag.
- *Bivirkninger*
Sammenheng av sikkerhetsprofilen: Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødming, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk i brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med FVIII. Hvis slike inhibitorer dannes, kan tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

For utfyllende informasjon om FVIII-preparatene, henvises det til de respektive preparatmtalene som kan finnes på Legemiddelverkets hjemmesider www.legemiddelverket.no.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Roche har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i en separat rapport. Denne rapporten beskriver kun et oppdatert søk (data t.o.m. 20. mai 2018). Observasjonsstudier ble ekskludert fra litteratursøket. Det ble identifisert 18 nye studier, i tillegg til 6 tidligere identifiserte studier med oppdaterte data. 9 studier der hele studiepopulasjonen var < 12 år ble ekskludert. Roche endte dermed opp med 17 studier av potensiell relevans for denne metodevurderingen. Ingen av studiene og kun én conference abstract inkluderte emicizumab. HAVEN 3 ble publisert etter litteratursøket (30 august 2018), se kapittel 2.1 for nærmere omtale. En relevant subpopulasjon fra HAVEN 3 ble overført fra observasjonsstudien NIS BH29768, og denne er derfor også inkludert i dokumentasjonspakken.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Haven 3 (6)	N=152. Menn >12 år med medfødt alvorlig hemofili A (FVIII < 1%) uten inhibitorer mot FVIII. Tidligere behandlet profylaktisk eller ved behov ved blødninger.	A: n=36. 1.5 mg/kg emicizumab per uke. B: n=35. 3mg/kg emicizumab hver 2. uke. D: n=63. 1.5 mg/kg emicizumab per uke. Tidligere behandlet med FVIII (profylaktisk).	C: n=18. Ingen profylakse.	Blødningsraten for behandlede blødninger over minst 24 uker: A vs. C og B vs. C.	Alle blødningshendelser. Spontane- og leddblødninger. Haem-A-QoL score. D: intraindividuelle sammenligninger av blødningsrater. Sikkerhet.
NIS BH29768 (7)	Analysepopulasjon n=94. Prospektiv, observasjonsstudie. >12 år med alvorlig hemofili A uten inhibitorer mot FVIII, og dokumentert tidligere behandling (ved behov eller profylaktisk) i ≥150 dager før verving til studien.	Lokal behandlingsprotokoll ved hemofili A uten inhibitorer mot FVIII. Ved behov: n=45. Profylaktisk: n=49.	Ikke relevant.	Blødningsrate over tis (24 uker). Antall behandlede og ubehandlede blødninger, årsak, type og lokasjon av blødning.	Koagulasjonsprodukt brukt (type og formål). HRQoL-data. Sikkerhet.

HAVEN 3 var en åpen, randomisert, fase 3-studie. Studien var sponset, utført og analysert av F. Hoffman-La Roche og Chugai Pharmaceutical. Relevant pasientpopulasjon i denne metodevurderingen er subpopulasjonen som tidligere fikk profylaktisk behandling med FVIII i NIS-studien (n=48). Disse pasientene ble rekruttert over til HAVEN 3, og utgjør majoriteten av gruppe D. En intra-individuell analyse av disse pasientene ble gjort for å sammenligne blødningsraten for samme pasient da de mottok profylaktisk FVIII (i NIS-studien) vs. emicizumab (i HAVEN 3). Tabell 2 viser at pasientene som fikk emicizumab hadde en lavere blødningsrate enn da de gikk på FVIII.

Tabell 2 Årlige blødningsrater emicizumab vs. FVIII-preparater (kilde: Mahlangu et al. (6))

Variable	Group D in Current Trial: Emicizumab Prophylaxis (N = 48)	Noninterventional Study: Factor VIII Prophylaxis (N = 48)
Median duration of efficacy period (range) — wk†	33.7 (20.1–48.6)	30.1 (5.0–45.1)
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)‡	1.5 (1.0–2.3)	4.8 (3.2–7.1)
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–2.1)	1.8 (0.0–7.6)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	54 (39–69)	40 (26–55)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	92 (80–98)	73 (58–85)

Studier som pågår

HAVEN 2 er en enarmet og åpen fase III studie som undersøker effekt, sikkerhet og farmakokinetikk i en pediatrik populasjon (< 12 år) med inhibitorer (8). Foreløpige analyser viser at emicizumab er effektiv også hos pasienter < 12 år. Resultater fra denne studien vil være av stor interesse, også for pasienter uten inhibitorer.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt- og sikkerhetsdata for emicizumab hos pediatriske pasienter med alvorlig hemofili A uten inhibitorer er svært begrenset, og særlig for barn i 1-årsalderen, som er relevant populasjon i metodevurderingen. Basert på data fra voksne, og pediatriske pasienter med inhibitorer, har man ekstrapolert effekt- og sikkerhetsdata over til pediatriske pasienter uten inhibitorer. Som følge av lik patofysiologi hos barn og voksne, emicizumabs virkningsmekanisme (uavhengig av inhibitorer) og sammenlignbare resultater mhp. farmakokinetikk, ble dette akseptert av EMA i forbindelse med utstedelsen av MT. Det er imidlertid uheldig at Roche har valgt å ekskludere 9 studier (populasjon < 12 år), da disse kunne bidratt til å ytterligere belyse effekt og sikkerhet i barnepopulasjonen, spesielt for komparatorpopulasjonen. Dette anses allikevel ikke som kritisk i denne kostnadsminimeringsanalysen, da disse studiene primært omfatter FVIII-produkter. Det er i Norge lang klinisk erfaring i bruken av FVIII-produkter hos pediatriske pasienter.

Legemiddelverket mener at resultatene for gruppe D fra HAVEN 3 dokumenterer at emicizumab er sammenlignbar med FVIII-preparater for å kontrollere blødninger. Omregnet til årlige blødningsrater, kan det tilsynelatende virke som emicizumab har en noe bedre effekt enn FVIII-preparater.

Observasjonsperioden i NIS var imidlertid kort (24 uker) og om lag 30 % av FVIII-pasienter utvikler inhibitorer mot FVIII. Standard behandling er å øke dosen og administrasjonsfrekvensen av FVIII over en

periode på ≥ 1 år. De fleste pasientene vil etter dette gå tilbake til normal dosering og med samme sykdomskontroll. I overgangsperioden mellom normal- og høydosering kan det tenkes at sykdomskontrollen blir dårligere og blødningsraten går noe opp. Dette er ikke fanget opp i NIS-studien og kan forklare noe av forskjellen som observeres i de årlige blødningsratene presentert i Tabell 2.

Det er observert utvikling av antistoffer mot emicizumab. Det er foreløpig usikkert hvordan dette vil påvirke behandlingseffekten over tid. Det var ellers få alvorlige bivirkninger i gruppe D og ingen var relatert til emicizumab ifølge utprøver.

Den innsendte dokumentasjonen for å vise relativ effekt og sikkerhet (intra-individuell analyse av gruppe D fra HAVEN 3) mellom FVIII og emicizumab anses som hensiktsmessig og tilstrekkelig for en kostnadsminimeringsanalyse.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Som følge av at sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, manifesteres sykdommen hos gutter (men noen kvinner kan ha en «mild form» for hemofili). Diagnosen stilles normalt fra fødsel. Behandlingstrengende pasienter får dette på sykehuset i starten, og fra 9-12 måneders alderen blir behandlingen gitt hjemme.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Alle studiepasienter i NIS og senere HAVEN 3 gruppe D, var menn. Median alder var 35 år, med et spenn fra 13 – 68 år (7).

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte modellen, er alder ved modellstart satt til 1 år i Roche sin base case. Begrunnelsen er at emicizumab ifølge Roche hovedsakelig vil brukes av nye pasienter, og ikke erstatte dagens behandling for eksisterende pasienter på profylaktisk FVIII.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har kontaktet norske kliniske eksperter som bekrefter at emicizumab ikke vil erstatte dagens behandling med profylaktisk FVIII. Kun unntaksvis på grunn av medisinske årsaker vil emicizumab bli brukt hos pasienter uten inhibitorer (f.eks. meget problematisk intravenøs tilgang). Dette gjelder også nydiagnostiserte pasienter. Pasientgrunlaget er dermed svært begrenset.

Pasientpopulasjonen i den innsendte kliniske dokumentasjonen består av menn > 12 år. Dermed finnes det ingen direkte effektdata for barn < 12 år. HAVEN 2 er en pågående studie som inkluderer pasienter < 12 år, men dette er hemofili A-pasienter med inhibitorer (8). Foreløpige resultater fra denne studien viser at emicizumab er effektiv også hos barn < 12 år. Emicizumab har godkjent indikasjon til pasienter i alle aldersgrupper.

Etter en helhetsvurdering, godtar Legemiddelverket manglende samsvar på pasientalder mellom innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell, jf. Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon i kapittel 2.1. Legemiddelverket mener at det i dette tilfellet er tilstrekkelig sannsynliggjort at emicizumab har minst like god effekt sammenlignet med FVIII-behandling. Effekten hos barn under 12 år er beheftet med betydelig usikkerhet da det ikke foreligger direkte data i denne populasjonen, men basert på sykdommens patofysiologi, samt emicizumabs virkningsmekanisme, er overførbarhet av resultatene plausibelt.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen brukt i kostnadsminimeringsanalysen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Emicizumab er ikke innført i spesialisthelsetjenesten på nåværende tidspunkt til pasienter uten inhibitorer mot FVIII (kun til pasienter med inhibitorer), og det finnes derfor ingen etablert norsk klinisk praksis. Det antas at norske klinikere vil følge dosering angitt i preparatomtalen.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon er basert på HAVEN 3 og samsvarer godt med preparatomtalen. For den aktuelle populasjonen var planlagt dose ifølge studieprotokollen en startdose på 3 mg/kg ukentlig de fire første ukene, deretter 1,5 mg/kg ukentlig. En oversikt fra Roche viser at faktisk dose emicizumab var marginalt høyere i HAVEN 3 i forhold til anbefalingene i preparatomtalen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Roche bruker faktisk dosering fra studien i sin basecase. Det er mulig å endre dette til dosering i henhold til preparatomtalen. Siden emicizumab doseres etter vekt, brukes vektdata fra Norsk helseinformatikk for barn < 18 år (9). For pasienter > 18 år er vektdata hentet fra en norsk epidemiologisk studie (10). Modellen tar ikke høyde for legemiddelsvinn og antar livslang behandling, dvs. ingen pasienter slutter på behandling.

Legemiddelverkets vurdering

I modellen inngår ikke relativ effekt og tilhørende helsegevinster, men kun kostnader knyttet til behandlingsarmene. Da det kun var marginale avvik mellom planlagt og observert dose i HAVEN 3, velger Legemiddelverket å benytte dosering i henhold til preparatomtalen siden modellen ikke tar hensyn til relativ effekt. Legemiddelverket mener dette antakeligvis vil være mer i tråd med norsk klinisk praksis. Fravær av svinn i modellen godtas i denne metodevurderingen for å likebehandle intervensjons- og komparatorarmene (gode data ikke tilgjengelige, spesielt for FVIII-preparatene). Det bemerkes at inklusjon av svinn antakeligvis vil føre til høyere legemiddelkostnader.

Legemiddelverket godtar innsendt intervensjon, men endrer dosering fra HAVEN 3 til preparatomtalen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

De fleste pasientene i norsk klinisk praksis får i dag profylaktisk behandling med FVIII. Tilbakemelding fra norske klinikere tyder på at FVIII fortsatt vil være førstevalg i tiden framover, også for nydiagnostiserte pasienter. Med hensyn på dosering (mengde og intervall), er det noen små forskjeller i preparatomtalene mellom de ulike FVIII-preparatene, i tillegg til at den nøyaktige doseringen må tilpasses den enkelte pasient. Pasienter som utvikler inhibitorer mot FVIII, får såkalt immuntoleranseinduksjons (ITI)-

behandling. ITI-behandling består av høydose- og frekvent behandling med FVIII over tid (normalt ett år, men også lenger). Etter en vellykket ITI-behandling, kan pasienten gå tilbake til vanlig dosering av FVIII.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dosering av FVIII i innsendt klinisk dokumentasjon er basert på observasjonsstudien NIS BH29768. FVIII-preparater ble dosert noe lavere i NIS BH29768 i forhold til i preparatomtalene. Utvalget av, og bruken av FVIII-preparater samsvarer ikke helt med norsk klinisk praksis. Imidlertid inngår FVIII-preparatene i LIS-anbud og er ansett som likeverdige av spesialistgruppen. Nordic hemophilia guidelines viser til at om lag 30 % av pasientene med alvorlig hemofili A utvikler inhibitorer. Retningslinjene anbefaler ITI-behandling for å indusere toleranse. Kliniske eksperter har bekreftet at dette også gjelder i Norge.

Innsendt helseøkonomisk modell

Roche bruker dosering fra studien i sin basecase. Det er mulig å endre dette til dosering i henhold til preparatomtalen. Da brukes et gjennomsnitt av oppgitt doseringsintervall i preparatomtalene. FVIII-preparater doseres etter vekt, og samme vektdata brukes her som for emicizumab. Roche bruker de seks FVIII-preparatene med høyest markedsandeler (Farmastat, 2018) som grunnlag for komparator. Modellen tar ikke høyde for legemiddelsvinn og antar livslang behandling, dvs. ingen pasienter slutter på behandling. Overgangssannsynlighet for ITI-behandling hentes fra retningslinjene (30 %).

Legemiddelverkets vurdering

I samsvar med valg av intervensjon, velger Legemiddelverket å benytte dosering fra preparatomtalene for estimering av kostnader. Det er usikkert hvordan bruken av de ulike FVIII-preparatene vil fordele seg, spesielt med tanke på nytt LIS-anbud gjeldene fra høsten 2019. I mangel på sikre data, beholdes Roche sitt estimat over sammensetningen av FVIII-preparater i modellen. Legemiddelverket godtar også forenklingen mhp. legemiddelsvinn, da dosering av FVIII vil være tilpasset den enkelte pasient og vanskelig å modellere for FVIII-pasienter (mangler gode data på dette). Når det gjelder ITI-behandling, mener Legemiddelverket det er rimelig å følge de nordiske retningslinjene, som også følges i norsk praksis.

Legemiddelverket godtar innsendt komparator, men endrer til dosering fra preparatomtalene.

3.4 UTFALLSMÅL

Kostnadsminimeringsanalyse kan benyttes i tilfeller der det gjennom dokumentasjonen er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for intervensjonen og komparator.

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at emicizumab ikke er mindre effektiv enn FVIII-preparater for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med alvorlig hemofili A uten inhibitorer, jf. Tabell 2 og diskusjonen i kapittel 2.1. Utfallsmål er dermed ikke relevante for denne analysen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes emicizumab med FVIII-preparater. Modellen ser kun på nydiagnostiserte pasienter. Analysen er basert på en kostnadsminimeringsanalyse sendt inn av Roche.

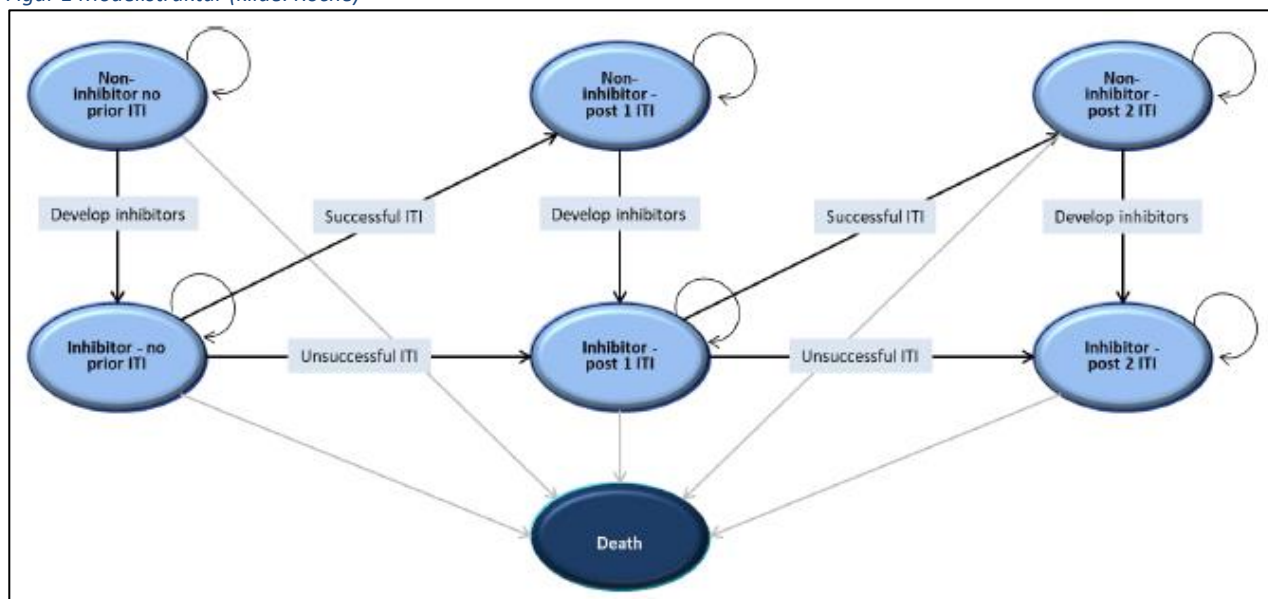
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse basert på en Markov-modell for å belyse kostnadsutviklingen over en livstidshorisont. Modellen består av syv helsetilstander, se Figur 1 under. Pasientene starter i tilstanden «Non-inhibitor – no prior ITI» og pilene angir mulige overganger til de andre helsetilstandene for hver modellsyklus. Pasienter som utvikler inhibitorer kan få immuntoleranseinduksjonsbehandling (ITI). Dersom den første ITI-behandlingen mislykkes, gjennomgår pasienten én ytterligere ITI-behandling. Pasienter som ikke responderer på ITI, får behandling med faktor VIII inhibitor bypass-aktivitet (BPA). Sannsynlighet for død er hentet fra dødelighetstabeller publisert av Statistisk sentralbyrå.

For hver modellsyklus inntreffer det ulike kostnader for intervensjons- og komparatorarmen. Disse kostnadene tar høyde for direkte legemiddelkostnader og andre kostnader som skyldes behandlingen (tidsbruk, administrasjonskostnader, osv.). Sykluslengden er ett år og modellen er halvsykluskorrigert. Kostnadene akkumuleres over modellens tidshorisont og resulterer i en gjennomsnittlig kostnad per pasient for hhv. intervensjon og komparator. I en kostnadsminimeringsanalyse må intervensjonsarmen ha samme eller lavere kostnad per pasient for å være kostnadseffektiv.

Figur 1 Modellstruktur (kilde: Roche)



ITI: immune tolerance induction

Roche sin basecase modell inkluderer i tillegg kostnader for behandling med BPA for pasienter som utvikler inhibitorer. Denne kostnaden inntreffer for pasienter som først har fått ITI-behandling, men som ikke oppnådde vellykket behandlingsmål, dvs. i tilstandene «Inhibitor – post 1 ITI» og «Inhibitor – post 2 ITI». I disse tilstandene påføres også kostnader for bivirkninger. Bivirkningskostnader er ikke inkludert under behandling med emicizumab eller FVIII.

Legemiddelverkets vurdering

Markov kohorte-modellering er en vanlig og veletablert metode innen helseøkonomiske analyser. Dette forutsetter blant annet gode data over behandlings- og sykdomsforløpet for å etablere overgangssannsynligheter mellom helsestadiene i modellen. For emicizumab, er det ikke levert inn dokumentasjon over langtidsbruk og effekt/sikkerhet. Det er videre benyttet mange eksterne kilder med hensyn på overgangssannsynligheter og påfølgende behandling ved utvikling av inhibitorer (sekvensiell behandling med ITI og BPA i flere omganger). Modellen er ellers relativt transparent, og det er muligheter for å gjøre endringer i sentrale parametere. Legemiddelverket mener imidlertid at det med fordel kunne vært en levert en enklere kostnadsminimeringsanalyse, uten bruk av Markov-modell, i denne metodevurderingen.

På grunn av den store usikkerheten som følge av svakt datagrunnlag, velger Legemiddelverket å korte ned tidshorisonten i hovedanalysen til 2 år, der dokumentasjonen er bedre. 2 års horisont vil også fange opp en andel av pasientene som utvikler inhibitorer og får ITI-behandling i samsvar med norsk klinisk praksis. Dette vil i praksis forenkle modellen til to tilstander: starttilstanden «Non-inhibitor – no prior ITI» og «Inhibitor – no prior ITI». I sistnevnte helsetilstand får 30 % av komparatorarmen ITI-behandling iht. norsk klinisk praksis, jf. kapittel 3.3 Komparator. Alternative tidshorisonter vises i scenarioanalyser, se kapittel 4.2.3.

I Legemiddelverkets vurdering av effektivitet, er det tatt høyde for at en viss andel av FVIII-pasientene vil i en avgrenset periode trenge en høyere dosering av FVIII (ITI). For å belyse kostnadene mellom pasienter som får normaldosering og pasienter som i en midlertidig periode trenger høyere dosering, godtas modelleringen med en egen overgangssannsynlighet for komparatorarmen. Alternativt kunne det vært benyttet en høyere gjennomsnittsdosering av FVIII-preparater, men dette ville vært mindre transparent.

Legemiddelverket fjerner behandling med BPA, som i Roche sin basecase inntreffer allerede etter første modellsyklus, noe som ikke er i overensstemmelse med verken norsk klinisk praksis eller Roche sin egen beskrivelse av sykdoms- og modellforløpet. Med en 2 års tidshorisont er det ikke relevant med BPA-behandling. Videre er det ikke godt dokumentert hvordan BPA brukes i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen, men gjør noen endringer i modellparameterne som tidligere beskrevet.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et utvidet helsetjenesteperspektiv. Modellen har en livstidshorison (99 år) og kostnadene diskonteres med en årlig rate på 4 %. Transportkostnader og pasientens og pårørendes tidsbruk i forbindelse med behandlingen er også inkludert.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket velger en kortere tidshorison i vår hovedanalyse (2 år) som følge av stor usikkerhet i parametere som inngår i modellen, jf. diskusjonen i kapittel 4.1. Det er også noe usikkerhet i størrelsen på tidsbruken i forbindelse med behandlingen; dette vises i sensitivitetsanalyser. Analyseperspektivet er ellers i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

4.1.2 Kostnader

Innsendt dokumentasjon

Roche har sendt inn listepreiser for FVIII-preparater ekskludert mva. I modellen brukes de seks mest omsatte FVIII-preparatene.

Handelsnavn	Enhetspris	Markedsandel
Elocta LA	7,64	20,06 %
Afstyla LA	7,37	0,00 %
Adynovi LA	7,70	0,00 %
Novoeight LA	5,58	4,22 %
Kovaltry SA	6,01	33,79 %
Kogenate SA	5,81	4,97 %
Advate SA	6,13	15,84 %
Refacto AF	5,54	10,56 %
Nuwiq	5,83	10,56 %

Listepreisen til emicizumab per mg er NOK 751,52 (ekskl. mva.).

ITI-behandling består av høydose FVIII og hyppig administrering. Vanlig behandlingstid er ett år, men kan i noen tilfeller vare lenger (avhengig av dose, respons, osv.). Roche har estimert en kostnad på NOK 201 108,38 per kg kroppsvekt per år for ITI-behandling.

Roche har inkludert reisekostnader i forbindelse med behandling i sykehus. Det brukes en enhetskostnad på NOK 592 per reisevei, dvs. NOK 1184 tur/retur. Enhetskostnaden er hentet fra LIS 1907b Onkologi Konkurransesgrunnlag. For intervensjonsarmen har Roche lagt inn 3 sykehusreiser i året for intervensjonsarmen i hele modellens tidshorison. For komparatorarmen har Roche lagt inn en

reisekostnad på NOK 155 532 årlig pga. hyppig administrering i sykehus til pasienten fyller 6 år. Etter dette har Roche lagt inn 6 sykehusreiser i året for hele modellens tidshorisont.

Enhetskostnader ved administrasjon inkluderer både tidsbruk for pasient og pårørende (NOK 632), helsepersonell (NOK 395) og istandgjøring av FVIII-preparat (NOK 669) de første seks årene.

Roche har også lagt inn kostnader forbundet med bivirkninger, blødningsepisoder og sykehusinnleggelse, samt senere linjers behandling med faktor VIII inhibitor bypass-aktivitet (Feiba).

Legemiddelverkets vurdering

De direkte legemiddelkostnadene for emicizumab og FVIII-preparater er oppgitt i maksimal AUP ekskl. mva. For FVIII-preparatene som inngår i LIS-anbud, er det egne anbudspriser som gjelder og ikke maksimal AUP. I Legemiddelverkets hovedanalyse brukes LIS-prisene i stedet for listepriene. Årskostnaden for ITI-behandling er usikker. Det er flere faktorer som spiller inn, blant annet pasientens vekt, respons på behandling og mengden av inhibitorer. Legemiddelverket velger å beholde Roche sin beregningsmetode, men bruker som nevnt i forrige avsnitt LIS-prisene på FVIII-preparatene.

Legemiddelverket mener begrunnelsen for antall sykehusreiser er svakt/manglende. I *Nordic Hemophilia Guidelines* anbefales monitorering hver 6. måned for små barn og hver 12. måned for eldre barn og voksne (2). Norske kliniske eksperter har angitt at pasientene starter hjemmebehandling allerede fra 1-årsalderen, og ikke 6 år. I Legemiddelverkets hovedanalyse har dette mindre betydning da tidshorisonten er redusert til 2 år.

Administrasjonskostnader lagt til grunn i analysen synes noe høye. Det er uklart hvordan pasientens tidsbruk skal verdsettes når det er snakk om så unge barn, men antakeligvis vil det være noe lavere enn tidsbruken til voksne pasienter. Videre er istandgjøring og helsepersonellkostnaden knyttet til administrasjon av FVIII tilsynelatende høye. Selve infusjonen tar 2 – 5 minutter, mens Roche har brukt en time + istandgjøring i tillegg. Legemiddelverket har i sensitivitetsanalyser vist hvilke utslag lavere administrasjonskostnader har på resultatet, se kapittel 4.2.3.

Når det gjelder øvrige kostnadsposter i modellen, har Legemiddelverket valgt å se bort i fra disse, jf. betingelsen om effektivitet for kostnadsminimeringsanalyse.

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadspostene med unntak av kostnader for bivirkninger, blødningsepisoder og sykehusinnleggelse, samt senere linjers behandling med faktor VIII inhibitor bypass-aktivitet (BPA) (ikke relevant i en kostnadsminimeringsanalyse, antar effektivitet).

4.2 RESULTATER

4.2.1 Roche base caseanalyse

I Roche sin base case er tidshorisonen 99 år, og modellen inkluderer kostnader for to ITI-behandlinger, behandling med BPA, bivirkninger, blødningsepisoder og sykehusinnleggelse.

Tabell 3: Resultater Roche basecase, maks AUP ekskl. mva. per pasient. Diskonterte tall.

	Emicizumab	FVIII	Differanse
Legemiddelkostnader	58 414 939	43 296 820	15 118 119
Andre kostnader	1 832 172	22 548 685	-20 716 513
Totale kostnader	60 247 111	65 845 505	-5 598 394

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Roche sin analyse bortsett fra følgende:

- Tidshorisonen er endret fra 99 til 2 år
- Behandlingskostnader for BPA er fjernet
- Behandlingskostnader for blødninger og sykehusinnleggelse er fjernet
- FVIII-prisene er endret fra listepriiser til oppdaterte LIS-priser
- Pris for emicizumab er endret fra betinget tilbudspris til listepriiser
- Doseringsregimer endret fra HAVEN 3 til respektive preparatomtaler

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse vises i Tabell 4 under. Resultatet er oppgitt som kostnader per pasient over 2 år (tidshorisonen).

Tabell 4: Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse, maks AUP ekskl. mva. for emicizumab og LIS-AUP ekskl. mva. for FVIII.

	Emicizumab	FVIII	Differanse
Legemiddelkostnader	1 499 168	638 939	860 229
Andre kostnader	71 637	489 787	-418 150
Totale kostnader	1 570 805	1 128 726	442 079

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Endringer i parametere som mangler dokumentasjon gir følgende modellresultater (oppgitt som kostnadsdifferansen mellom intervensjon og komparator):

- Tidshorisonen forlenges til

- 5 år: NOK 1 075 764
 - 99 år: NOK 47 879 677
- Administrasjonskostnader halveres: NOK 585 797

Den store kostnadsdifferansen mellom Roche sin analyse og Legemiddelverkets sensitivetsanalyse (tidshorisont 99 år) skyldes at prisen på emicizumab er høyere (listepris), mens prisene på FVIII-preparatene er lavere (LIS-priser) i Legemiddelverkets analyse. I tillegg har ikke Legemiddelverket inkludert behandlingskostnader ved bivirkninger, blødningsepisoder og sykehusinnleggelse, samt senere linjers behandling med BPA (på grunn av kostnadsminimeringsanalyse og betingelsen om effektivitet mellom intervensjon og komparator).

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om merkostnad

I hovedanalysen er merkostnad for emicizumab sammenlignet med FVIII-preparater:

NOK 442 079 per pasient over 2 år med dagens legemiddelpriser (emicizumab listepris, FVIII-preparater LIS-pris)

Det presiseres at denne kostnadsforskjellen ikke gjelder for voksne pasienter, jf. startalder i modellen og argumentet til Roche at emicizumab hovedsakelig vil brukes av nye pasienter, og ikke erstatte dagens behandling for eksisterende pasienter på profylaktisk FVIII. Norske klinkere er enige i denne antakelsen.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 1: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Hemlibra (emicizumab) vil ha en budsjettkonsekvens på NOK 9 857 307 inkl. mva. i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og veldig forenklet.

19/01872

16-08-2019 side 25/32

6 DISKUSJON OG OPPSUMMERING

Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenligner emicizumab mot FVIII-preparater ved profylaktisk behandling hos pasienter med alvorlig hemofili A uten inhibitorer. Det antas at effekt og sikkerhet for emicizumab er minst like god som dagens standardbehandling, slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan legges til grunn.

Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å vurdere hvorvidt emicizumab er kostnadseffektiv sammenliknet med dagens standardbehandling dersom behandlingstkostnaden på emicizumab er høyere enn standardbehandlingen. Dersom effektforskjeller mellom emicizumab og dagens standardbehandling skal kunne brukes for å forsvare en eventuell høyere behandlingstkostnad for emicizumab, må i tilfelle forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse. Dette foreligger ikke per dags dato.

Analysen er beheftet med en rekke usikkerhetsmomenter. Det er derfor gjort en del antakelser og forenklinger i modellen. Følgende momenter er ikke ivaretatt i modellen:

Dosering emicizumab

Emicizumab har flere vedlikeholdsregimer. Modellen tar utgangspunkt i 1,5 mg/kg ukentlig, men emicizumab har også godkjent dosering på 3 mg/kg hver andre uke og 6 mg/kg hver fjerde uke. Dette vil redusere kostnader knyttet til administrasjon og gir isolert sett en besparelse.

Legemiddelsvinn

Det er usikkert hvordan kostnader knyttet til legemiddelsvinn vil slå ut i klinisk praksis. I teorien har FVIII-preparater flere pakningsstørrelser å velge mellom, og mengde svinn vil derfor kunne holdes på et lavere nivå. For emicizumab vil antakeligvis hver pasient kreve én pakning, og mengden svinn vil bli større. Denne usikkerheten er ikke tatt høyde for i analysen, og vil isolert sett øke kostnaden ved bruk av emicizumab.

Behandling av voksne pasienter

Analysen ser kun på pasienter fra 1-års alder. Voksne pasienter som har stått på FVIII over tid, har veldig liten sannsynlighet for å utvikle inhibitorer. Man kan endre startalder, men overgangssannsynlighetene er ikke knyttet til alder. Altså vil en stor andel voksne i modellen utvikle inhibitorer, på lik linje med unge behandlingsnaive pasienter. Kostnadene ved ITI-behandling vil dermed bli urealistisk høye. Ut fra dette, konkluderes det med at emicizumab mest sannsynlig ikke er kostnadseffektiv behandling for voksne pasienter som ikke har utviklet inhibitorer.

Flere indikasjoner

Emicizumab har også indikasjon for rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) med antistoff mot FVIII. Denne indikasjonen er allerede godkjent av Beslutningsforum. Dersom emicizumab godkjennes med en tilbudspris, vil kostnadene for ovennevnte indikasjon bli lavere.

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med Hemlibra (emicizumab) vil ha en budsjettkonsekvens på NOK 9 857 037 med maks AUP inkl. mva. i det femte budsjettåret. Beregningene gjelder kun for nydiagnostiserte pasienter (barn).

Budsjettberegningene er usikre og veldig forenklet.

Statens legemiddelverk, 16-08-2019

Camilla Hjelm
fungerende enhetsleder

Leung Ming Yu
saksbehandler

REFERANSER

1. Sl. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2017_104 Emicizumab (Hemlibra) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer). 2018.
2. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic hemophilia guidelines. Nordic Hemophilia Council. 2015.
3. Norsk legemiddelhåndbok. T4.5.1 Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel). 2018 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/6582/?ids=6583#i6583>].
4. World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the Management of Hemophilia. 2nd edition 2014 [Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>].
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Hemlibra (emicizumab). [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf].
6. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. The New England journal of medicine. 2018;379(9):811-22.
7. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, Shima M, Kempton CL, Kessler CM, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2019;25(2):213-20.
8. Young G, Sidonio RF, Liesner R, Oldenburg J, Chang T, Uguen M, et al. HAVEN 2 updated analysis: multicenter, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia A with inhibitors. Am Soc Hematology; 2017.
9. Nh. Percentilskjema [updated 20.05.2019. Available from: <https://nhi.no/skjema-og-kalkulatorer/skjema/barnesytkdommer/percentilskjema/>].
10. Graff-Iversen S, Øien H. Kroppsmasseindeks og vektutvikling: Hvilke forskjeller er det mellom kjønnene? Norsk epidemiologi. 2000;10(1).

APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Hemlibra (emicizumab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Hemlibra (emicizumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2.

Anslagene er hentet fra Roche sin søknad. Norske klinikere bekrefter at antall pasienter som er aktuelle for Hemlibra vil være lavt.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Hemlibra og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Hemlibra tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hemlibra (emicizumab)	3	12	20	25	30
FVIII-preparater	327	318	310	305	300
Totalt	330	330	330	330	330

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Hemlibra og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Hemlibra IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hemlibra (emicizumab)	0	0	0	0	0
FVIII-preparater	330	330	330	330	330
Totalt	330	330	330	330	330

A.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 3: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom legemiddel tas i bruk til aktuell indikasjon (listepris emicizumab; LIS-pris FVIII; AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hemlibra tas i bruk	213 581 817	216 538 928	219 167 471	220 810 311	222 453 150
Legemiddelkostnader	133 394 179	138 232 964	142 534 107	145 222 321	147 910 534
Administrasjons- og reisekostnader	80 187 638	78 305 964	76 633 365	75 587 990	74 542 616
Hemlibra tas ikke i bruk	212 596 113	212 596 113	212 596 113	212 596 113	212 596 113
Legemiddelkostnader	131 781 251	131 781 251	131 781 251	131 781 251	131 781 251
Administrasjons- og reisekostnader	80 814 862	80 814 862	80 814 862	80 814 862	80 814 862
Budsjettvirkning av anbefaling	985 704	3 942 815	6 571 358	8 214 198	9 857 037

En rekke faktorer gjør budsjettanalysen høyst usikker:

- Legemiddelkostnadene per pasient vil variere fra år til år, pga. vektøkning og pga. individuelt tilpassede doser.
- Flere ITI-behandlinger utover det som er modellert.
- Evt. behandling med BPA eller emicizumab hos pasienter som utvikler inhibitorer og ikke kan få ITI-behandling.
- Administrasjons- og reisekostnader kan variere.
- Evt. komplikasjoner som følge av sviktende behandlingsregime (blødninger, sykehusinnleggelser, etc.)

19/01872

16-08-2019 side 32/32