



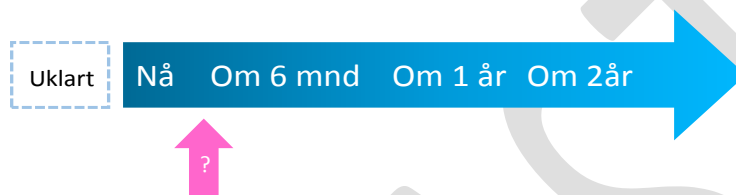
Eftrenonacog alfa til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B (medfødt faktor IX mangel)

Legemiddel, Spesialisthelsetjenesten, Blod

Eftrenonacog alfa; Biogen Idec, markedsført under lisens av Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv:



Metoden har ikke markedsføringstillatelse i Europa men preparatet fikk positiv opinion 25. februar 2016. Alprolix ble godkjent av FDA i 2014.

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.

Vi har ikke identifisert publiserte utenlandske metodevurderinger av metoden.

Publisert forskning

Følgende fase III studier med Alprolix er avsluttet og publisert:

- B-LONG, tidligere behandlede voksne og ungdommer, (Powell et al. *NEJM* 2013), (Powell et al. *Brit J Haematol* 2015)
- Kids B-LONG, tidligere behandlede barn opp til 12 år, publisert kun som abstrakt (Fischer et al. [Abstract ISTH]. *Thromb Haemost. Suppl.* 2015)

Registrerte og pågående studier

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer	Forventet ferdig
B-LONG (n=123)	rFIXFc	BeneFIX	Sikkerhet og effekt	NCT01027364	Avsluttet
Kids B-LONG (n=30)	rFIXFc	FIX	Sikkerhet	NCT01440946	Avsluttet
B-YOND	rFIXFc		Sikkerhet og effekt	NCT01425723	Pågående
PUPs B-LONG	rFIXFc		Sikkerhet	NCT02234310	Pågående

Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

Metoden

Erstatningsterapi med faktor IX for behandling av pasienter med hemofili B finnes både i form av plasmaderivert samt rekombinant faktorkonsentrat. Plasmaderivert faktorkonsentrat utvinnes fra human plasma, mens rekombinant faktorkonsentrat fremstilles genteknologisk, dvs uten innblanding av blodgiverplasma. Alprolix tilfører en rekombinant behandling med forlenget halveringstid sammenlignet med konvensjonell faktor IX-behandling, noe som kan sikre godt behandlingsresultat gjennom en redusert behandlingsbyrde og en større mulighet for å tilpasse doseringsintervallenes lengde samtidig som det opprettholdes blødningsbeskyttelse.

Alprolix er et helt rekombinant fusionsprotein med forlenget halveringstid bestående av human koagulasjonsfaktor IX kovalent bundet til Fc-domenet, hvilket er den konstante delen i humant immunglobulin G1. Fc-domenet i Alprolix binder til FcRn-reseptoren som inngår i en naturlig transportvei mellom blodplasma og cellene og som beskytter mot nedbrytning i cellene. Alprolix utnytter således denne naturlige transportveien som tilbakefører molekylene til sirkulasjonen og som fører til lengre halveringstid i plasma.

Alprolix administreres via intravenøs injeksjon.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag
Alprolix er forventet brukt til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili B (medfødt faktor IX mangel). Alprolix kan brukes til alle aldersgrupper.
Hemofili er en uvanlig, arvelig sykdom der blodet ikke koagulerer normalt på grunn av feil på, eller manglende koagulasjonsfaktorer. Dette medfører økt blødningstendens, spontant, og/eller etter traume eller kirurgi. De to vanligste formene er hemofili A og B. Begge variantene nedarves kjønnsbundet og rammer gutter og menn. Mens hemofili A står for 80-85 % av hemofilifellene, står hemofili B for 15-20 %. Dette tilsvarer en global prevalens på 1,4 per 100 000 menn. Ifølge en undersøkelse gjort av Nordic Haemophilia Council fra 2012 var totalt 104 pasienter med hemofili B registrert hos det sentrale hemofilisenteret i Oslo hvor 28 hadde alvorlig, 52 moderat, og 24 mild sykdom. Data fra Reseptregisteret viser at færre enn 39 hemofili B pasienter ble behandlet med FIX konsentrat (B02BD04 eller B02BD09) i 2014.
Symptomer ved alvorlig og moderat sykdom er mer eller mindre spontane blødninger som rammer muskler og ledd. Ubehandlet fører dette til en smertefull trykkøkning i leddene, og på sikt nedbrytning av leddbrusken og alvorlig funksjonsnedsettelse. Personer med hemofili risikerer dessuten og rammes av andre alvorlige blødninger som hjerneblødning og mageblødning med potensielt dødelig utgang.
Alvorlighetsgrad
Hemofili B kategoriseres i tre ulike alvorlighetsgrader, avhengig av faktor IX (FIX) aktiviteten i plasma: alvorlig, moderat og mild. Alvorlig hemofili defineres som koagulationsfaktoraktivitet <1% av normalt nivå (< 0.001 IE/mL), moderat som aktivitet 1-5% av normalt nivå (0.001-0.005 IE/mL) og mild som >5-<40% av normalt nivå (>0.05-<0.40 IE/dL). Blødningsrisikoen er som oftest relatert til faktoraktiviteten, noe som gir seg utslag i at sykdommen ofte oppdages på forskjellig tid avhengig av alvorlighetsgrad. For pasienter med alvorlig, og moderat hemofili vil de første blødningene vanligvis oppstå henholdsvis ved 5-6 mnd og 1-2 års alder, når barna lærer seg å krabbe eller gå. Ved mild hemofili derimot oppstår blødningene ofte i forbindelse med operasjoner eller større skader, og oppdages først senere i livet.
Før moderne behandling med koagulasjonsfaktorer fantes tilgjengelig, var leveutsiktene dårlig. Fremskritt innen diagnostikk og økt tilgjengelighet og bruk av faktorkonsentrat, fremfor alt som blødningsprofylakse, har økt overlevelsen for blødere i Norden fra ca 15 år til nærmest normal livslengde.
Dagens tilbud
Dagens tilbud innen faktor IX-erstatning består av plasmaderiverende faktor IX-konsentrater (Immunine® og Octanine®) og et rekombinant faktor IX-konsentrat (BeneFIX®), hvor de plasmaderiverende er de som hovedsakelig brukes.
Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)
Klinisk effekt
Mortalitet sammenlignet med relevant komparator er ikke formelt studert.
Generelt i alle studiene ble årlig blødningsrate (ABR) opprettholdt på et lavt nivå eller lavere, samtidig som faktorkonsumpsjonen ble redusert sammenlignet med tidligere profylaktisk behandling. Doseringsintervallet for profylaktisk behandling kunne samtidig opprettholdes eller forlenges fra omtrent to injeksjoner per uke til en injeksjon hver, eller annenhver uke (ungdommer og voksne). Alprolix var også effektiv til behandling av akutte blødninger hos både barn og voksne.
Farmakokinetiske (PK)-data fra B-LONG og Kids B-LONG viser at Alprolix har en betydelig lengre halveringstid enn konvensjonelt rFIX-konsentrat. Som for andre faktorkonsentrater er halveringstiden aldersavhengig (kortere hos barn enn voksne), men den relative forskjellen er den samme.
Livskvalitet:
Effekt av Alprolix på livskvalitet ble målt hos både barn (CHO-KLAT, Hemo Sat Patient Satisfaction Scale for parents og EQ-5D-Y for children) og ungdommer/voksne (Haem-A-QoL - Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults). For barn var det små endringer fra baseline, mens ungdom voksne hadde forbedring av sin livskvalitet, særlig innenfor domene «fysisk helse» og «idrett og fritid».
Risiko/bivirkninger
I B-LONG (ungdommer og voksne) rapporterte 13 av 119 pasienter minst en alvorlig bivirkning, hvorav en ble ansett å muligens være relatert til behandling med Alprolix. Ingen vaskulære trombotiske hendelser eller alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner ble rapportert; heller ingen dødsfall.
I Kids B-LONG (barn opptil 12 år) rapporterte 4 pasienter totalt 11 alvorlige bivirkninger, men ingen av disse ble ansett å være relatert til behandlingen med Alprolix. Ingen anafylatiske reaksjoner, hypersensitivitet eller trombotiske bivirkninger ble rapportert.

<p>I oppfølgingsstudien B-YOND, med en gjennomsnittlig behandlingstid på knapt 30 måneder, ble det rapportert en alvorlig bivirkning ansett relatert til legemiddelbehandlingen (nyrekolikk hos pasient med tidligere anamnese på kolikk, grunnet koagelutvikling i urinveiene). Ingen utvikling av antistoffer ble rapportert fra de kliniske studiene.</p>	
<p>Risiko for ansatte eller pårørende: Ingen</p>	
<p>Kostnader</p>	
<p><i>Legemiddelkostnad:</i> Pris for Alprolix er ennå ikke kjent, men tilsvarende produkt med forlenget halveringstid for pasienter med hemofili A (Elocta), som for tiden er til metodevurdering, er per dags dato ca 40 % dyrere enn standard faktor VIII-konsentrat.</p>	
<p><i>Ressursbruk i helsetjenesten:</i></p> <p>Potensielt lavere ressursforbruk i helsetjenesten da pasienter (for eksempel barn) med behov for assisterte injeksjoner kan komme sjeldnere til sykehus eller poliklinikk. Samme eller bedre blødningskontroll på færre injeksjoner per uke kan også redusere kostnaden for behandling av hemofili B med FIX-konsentrat i Norge.</p>	
<p>Andre egenskaper</p>	
<p>Organisatoriske konsekvenser: Ingen</p>	
<p>Etiske konsekvenser: Ingen</p>	
<p>Juridiske konsekvenser: Ingen</p>	
<p>Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon</p>	
<p>Varselet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under arkfanen mer om oss Metodevarsler om legemidler er utformet av Statens legemiddelverk i samarbeid med Kunnskapssenteret. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.</p>	
<p>Hovedkilder for metodevarselet er:</p>	
<p>B-LONG</p> <ul style="list-style-type: none"> - Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369(24):2313-2323. - Powell JS, Shapiro AD, Ragni MV, et al. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. <i>Br J Haematol.</i> 2015 Jan;168(1):113-23. - Shapiro AD, Perry D, Baker RI, et al. Analysis of target joint bleeding with prophylactic use of recombinant Factor IX Fc fusion protein in patients with severe haemophilia B [Presented at the American Society of Hematology (ASH) 57th Annual Meeting, Orlando, FL, USA, 5–8 December 2015]. <i>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).</i> 2015;126:2294 - Powell JS, Apte S, Chambost H, et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. <i>Br J Haematol.</i> 2015 Jan;168(1):124-34 	
<p>Kids B-LONG</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of recombinant factor IX FC fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG) [Presented at the XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada, 20–25 June 2015]. <i>Thromb Haemost.</i> 2015;13(Suppl 2):87. 	
<p>B-YOND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mahlangu J, Shapiro AD, Pasi KJ, et al. Extended-interval prophylaxis with rFIXFc in adults and adolescents with hemophilia B: interim results of the B-YOND extension study [Presented at the American Society of Hematology (ASH) 57th Annual Meeting, Orlando, FL, USA, 5–8 December 2015]. <i>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).</i> 2015;126(23):1088. - Kulkarni R, Nolan B, Bennett CM, et al. Clinical outcomes in children with hemophilia B treated long term with rFIXFc: interim results of the B-YOND extension study [Presented at the American Society of Hematology (ASH) 57th Annual Meeting, Orlando, FL, USA, 5–8 December 2015]. <i>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).</i> 2015;126(23):1093. 	
Første varsel	17.02.2016
Siste oppdatering	05.04.2016