

Hurtig metodevurdering

Oktokog alfa til behandling av
hemofili A

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 kunnskapscenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA(1, 2)

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Kovaltry er et nytt legemiddel til behandling av hemofili A (blødersykdom). Produktet er en ny, forbedret formulering av et allerede eksisterende produkt (Kogenate). Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Kovaltry virker ved å erstatte manglende koagulasjonsfaktor VIII hos pasienter med alvorlig hemofili A. En studie hvor Kovaltry ble sammenlignet med Kogenate viste tilsvarende effekt på forebygging av blødninger som dagens standardbehandling med konvensjonell faktor VIII.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert

Alvorlighet og helsetap

Ubehandlet er hemofili A 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 A som en moderat alvorlig sykdom.

Kostnadseffektivitet

Produsenten har levert en forenklet kostnadsminimeringsanalyse hvor Kovaltry sammenlignes med Kogenate. Det antas at effekten av Kovaltry er minst like god som dagens standardbehandling, og at forbruket av legemiddel maksimalt vil være likt som, men også kan bli lavere enn forbruket av Kogenate.

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

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

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

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 HEMOFILI A	8
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.3 BEHANDLING.....	9
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
2.2 PÅGÅENDE STUDIER.....	13
3 PICO.....	14
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	14
3.2 INTERVENSJON	14
3.3 KOMPARATOR.....	15
3.4 UTFALLSMÅL.....	16
4 ØKONOMISK ANALYSE	18
4.1 LIS-ANBUD	18
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	19
6 KONKLUSJON.....	19
REFERANSER.....	20

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2016_035: Octocog alfa (Iblia;Kovaltry)</i>
Forslagstiller:	
Legemiddelfirma:	Bayer
Preparat:	Kovaltry
Virkestoff:	Octacog alfa
Indikasjon:	Hemofili A
ATC-nr:	B02BD02

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-04-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09-06-2016
Klinikere kontaktet for første gang	05-09-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-09-2016
Saksbehandlingstid:	140 dager
Rapport ferdigstilt:	27-10-2016
Saksutredere:	Lilly Shi Rita Hvalbye
Kliniske eksperter:	Heidi Glosli, OUS Pål Andre Holme, OUS
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig	

for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

ABR – årlig blødningsrate

CL – clearance/utskillelse

CS/EP – Chromogenic substrate assay as per the European Pharmacopoeia (CS/EP)

EMA – European Medicines Agency

FVIII – faktor VIII

IE – internasjonale enheter

IU – International units/ internasjonale enheter

LIS – legemiddelinnkjøpsamarbeid for sykehus

LS – (tabell 5)

PK– farmakokinetisk

QALE – quality adjusted life expectancy

QALY – quality adjusted life year

1 BAKGRUNN

1.1 HEMOFILI A

Hemofili A er arvelig sykdom som skyldes mangel eller fravær av koagulasjonsfaktor VIII. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, slik at det i all hovedsak er gutter som rammes. Pasienter med mindre enn 1 % av normal faktor VIII aktivitet klassifiseres normalt som alvorlige blødere, og utgjør omtrent halvparten 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 A 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 (3).

1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ubehandlet er alvorlig hemofili A er meget alvorlig sykdom, og 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

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 % (4). Dette tyder på at hemofili A, med dagens standardbehandling, er en middels alvorlig sykdom.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se(5).

Hemofili A tilfredsstillter prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet

1.3 BEHANDLING

Behandling med oktokog alfa

Indikasjon

Kovaltry er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A i alle aldersgrupper. Oktokog alfa, som er det aktive virkestoffet i Kovaltry er også det aktive virkestoffet i det eksisterende faktor VIII-preparatet Kogenate.

Virkningsmekanisme

Oktokog alfa er en rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII i full lengde. Forbedret produksjonsteknikk gir Kovaltry en mer forgreinet glykan struktur, noe som gir produktet økt biologisk halveringstid sammenlignet med Kogenate.

Dosering

Oktokog alfa doseres basert på pasientens kroppsvekt.

Ved langtidsprofylakse er vanlige doser for ungdom (≥ 12 år) og voksne på 20-40 IE Kovaltry pr. kg kroppsvekt, gitt to til tre ganger i uken. I noen tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan kortere doseintervall eller høyere doser være nødvendig.

Bivirkninger

Ingen dannelse av inhibitorer har blitt observert under de kliniske studiene. De rapporterte bivirkningene i LEOPOLD programmet var som forventet av konvensjonelle faktor VIII produkter. For nærmere informasjon henvises til preparatets produktomtale(2).

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer, men fagmiljøene har utarbeidet nordiske behandlingsveiledere (6). 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. Behandlingen gis i dag i all hovedsak som erstatningsbehandling med rekombinante faktor VIII-preparater, selv om en del pasienter fortsatt bruker plasmaderiverte faktorer.

For pasienter med alvorlig hemofili A er det to behandlingsmåter som er aktuelle. *On-demand* behandling innebærer at pasientene behandles med faktor VIII-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 A og hos en del pasienter med moderat hemofili A (faktor VIII-nivå over 1 %)

Profylaktisk behandling innebærer at faktor VIII-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 VIII-konsentrater doseres normalt i doser mellom 20 og 40 IE/kg hver 2. eller 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 VIII tilsvarende on-demand behandlingen (6).

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN

Dokumentasjonspakken for klinisk effekt og sikkerhet består av 3 kliniske studier som utgjør studieprogrammet Leopold. Leopold-programmet ligger også til grunn for produktets markedsføringstillatelse.

Tabell 1 Oversikt over innsendte kliniske studier

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Endepunkter
LEOPOLD I	(7)	Tidligere behandlede pasienter over 12 år med alvorlig hemofili A (n=62)	Oktokog alfa 20-50 IE/kg 2-3 ganger i uken	Farmokinetikk mot Kogenate, blødningsrate, sikkerhet
LEOPOLD II	(8)	Tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A som tidligere var blitt behandlet ved behov (n=80)	Oktokog alfa 20-40 IE/kg 2-3 ganger i uken sammenlignet med behandling ved behov	Blødningsrate
LEOPOLD KIDS	(9)	Tidligere behandlede pasienter under 12 år med alvorlig hemofili A (n=62)	Oktokog alfa 20-50 IE/kg 2-3 ganger i uken eller høyere dose	Blødningsrate

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Av studiene nevnt over mener Legemiddelverket at Leopold I er den mest relevante for å sammenligne Kovaltry med andre konvensjonelle faktor VIII-konsentrater.

Leopold I er en multisentret, randomisert, åpen fase I-III studie i tre deler. Del A bestod av en fase I crossover studie for å demonstrere farmakokinetisk non-inferiority av Kovaltry sammenlignet med Kogenate ved bruk av bioekvivalens kriterier etter en enkelt dose. Del B var en fase 2/3 studie for å evaluere sikkerhet og effekt av Kovaltry for profylakse og ved behov behandling. Del C evaluerte effekt og sikkerhet av Kovaltry ved større operasjoner.

Totalt 62 pasienter med alvorlig hemofili A (< 1% FVIII) fra 12-65 år deltok i studien, deriblant pasienter fra Norge, Sverige, og Danmark. 10 av pasientene var barn mellom 12-17 år.

Tabell 2 Leopold I-studien

LEOPOLD I (n=62)	Del A (n=26)	Del B (n=62)	Part C n=10 (5 + 5 extension)
<i>Fase og type</i>	<i>Fase I farmakokinetisk studie (PK)</i>	<i>Fase II og III effekt og sikkerhets studie</i>	<i>Effekt og sikkerhet under større kirurgiske prosedyrer</i>
<i>Primære endepunkter</i>	<i>Å demonstrere PK non inferioritet mellom Kovaltry og Kogenate</i>	<i>Å vurdere effekt og sikkerhet av Kovaltry for behandling av blødninger og profylakse i alvorlig hemofili A. Årlig blødningsrate (ABR) er definert som spontane og traumerelaterte blødninger, ubehandlede blødninger og uspesifiserte blødninger.</i>	<i>Opprettholde homeostase under større operasjoner</i>
<i>Sekundære endepunkter</i>	<i>For å evaluere in vitro recovery 15 minutter etter én injeksjon</i>	<i>ABR av spontan, traumer relatert, og andre blødningsepisoder Antall infusjoner som trengs for å behandle en blødning</i>	<i>Kirurgisk utfall</i>

<i>Intervensjon</i>	<i>Pasientene fikk en enkel dose Kovaltry og KOGENATE 50-IE / kg atskilt med en ≥ 3-dagers utvasking</i>	<i>Pasientene fikk 20-50 IU / kg Kovaltry 2-3x / uke</i>	<i>Pasientene fikk Kovaltry basert på CS / EP potens</i>
<i>Varighet</i>	<i>2 enkle doser</i>	<i>12 måneder</i>	<i>Enkelt tilfeller</i>
<i>Resultat</i>	<i>Kovaltry viste en bedre PK profil enn Kogenate (lenger $T_{1/2}$* og lavere clearance*)</i>	<i>ABR profylakse: 1.0 (0; 5,1) (median) Time to trough nivå $\geq 1\%$: 2,5-3,5 dager for 70% av pasientene. Ingen tilfeller med inbitorutvikling ble observert.</i>	<i>Hemostase effekt av Kovaltry ble vurdert til god og utmerket i alle kirugier.</i>
<i>*p-verdi < 0,02</i>			

2.2 PÅGÅENDE STUDIER

- Leopold Kids fase III-studie med mål om å undersøke effekt av behandling med Kovaltry hos behandlingsnaive barn er under rekruttering (Clinical Trials.gov Identifier: NCT01311648).

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 A pasienter i norsk klinisk praksis

I Norge ble det registrert 337 mannlige pasienter i alle aldersgrupper i 2012 som ble behandlet for hemofili A, hvorav 173 for alvorlig hemofili A.

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

Pasientgrunnet fra Leopold I og Leopold kids besto av menn i alle aldersgrupper, med alvorlig hemofili A. Majoriteten besto av hvite menn fra Europa og Nord-Amerika.

Populasjon i innsendt modell (i henhold til effektdokumentasjon)

Det er ikke relevant siden produsenten har levert inn en kostnad minimeringsanalyse som sammenlignet Koaginate med Kovaltry. Dosering er hentet fra produktenes preparatomtale.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anser pasientgrunnet fra 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

I Norge får omtrent 75 % av de voksne pasientene med alvorlig hemofili A profylaktisk behandling med faktor VIII-konsentrater. Alle barn med alvorlig hemofili A behandles i praksis profylaktisk. Det antas derfor at profylaktisk behandling med oktokog alfa er relevant for denne pasientpopulasjonen.

Det regnes med at Kovaltry vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale vedrørende dosering. Ved langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlig dosering for ungdom (≥ 12 år) og voksne på 20-40 IE pr. kg kroppsvekt, gitt to til tre ganger i uken. Hos yngre pasienter (≤ 12 år), er anbefalte profylaksedosen er 20-50 IE/kg, og det kan være nødvendig med kortere doseringsintervaller. Det anbefales at faktor VIII-nivåene i blodet måles, og at dosen justeres basert på dette.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Ved behandling av blødninger eller kirurgi er anbefalt dose avhengig av ønsket økning av faktor VIII-nivå i blodet, som igjen avhenger av alvorligheten av blødningen eller omfanget av planlagt kirurgi.

Klinisk dokumentasjon

Dosering fra Leopold studiene er i samsvar med godkjent dosering for Kovaltry i preparatomtalen. I løpet av studieperioden på ett år (Leopold I) og 50 dager (Leopold Kids) ble det ikke observert inhibitor dannelse. Langtidseffekt og sikkerhetsdata fra oppfølgingsstudien til Leopold I på ett år viste også sammenfallende resultater.

Helseøkonomisk modell

Forbruket av Kovaltry i den helseøkonomiske modellen er basert på anbefalte dosering fra produktets preparatomtale.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at bruken av Kovaltry i Leopold I studien og helseøkonomisk modell gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Dersom Kovaltry tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor VIII-konsentrater. Følgende rekombinant faktor VIII er tilgjengelige for hemofili A i Norge: Kogenate[®], Advate[®], Helixate[®], Refacto[®], Nuwiq[®], NovoEight[®], og senest Elocta[®].

Klinisk dokumentasjon

I del A av Leopold I studien ble det gjort en non-inferiority sammenligning av Kogenate og Kovaltry. Kovaltry demonstrerte en mer fordelaktig PK profil sammenlignet med Kogenate.

Innsendt modell

Bayer har valgt Kogenate som komparator i den helseøkonomiske modellen. Dosering er hentet fra produktets preparatomtale.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anser komparator relevant, da bruken av rekombinante faktor VIII konsentrater er mest utbredt i norsk klinisk praksis, og Kovaltry for alle praktiske forhold er en ny formulering av Kogenate. Dosering som inngår i den helseøkonomiske modellen syns troverdig.

3.4 UTFALLSMÅL

Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

I Leopold I studien (del A) ble det gjort head to head PK-sammenligner av Kovaltry med Kogenate i 26 pasienter, hvor Kovaltry demonstrerte en mer gunstig PK profil sammenlignet med Kogenate. Lengre halveringstid og lavere clearance (CL), indikerer at Kovaltry er mer langtidsvirkende enn Kogenate, se Tabell 3.

Tabell 3 Resultater fra Leopold I, del A

Parameter	Kovaltry	Kogenate	LS gjennomsnitt Kovaltry/Kogenate (90% KI)	P-verdi
AUC (IU*h/dL)	1889(36.1)	1583.9 (39.9)	1.19 (1.11-1.28)	0.0003
Cmax (IU/dL)	130.1 (23.0)	136.2 (23.8)	0.96 (0.86-1.06)	0.45
CL, dL/h/kg	0.026 (36.1)	0.032 (39.9)	0.084 (0.77-0.91)	0.0003
t1/2 (hr)	13.8 (28.0)	12.0 (28.2)	1.15 (1.06-1.24)	0.0016

For andre effektresultater henvises det til tabell 1, avsnitt 2.1.

Helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen presenterer produsenten to scenarier på legemiddelkostnader ved lavest og høyest doseringsregime av Kovaltry og Kogenate. Kovaltry representerer som et rimeligere alternativ i scenarieret med lavest doseringsregime. På høydoseringsregimen er behandlingskostnadene likt mellom preparatene.

Legemiddelverkets vurdering

I og med at den blødningsstoppende effekten anses å være lik blant de rekombinerte faktor VIII konsentratene, er det gjerne farmakokinetiske egenskaper som skiller produktene fra hverandre.

Legemiddelverket mener at faktorkonsentrater med lengre halveringstid som forlenger faktor VIII-aktivitet i plasma, kan være mer praktisk for pasienter som behandles profylaktisk. Ved å redusere injeksjonsfrekvens vil pasientene få større fleksibilitet, som potensielt kan føre til bedre etterlevelse.

Legemiddelverket mener at den kliniske effektdokumentasjonen viste en mer fordelaktige farmakokinetisk profil hos Kovaltry sammenlignet med Kogenate, men at dette neppe har betydning i klinisk praksis. Uttalelser fra kliniske eksperter støtter denne antakelsen.

Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Rapporterte bivirkninger i LEOPOLD programmet er i tråd med det som er forventet av faktor VIII-produkter. Men siden studien manglet en kontrollarm, er det vanskelig å vurdere årsakssammenheng til 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 Kovaltry opp mot konvensjonelle faktor VIII-produkter. Legemiddelverket mener imidlertid at LEOPOLD studien har vist at oktokog alfa tolereres godt mht inhibitordannelse.

Legemiddelverket anser studiedesignet som relevant på bakgrunn av sykdommens sjeldenhet, samt etiske problemstillinger knyttet til bruk av placebo i denne pasientgruppen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Firmaet har levert en kostnadsminimeringsanalyse der Kovaltry, en ny og forbedret versjon av oktokog alfa, sammenlignes med Kogenate, den eldre versjonen av oktokog alfa. I modellen er det lagt til grunn forbruk fra produktenes godkjente preparatomtaler.

Andre kostnader enn legemiddelkostnader er ikke inkludert i analysen.

For å kunne bruke en kostnadsminimeringsanalyse 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 den nye versjonen av oktokog alfa (Kovaltry), sammenlignet med den eldre versjon av oktokog alfa (Kogenate).

I preparatomtalen er dosering av Kovaltry og Kogenate omtrent tilsvarende ved langtids blødningsprofylakse hos pasienter med alvorlig hemofili A, med et forbruk på 20-40 IE pr. kg kroppsvekt, gitt med intervaller på 2-3 dager for Kogenate og 2-3 ganger i uken for Kovaltry.

Legemiddelverket legger av dette til grunn at det ikke vil være noen forskjell av betydning i gjennomsnittlig forbruk av Kovaltry og Kogenate i klinisk praksis.

4.1 LIS-ANBUD

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

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
- Hemofili A 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 resultater mellom gammel og ny formulering av oktokog alfa. Legemiddelverket mener derfor det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av gammel og ny formulering av oktokog alfa er lik.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*
Siden det ikke er noen klinisk relevante forskjeller mellom gammel og ny formulering av oktokog alfa mener Legemiddelverket at den nye formuleringen er kostnadseffektiv dersom prisen er lik som eller lavere enn dagens billigste rekombinante faktor VIII-konsentrat.

Legemiddelverket anbefaler at oktokog alfa (Kovaltry) inngår i LIS-anbud på like vilkår som andre konvensjonelle faktor VIII-konsentrater.

Statens legemiddelverk, 27-10-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Lilly Shi
Rita A. Hvalbye

REFERANSER

1. (EMA) EMA. EPAR summary for the public, Kovaltry. 2016.
 2. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Kovaltry. 2016.
 3. George LA, Camire RM. Profile of efralotocog alfa and its potential in the treatment of hemophilia A. *Journal of blood medicine*. 2015;6:131-41.
 4. SL. Hurtig metodevurdering: Elocta 2016. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%C3%B8konomiske%20rapporter/E/Elocta_hemofiliA_2016.pdf.
 5. F. A. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis: University of Oslo; 2012.
 6. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic Hemophilia Guidelines 2015 [31.03.2016]. Available from: http://www.skane.se/Public/SUS_extern/Verksamheter/Hematologi_Koagulation/Dokument/Koag/V%c3%a5rdprogram%20koag/NORDIC_HEMOPHILIA_GUIDELINES_FINAL_20150623.pdf
 7. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. *Haemophilia*. 2016;22(5):706-12.
 8. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13(3):360-9.
 9. Ljung R, Kenet G, Mancuso ME, Kaleva V, Rusen L, Tseneklidou-Stoeter D, et al. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia*. 2016;22(3):354-60.
-

Kommentarer från Bayer angående Hurtig metodevurdering av Kovaltry – vurdering fra Statens Legemiddelverk, av oktober 2016, Legemiddelverkets beställningsnummer: ID2016_035

Bayer ser positivt på Legemiddelverkets genomgång av Kovaltry och är i stort enlig med slutsatserna. Bayer vill dock betona vad den något ändrade doseringen i SPC innebär i praktiken:

- Kovaltry doseras med 20-40 IU 2-3 gånger/vecka, dvs 104 - 156 gånger/år.
- Kogenate doseras med 20-40 IU var 2-3 dag, dvs 121,7 - 183 gånger/år.


2-3 gånger/vecka är således inte detsamma som var 2-3 dag och innebär en möjlig 15% minskning av antalet doseringstillfällen – med bibehållen dos. Detta innebär att Kovaltry har en lägre dosering än Kogenate med samma behandlingseffekt vid dosering efter preparatomtalen.

I praxis doseras Kogenate idag ofta varannan dag. Om denna dosering fasthålls av läkaren även vid användning av Kovaltry kommer samma mängd faktorkoncentrat förbrukas för båda produkterna men patientens faktorkoncentratnivå bör höjas något i enlighet med de farmakokinetiska skillnader som finns mellan produkterna, dvs. risken att patienten börjar blöda minskar teoretiskt (ej visat ännu i studier). Om doseringen däremot tar hänsyn till möjligheten för längre doseringsintervall med Kovaltry, leder det till en mindre förbrukning än med Kogenate.

Kovaltry kan således innebära oändrad eller minskad faktorkoncentratkonsumtion.

Vi tackar för ert arbete och ser fram emot Beslutterforums anbefaling.

Köpenhamn 27 Oktober 2016



Sara Engstrand
Hälsoekonom