

Hurtig metodevurdering

Nonacog gamma (Rixubis) til
behandling av hemofili B

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

24-10-2016

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 hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Rixubis 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

Rixubis virker ved å erstatte manglende koagulasjonsfaktor IX hos pasienter med hemofili B. Studiene viser tilsvarende effekt på forebygging av blødninger som dagens standardbehandling med konvensjonell faktor IX.

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 Rixubis sammenlignes med dagens standardbehandling. Det antas at effekten av Rixubis er minst like god som dagens standardbehandling, og at forbruket av legemiddel også er likt.

Legemiddelverket mener det er dokumentert at forbruket av Rixubis vil være likt som dagens standardbehandling.

Det pågår for tiden et LIS-anbud for bløderpreparater. Legemiddelverket konkluderer med at Rixubis kan inngå i dette på like vilkår som andre faktor IX-preparater

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

INNHALDFORTEGNELSE

| | |
|--|-----------|
| FORORD..... | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| INNHALDFORTEGNELSE | 4 |
| LOGG | 4 |
| ORDLISTE | 6 |
| 1 BAKGRUNN..... | 7 |
| 1.1 HEMOFILI B | 7 |
| 1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP..... | 7 |
| 1.3 BEHANDLING..... | 8 |
| 2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN | 9 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER | 10 |
| 3 PICO..... | 13 |
| 3.1 PASIENTPOPULASJONEN | 13 |
| 3.2 INTERVENSJON | 13 |
| 3.3 KOMPARATOR | 14 |
| 3.4 UTFALLSMÅL..... | 15 |
| 4 ØKONOMISK ANALYSE | 16 |
| 4.1 LIS-ANBUD | 16 |
| 5 BUDSJETTKONSEKVENSER..... | 17 |
| 6 KONKLUSJON..... | 18 |
| REFERANSER..... | 19 |
| VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)..... | 20 |

LOGG

| | |
|-------------------------|--|
| Bestilling: | <i>ID2016_032: Nonacog gamma (Baxalta Norge/Rixubis)</i> |
| Forslagstiller: | |
| Legemiddelfirma: | Baxalta Norge |
| Preparat: | Rixubis |

| | | |
|---|--|---|
| Virkestoff: | Nonacog gamma | |
| Indikasjon: | Hemofili B | |
| ATC-nr: | B02BD04 | |
| Prosess | | |
| | Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | 09-05-2016 |
| | Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 31-08-2016 |
| | Klinikere kontaktet for første gang | 05-09-2016 |
| | LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket. | 19-09-2016 |
| | Rapport ferdigstilt: | 24-10-2016 |
| | Saksbehandlingstid: | 54 dager |
| | Saksutredere: | Bjørn Oddvar Strøm Lilly Shi Rita Hvalbye |
| | Kliniske eksperter: | Heidi Glosli, OUS Pål Andre Holme, OUS |
| <p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p> | | |

ORDLISTE

ABR – Årlig blødningsrate

AUC – areal under kurven

C_{max} – Maksimal plasmakonsentrasjon

EMA – European Medicines Agency

FVIII – faktor VIII

IE – internasjonale enheter

LIS – legemiddelinnkjøpssamarbeid for sykehus

PICO – Pasienter, intervensjon, komparator, utfall

PK – farmakokinetisk

QALE – quality adjusted life expectancy

QALY – quality adjusted life year

T_{1/2} - Halveringstid

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 30000 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 % (3). Dette tyder på at hemofili B, med dagens standardbehandling, er en middels alvorlig sykdom.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se(4).

Hemofili B tilfredsstillter prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet

1.3 BEHANDLING

Behandling med nonakog gamma

- **Indikasjon**
Nonakog gamma er indiserte Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) i alle aldersgrupper.
- **Virkningsmekanisme**
Nonakog gamma virker ved å virker ved å tilføre kroppen den manglende faktor IX, og på den måten normalisere koaguleringsprosessen.
- **Dosering**
For langsiktig profylakse mot blødning hos pasienter med alvorlig hemofili B er vanlig dose 40-60 IE av faktor IX per kilogram kroppsvekt ved intervaller på 3 til 4 dager for pasienter som er 12 år eller eldre. I noen tilfeller, avhengig av den enkelte pasientens farmakokinetikk, blødningsfenotype og fysiske aktivitet, kan kortere doseringsintervaller eller høyere doser være nødvendig.
- **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 inhibitor dannelse er mye lavere hos hemofili B pasienter sammenlignet med ved hemofili A(5).

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 pasienter 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 FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN

Tabell 1 Oversikt over innsendte studier

| Studie (akronym, id nr.) | Referanse | Populasjon | Intervensjon | Endepunkter |
|--------------------------|-----------|--|---|--|
| 250901 | (6, 7) | Tidligere behandlede pasienter over 12 år med alvorlig hemofili B | Nonakog gamma 40 – 60 IE/kg i intervaller på 3-4 dager. Enkeltdose nonakog gamma eller nonakog alfa for farmakokinetisk sammenligning | Farmakokinetiske parametere, blødningsrate, inhibitordannelse og livskvalitet |
| 251101 | (8) | Tidligere behandlede pasienter under 12 år med alvorlig hemofili B | Nonakog gamma gitt som profylakse | Sikkerhet, blødningsrate, inhibitordannelse, farmakokinetiske parametere og livskvalitet |
| 251001 | | Pasienter som tidligere har vært inkludert i 250901 eller 251101 | Nonakog gamma | Blødningsrate, sikkerhet, inhibitordannelse og livskvalitet |
| 251002 | (9) | Pasienter over 12 år med alvorlig hemofili B som trenger akutt eller elektiv kirurgi | Nonakog gamma gitt før operasjon | Blødningskontroll og sikkerhet |

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Av studiene nevnt over mener Legemiddelverket at 250901 er den mest relevante for å sammenligne nonakog gamma med andre konvensjonelle faktor IX-konsentratene.

Denne studien er en tredelt studie, der den første delen undersøkte likeverdigheten av nonakog gamma og nonakog alfa med tanke på farmakokinetiske parametere, den andre delen undersøkte effekten av nonakog gamma på blødningsrate, sikkerhet og livskvalitet, og den tredje delen gjentok undersøkelsen av farmakokinetiske parametere, men kun med nonakog gamma(6, 7) . Den første delen av studien var en overkrysningsstudie, der pasientene etter tur fikk enten nonakog alfa eller nonakog gamma. Pasientene fra begge armene (n=28), sammen med noen nye pasienter, som enten fikk profylaktisk behandling (n=31) eller behandling ved behov (n=14). Pasientene fra den første delen av studien gjentok deretter de farmakokinetiske målingene.

Tabell 2 250901 studien

| 250901 (n=73) | Del 1 (n=25) | Del 2 (n=55) | Del 3 n=10 (5 + 5 extension) |
|------------------------------|--|---|--|
| <i>Fase og type</i> | <i>Fase I farmakokinetisk studie (PK). Dobbelblindet, randomisert crossover mellom nonakog alfa og nonakog gamma</i> | <i>Fase II og III effekt og sikkerhet studie, åpen og ublindert studie</i> | <i>Gjentakende farmakokinetisk studie av nonakog gamma</i> |
| <i>Primære endepunkter</i> | <i>AUC_{0-72t}</i> | <i>Blødningsrate og inihibitordannelse</i> | <i>Som del 1</i> |
| <i>Sekundære endepunkter</i> | <i>Andre farmakokinetiske parametere</i> | <i>Livskvalitet</i> | <i>Som del 1</i> |
| <i>Intervensjon</i> | <i>Pasientene fikk en enkel dose nonakog gamma og nonakog alfa</i> | <i>Nonakog gamma 40 – 60 IE/kg i intervaller på 3-4 dager.</i> | <i>Enkelt dose nonakog gamma</i> |
| <i>Varighet</i> | <i>2 enkle doser</i> | <i>Minst 6 måneder</i> | <i>Enkelt dose</i> |
| <i>Resultat</i> | <i>Nonakog gamma viste en likeverdig PK profil som nonakog alfa.</i> | <i>ABR profylakse: (4,2 +/- 5,75) (gj.snitt) Ingen tilfeller med inihibitorutvikling ble observert.</i> | <i>Konsistent med resultater fra del 1 i studien.</i> |

Pågående studier

Det pågår ingen relevante kliniske studier for den helseøkonomiske vurderingen.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studiedesignet er i henhold til EMAs retningslinjer for kliniske studier av legemidler til behandling av hemofili. Legemiddelverket mener at det er samsvar i studiepopulasjon og intervensjon i studien og antatte aktuelle pasienter, dosering og behandlingsregime i norsk klinisk praksis. Således vurderes studieresultatene å være overførbare til norske forhold.

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)

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. Det er begrenset erfaring med barn under 12 år i de kliniske studiene.

Populasjon i innsendt modell (i henhold til effektdokumentasjon)

Pasientpopulasjonen i studiene er brukt i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anser pasientgrunnlaget fra de kliniske studiene som relevant og overførbart til den norske pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har i sine videre beregninger tatt utgangspunkt i en voksen pasient, siden denne vil ha et høyere forbruk. Av samme grunn gjøres analysen kun for pasienter som behandles profylaktisk.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det regnes med at nonakog gamma vil bli dosert i henhold til godkjent prepatomtale. Ved langtidsprofylakse mot blødning hos alvorlig hemofilipasienter er startsdosen 40 til 60 IE av faktor IX per kilogram kroppsvekt ved intervaller på 3 til 4 dager for pasienter som er 12 år eller eldre. I noen tilfeller, avhengig av den enkelte pasientens farmakokinetikk, blødningsfenotype og fysiske aktivitet, kan kortere doseringsintervaller eller høyere doser være nødvendig.

Klinisk dokumentasjon

Doseringen som benyttes i 250901 studien er i henhold til godkjent dosering for nonakog gamma i prepatomtalen. Median dose i studien var 49,5 IE/kg gitt 1,8 ganger ukentlig.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Helseøkonomisk modell

Forbruket av nonakog gamma i den helseøkonomiske modellen er basert på anbefalt dosering fra produktets preparatomtale og de kliniske studiene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at bruken av nonakog gamma i 250901 studien og helseøkonomisk modell gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis.

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 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.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Siden behandlingen er ren substitusjonsbehandling antas den kliniske effekten å være lik blant FIX preparatene. Sammenligningsgrunnlaget hviler på farmakokinetiske egenskaper de ulike faktorpreparatene besitter.

I 250901 ble det gjort en farmakokinetisk sammenligning av nonakog gamma og nonakog alfa, som ikke viste noen klinisk relevant forskjell i de farmakokinetiske parametrene.

Innsendt modell

Produsenten har valgt nonakog alfa (Benefix) som komparator i den helseøkonomiske modellen. Dosering er hentet fra produktets preparatomtale og kliniske studier.

Legemiddelverkets vurdering

Dersom nonakog gamma tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor IX-konsentrater. Det mest relevante sammenligningsalternativet vil være nonakog alfa, som er det eneste rekombinante faktor IX preparat på det norske marked per i dag. Legemiddelverket mener at det også er sannsynlig at nonakog gamma vil ta markedandeler fra plasmaderiverte FIX konsentrater på sikt. Dosering som inngår i den helseøkonomiske modellen syns troverdig.

3.4 UTFALLSMÅL

Effekt

I 250901 ble det gjort en farmakokinetisk sammenligning av nonakog gamma og nonakog alfa. De viktigste farmakokinetiske parametrene er oppsummert under:

| Parameter | Nonakog gamma (cross-over, n=25) | Nonakog alfa (cross-over, n=25) |
|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| AUC (SD) (IU*h/dL) | 1067,81 (238,42) | 1007,88 (236,64) |
| Cmax (SD) (IU/dL) | 66,22 (15,8) | 58,24 (15,83) |
| t _{1/2} (SD) (h) | 26,70 (9,55) | 27,87 (9,22) |

Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene er i tråd med det som er forventet av faktor IX-produkter. Siden studien manglet kontrollarm, er det vanskelig å vurdere årsakssammenheng mellom legemiddelbehandlingen og bivirkningene.

Innsendt modell

Kostnad av bivirkningene er ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Da studien er utført uten kontrollarm, er det ikke mulig å vurdere bivirkningsprofilen til nonakog gamma opp mot de konvensjonelle faktor IX-produktene, men det er på bakgrunn av foreliggende dokumentasjon heller ikke grunn til å anta noen forskjell. Det er ikke sett inhibitordannelse i de kliniske studiene, og Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at bivirkningsprofilen er på linje med andre faktor IX-produkter.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Firmaet har levert en kostnadsminimeringsanalyse der nonakog gamma sammenlignes med nonakog alfa. I analysen er det lagt til grunn likt legemiddelforbruk.

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 nonakog gamma sammenlignet med nonakog alfa.

I en klinisk studie omtalt i preparatomtale for Benefix (nonakog alfa) var forbruket av nonakog alfa 40 IE/kg hver 3.-4. dag. Andre studier har derimot i gjennomsnitt gitt 50 IE to ganger i uken, noe som er sammenlignbart med doseringen av nonakog gamma i de kliniske studiene.

Legemiddelverket legger på bakgrunn av dette, og de farmakokinetiske studiene, til grunn at det ikke vil være en forskjell i gjennomsnittlig forbruk av nonakog alfa og nonakog gamma.

4.1 LIS-ANBUD

Legemiddelverket konkluderer på bakgrunn av overstående vurdering, der effekt og bivirkningsprofil av nonakog gamma anses å være omtrent lik andre faktor IX preparater, med at nonakog gamma kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor IX-preparater. Forbruket av nonakog gamma antas å være lik nonakog alfa, slik en tilsvarende pris per IE anses som rimelig.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *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 og viser nokså like farmakinetiske parametere mellom nonakog gamma og nonakog alfa. Legemiddelverket mener derfor det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av nonakog gamma og nonakog alfa er like.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*
Siden det ikke er noen klinisk relevante forskjeller mellom nonakog gamma og nonakog alfa mener Legemiddelverket at den nye formuleringen er kostnadseffektiv dersom prisen er lik som eller lavere enn dagens billigste rekombinante faktor IX-konsentrat.

Legemiddelverket anbefaler at nonakog gamma inngår i LIS-anbud på like vilkår som andre konvensjonelle faktor IX-konsentrater.

Statens legemiddelverk, xx-xx-201x

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. SL. Hurtig metodevurdering: Elocta 2016. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%C3%B8konomiske%20rapporter/E/Elocta_hemofiliA_2016.pdf.
4. F. A. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis: University of Oslo; 2012.
5. 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.
6. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE, et al. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. *Haemophilia*. 2014;20(3):362-8.
7. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level $\leq 2\%$) haemophilia B. *Haemophilia*. 2014;20(1):15-24.
8. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, et al. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia*. 2015;21(2):196-203.
9. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M, et al. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. *Haemophilia*. 2014;20(5):651-8.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)