

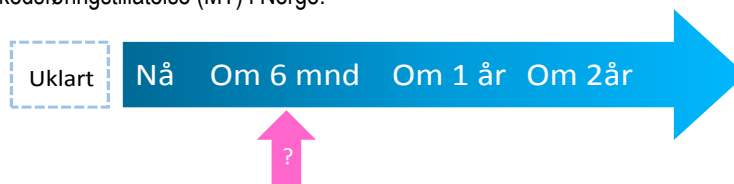


Turoktokog alfa pegol til behandling av hemofili A

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Sjeldne diagnoser
Virkestoffnavn: Turoktokog alfa pegol; turoctocog alfa pegol; NNC 0129-0000-1003; N8-GP
Handelsnavn: -
ATC-kode: B02BD02
MT søker/innehaver: Novo Nordisk A/S (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Turoktokog alfa pegol er et nytt rekombinant pegylert human koagulasjonsfaktor VIII konsentrat, som er søkt godkjent til behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A. Glykopeglyering er en prosess som innebærer at den kjemiske forbindelsen polyetylen glykol (PEG) festes til koagulasjonsfaktor VIII, noe som vil øke halveringstiden av turoktokog alfa pegol sammenliknet med konvensjonelle faktor VIII-preparater. Dette kan føre til behov for mindre hyppig dosering ved profylaktisk bruk. Legemidlet gis som intravenøs injeksjon (1,2).

Et beslektet legemiddel, som inneholder virkestoffet turoktokog alfa (NovoEight) (ikke pegylert), er allerede godkjent og markedsført i Norge og EU til behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel), til bruk i alle aldersgrupper (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hemofili A er en arvelig sykdom som skyldes en feil i faktor VIII-genet som fører til redusert eller manglende aktivitet av koaguleringsfaktor VIII. Dette hindrer blodet i å koagulere og fører til økt risiko for alvorlig og livstruende blødning. Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv faktor VIII. De som har mindre enn 1 % av normal faktoraktivitet i blodet har hemofili i alvorlig grad (spontane ledd og muskelblødninger oppstår). Faktoraktivitet mellom 1 og 5 % kalles moderat hemofili (ledd og muskelblødninger kan oppstå spontant eller etter mindre traumer), og er faktoraktiviteten mellom 5 og 40 % kalles det hemofili i mild grad (det oppstår sjelden spontane blødninger, men det er stor risiko for blødning etter skader eller kirurgiske inngrep) (4,5). Alvorlighetsgraden av hemofili er uendret gjennom hele livet, og den er alltid den samme innen den samme slekten. Det er ca. 400 personer med hemofili A i Norge (tall fra 2014), og av disse har ca. 2/3 hemofili av moderat eller alvorlig grad (6). Det er uklart hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.

Dagens behandling

Behandling og forebygging av blødninger skjer fortrinnsvis med intravenøs tilførsel av faktor VIII. Konsentrater av faktor VIII produseres enten fra plasma tappet fra friske blodgivere (virusinaktivert) eller industrielt ved hjelp av genteknologiske metoder (rekombinante konsentrater). De aller fleste med hemofili A behandles i dag med rekombinante konsentrater. Hensikten med behandlingen er å forhindre blødning, stoppe pågående blødning og om mulig forhindre at gjentatte blødninger fører til leddskader og kronisk invaliditet. Behandlingsstrategien vil være forskjellig for alvorlig grad versus moderat eller lett grad av hemofili A.

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. «Ved behov» (on-demand) behandling innebærer at pasientene behandles med faktor VIII-konsentrater ved 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. «Ved behov» behandling anses som tilstrekkelig ved mild hemofili

A og hos en del pasienter med moderat hemofili A. For personer med mild grad av hemofili A foreligger også muligheten for å tilføre et legemiddel (desmopressin/Octostim®) som forbigående flerdobler mengden faktor VIII i blodet. Legemidlet finnes både som neseppray og injeksjonsvæske, og er en effektiv behandling ved mindre blødninger (f.eks. ved tanntrekking) (4,5,6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Vi har identifisert flere norske ferdigstilte metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2015_058](#), [ID2016_035](#), [ID2016_052](#), og [ID2016_090](#)).
- Flere nye legemidler til behandling av hemofili A er dessuten foreslått til vurdering i Nye Metoder eller er under metodevurdering (for status se [nyemetoder.no](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger flere relevante internasjonale metodevurderinger eller systematisk oversikter (7,8,9).

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (gutter/menn) ≥12 år med alvorlig hemofili A (FVIII aktivitet <1%), tidligere behandlet med FVIII. (N=186)	Turoktokog alfa pegol administrert intravenøst som: a) profylaktisk behandling (50 IU/kg hver 14. dag) b) behandling ved behov (20-75 IU/kg)	Ingen	Forekomst av FVIII-inhibitorer ≥0,6 BU, samt årlig blødningsrate i profylaksearmen, etter 24 og 36 måneder og ved avslutning av studien.	NCT01480180 Fase III, EudraCTnr 2011-001142-15 (PATHFINDER 2)	Desember 2018. Publiserte data foreligger.
Pasienter (gutter/menn) ≥12 år med alvorlig hemofili A som deltar i studien PATHFINDER 2 og har mottatt ≥5 doser turoktokog alfa pegol i den studien, og skal gjennomgå en større kirurgisk prosedyre. (N=49)	Turoktokog alfa pegol administrert intravenøst. Individuelt tilpassede doser.	Ingen	Hemostatisk effekt under kirurgi, vurdert ved hjelp av en 4-punkt skala («excellent, good, moderate, none»).	NCT01489111 Fase III, EudraCTnr 2011-001144-30 (PATHFINDER 3)	Desember 2018
Pasienter (gutter) opptil 11 år med alvorlig hemofili A (FVIII aktivitet <1%), tidligere behandlet med FVIII, uten antistoffer mot FVIII. (N=68)	Turoktokog alfa pegol administrert intravenøst.	Ingen	Forekomst av FVIII-inhibitorer ≥0,6 BU fra uke 0-26 i studien.	NCT01731600 Fase III EudraCTnr 2012-001711-23 (PATHFINDER 5)	September 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; FVIII: koaguleringsfaktor VIII; BU: Bethesda Unit

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input checked="" type="checkbox"/>	Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av hemofili A.

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering
- Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere nye metoder til rutineprofylakse av Hemofili A. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene

Hovedkilder til informasjon

- 1) Turoctocog alfa pegol. (13. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/turoctocog-alfa-pegol>.
- 2) EMA: turoctocog alfa pegol - EMEA/H/C/004883, Orphan. Tilgjengelig fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/06/WC500250664.pdf
- 3) Statens legemiddelverk: Preparatomtale (SPC): NovoEight (turoctocog alfa). Tilgjengelig fra http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf
- 4) Guidelines for the management of hemophilia. 2. edition. World Federation of Hemophilia. Hentet 28.08.2018 fra <https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>
- 5) Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel) (T4.5.1). Norsk legemiddelhandbok (oppdatert 14.03.2018). Tilgjengelig fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/6582/?ids=6583#6583>
- 6) Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser. Hemofili A og B – moderat grad. Tilgjengelig fra <https://www.ous-research.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili%20A%20og%20B%20moderat%20grad/8547>
- 7) Mahlangu J, et al. (2018). Defining extended half-life rFVIII: A critical review of the evidence. Haemophilia. 24(3), 348-358.
- 8) Hassan S, et al. (2018). Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. J Thromb Haemost. 16(6), 1055-1068.
- 9) O'Hara J, et al. (2018). Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. Haemophilia. doi: 10.1111/hae.13546.

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018