

Hurtig metodevurdering

Rurioktokog alfa pegol
(Adynovi) til behandling av
hemofili A

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

07-03-2018

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

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Adynovi (rurioktokog alfa pegol). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Adynovi i henhold til bestilling ID2016_090: «Rurioktokog alfa pegol (Adynovate) til behandling av hemofili A» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten (Shire).

Bakgrunn

Adynovi er et legemiddel til behandling av hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Den generelle kliniske effekten ved behandling av hemofili A er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 175 pasienter er aktuelle for behandling med Adynovi hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Shire.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Adynovi virker ved å erstatte pasientens manglende koagulasjonsfaktor VIII, og fremmer dermed normal koagulasjon hos pasienter med hemofili A. Legemiddelverket mener at effekten til Adynovi sammenlignet med dagens erstatningsterapi med faktor VIII er tilstrekkelig godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Produsenten har sendt inn en forenklet kostnadsminimeringsanalyse, og alvorlighetsgraden av hemofili A, gitt dagens standardbehandling, er derfor ikke kvantifisert.

Kostnadseffektivitet

Produsenten har levert en forenklet kostnadsminimeringsanalyse hvor Adynovi sammenlignes med dagens standardbehandling. Det antas at effekten og sikkerheten av Adynovi er minst like god som dagens standardbehandling, og at forbruket av faktor VIII er tilsvarende mellom produktene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener Adynovi kan inngå i LIS-anbudet for bløderpreparater på like vilkår som andre faktor VIII-preparater.

Budsjettkonsekvenser

Det antas at Adynovi ikke vil utvide bruken av faktor VIII-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Dersom prisen for Adynovi er sammenlignbar med de andre faktor VIII-preparatene på det norske markedet, vil innføring av Adynovi ikke medføre budsjettkonsekvenser av betydning.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING	7
1.2 HEMOFILI A	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	7
1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A	8
1.4.1 <i>Behandling med Rurioktokog alfa pegol.....</i>	<i>8</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis.....</i>	<i>9</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>9</i>
1.4.4 <i>Behandling med efmoroktokog alfa</i>	<i>9</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	11
3 PICO.....	13
3.1 PASIENTPOPULASJON	13
3.2 INTERVENSJON	14
3.3 KOMPARATOR	14
3.4 UTFALLSMÅL	15
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>15</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>16</i>
4 ØKONOMISK ANALYSE	17
4.1 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	17
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	18
6 KONKLUSJON.....	19
REFERANSER.....	20

LOGG

Bestilling:	<i>ID2016_090: Rurioktokog alfa pegol (Adynovate) til behandling av hemofili A</i>	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Shire	
Preparat:	Adynovi	
Virkestoff:	Rurioktokog alfa pegol	
Indikasjon:	Behandling og profylakse av blødning hos pasienter over 12 år med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)	
ATC-nr:	B02BD02	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	11-07-2016	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-02-2017	
Klinikere kontaktet for første gang	14-02-2018	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	14-02-2018	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	31-05-2017	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-12-2017	
Rapport ferdigstilt:	07-03-2018	
Saksbehandlingstid:	384 dager hvorav 194 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma og avklaring vedrørende markedsføringstilatelse	
Saksutredere:	Bjørn Oddvar Strøm Elin Bjørnhaug Lilly Shi	
Kliniske eksperter:	Pål Andre Holme Heidi Glosli	
<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 (Annual Bleeding Rate)
ABsR	Årlig spontan blødningsrate
AUC	Arealet under kurven
CL	clearance/utskillelse
ED	eksponeringsdager
EMA	European Medicines Agency
Fc	fragment crystallizable – en del av immunoglobuliner
FVIII	koagulasjonsfaktor VIII
IE	internasjonale enheter
IU	International units/internasjonale enheter
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MRT	Median recovery time
PEG	Polyetylen glykol
PK	farmakokinetikk
SPC	Summary of Product Characteristics/preparatomtale

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. I denne saken har Legemiddelverket vurdert effekten og kostnadene av rurioktokog alfa pegol opp mot andre legemidler til behandling av hemofili A. Produsentene har antatt lik effekt og sikkerhet mellom de ulike aktuelle legemidlene til begandling av hemofili A, og har derfor levert en forenkelt kostnadsminimeringsanalyse. Siden koagulasjonfaktor inngår i et LIS-anbud, har Legemiddelverket kun vurdert om effekt og sikkerhet av rurioktokog alfa pegol er sammenlignbar med andre legemidlene til begandling av hemofili A.

1.2 HEMOFILI A

Hemofili A er en 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 blødninger og hjerneblødninger. Ved mildere former for hemofili A sees blødninger stort sett i forbindelse med traumer eller kirurgiske inngrep. Over tid vil gjentatte blødninger kunne gi invalidiserende leddskader hos pasienter uten tilstrekkelig behandling. Totalt er det omtrent 175 pasienter med alvorlig hemofili A i Norge (1).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ubehandlet hemofili A er en 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.

Shire har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har vurdert denne som tilstrekkelig og har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad i forbindelse med denne metodevurderingen.

1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A

1.4.1 Behandling med Rurioktokog alfa pegol

- Indikasjon
Behandling og profylakse av blødning hos pasienter over 12 år med hemofili A (medfødt faktor VIII mangel). Sikkerhet og effekt av rurioktokog alfa pegol hos tidligere ubehandlede pasienter har ennå ikke blitt fastslått, og det finnes ingen tilgjengelige data for slik bruk.
- Virkningsmekanisme
Rurioktokog alfa pegol er en rekombinant full-lengde human koagulasjonsfaktor VIII, som er modifisert med 20 kDa forgrenede polyetylen glykolgrupper for å oppnå lenger halveringstid (pegylert). Det virker ved å erstatte egenprodusert faktor VIII hos pasienter som mangler dette, og fremmer dermed normal koagulasjon. På grunn PEGyleringen blir proteinet mer stabilt, og har omtrent 50 % lenger halveringstid enn konvensjonelle faktor VIII-produkter.
- Dosering
Rurioktokog alfa pegol doseres basert på pasientens kroppsvekt. Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen, lokalisering og omfang av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Ved langtidsprofylakse anbefales det at dosen justeres basert på målte faktor VIII-nivåer. Den anbefalte dosen ved langtidsprofylakse er 40 til 50 IE/kg for ungdom ≥ 12 år og voksne gitt to ganger ukentlig med 3 til 4 dagers intervaller. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens.

Langsiktig sikkerhet av rurioktokog alfa pegol hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått.

Ved behandling av blødningsepisoder eller kirurgi (behandling etter behov) er anbefalt dose avhengig av ønsket økning av faktor VIII-nivå i plasma (%), som igjen avhenger av alvorligheten av blødningen eller omfanget av planlagt kirurgi.

- Bivirkninger
Det er observert sjeldne tilfeller av overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på injeksjonsstedet, frysninger, hetetokter, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, uro, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, pipende pust), og disse 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 faktor VIII, inkludert rurioktokog alfa pegol. Hvis slike inhibitorer dannes, vil tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons.

For utfyllende informasjon om rurioktokog alfa pegol henvises det til SPC (2).

1.4.2

1.4.3 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer, men fagmiljøene har utarbeidet nordiske behandlingsveiledere (1)

Målsetningen for behandlingen av hemofili A er å forebygge ukontrollerte blødninger, stoppe pågående blødning, og på lengre sikt også komplikasjoner som leddskader grunnet blødning. 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.

Behandling ved behov 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. Behandling ved behov 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 konvensjonelle 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 behandling ved behov (1).

1.4.4 Komparator

Efmoroktokog alfa er det eneste rekombinante faktor VIII konsentratet med forlenget virketid som er på det norske markedet forut for markedsføringstillatelsen til Rurioktokog alfa pegol, og Legemiddelverket mener det er mest relevant å sammenligne disse to produktene.

Komparator for denne metodevurderingen er derfor efmoroktokog alfa (Elocta).

1.4.5 Behandling med efmoroktokog alfa

- Indikasjon
Efmoroktokog alfa er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i alle aldersgrupper.
- Virkningsmekanisme
Efmoroktokog alfa er et langtidsvirkende, rekombinant fusjonsprotein mellom human koagulasjonsfaktor VIII og Fc-domenet, som er den konstante delen av humant immunglobulin

G1. Det virker ved å erstatte egenprodusert faktor VIII hos pasienter som mangler dette, og fremmer dermed normal koagulasjon. På grunn av koblingen til Fc-domenet blir det samlede proteinet mer stabilt, og har omtrent 50 % lenger halveringstid enn konvensjonelle faktor VIII-produkter.

- Dosering

Efmoroktokog alfa doseres basert på pasientens kroppsvekt. Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen, lokalisering og omfang av blødningen og av pasientens kliniske tilstand. Ved langvarig profylakse er den anbefalte dosen 50 IU/kg kroppsvekt hver 3. til 5. dag. Dosen kan justeres basert på pasientens respons i området 25 til 65 IU/kg. I noen tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan det være nødvendig med kortere doseringsintervaller eller høyere doser. Det anbefales at faktor VIII-nivåene i plasma måles, og at dosen og doseringsintervall justeres basert på dette. Ved behandling av blødningsepisoder eller kirurgi (behandling ved behov) er anbefalt dose avhengig av ønsket økning av faktor VIII-nivå i plasma (%), som igjen avhenger av alvorligheten av blødningen eller omfanget av planlagt kirurgi.

- Bivirkninger

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte hevelser i ansiktet, utslett, elveblest, sammensnøring i brystet og pustevansker, brennende og stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generalisert urticaria, hodepine, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi) er sett i sjeldne tilfeller og kan i noen tilfeller progrediere til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med faktor VIII, inkludert efmoroktokog. Hvis slike inhibitorer dannes, vil tilstanden vises som utilstrekkelig klinisk respons.

For utfyllende informasjon om efmoroktokog alfa henvises det til SPC (3).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som ligger til grunn for søknaden er de samme som ble brukt for å søke om markedsførings-tillatelse. Shire har gjennomført et forenklet litteratursøk i Pubmed. Søkestrategi og søkeresultat er dokumentert, men begrunnelsen for de selekterte studiene er derimot mangelfull.

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
Type design				
NCT01599819 Fase 1, prospektiv, åpen, cross-over, dose-eskaleringsstudie	Konkle 2015 (4)	Tidligere behandlede mannlige pasienter (12-65 år) med alvorlig hemofili A (FVIII nivå < 1%)	30 ± 3 IU/kg Advate/Adynovi (n=9) 60 ± 6 IU/kg Advate/Adynovi (n=10)	Advate benyttet for farmakokinetisk sammenligning
NCT01736475 Fase 2/3, prospektiv, multisenter, åpen studie	Konkle 2015 (4)	Tidligere behandlede mannlige pasienter (12-65 år) med alvorlig hemofili A (FVIII nivå < 1%)	45 ± 5 IU/kg Advate/Adynovi (n=26) Profylakse: 45 ± 5 IU/kg 2 ganger per uke (n=121) Ved behov: 10-60 ± 5 IU/kg (n=17)	Advate benyttet for farmakokinetisk sammenligning
NCT02210091 Fase 3, prospektiv, multisenter, åpen studie	Mullins 2017 (5)	Tidligere behandlede mannlige pasienter (< 12 år) med alvorlig hemofili A (FVIII nivå < 1%)	60 ± 5 IU/kg Advate/Adynovi (n=31) Profylakse: 50 ± 10 IU/kg 2 ganger per uke (n=66)	Advate benyttet for farmakokinetisk sammenligning

Pågående studier

- NCT01945593: en åpen forlengelsesstudie for pasienter som tidligere har fullført andre studier med rurioktokog alfa pegol (både barn og voksne pasienter).
- NCT01913405: effekt og sikkerhetsstudie av rurioktokog alfa pegol til perioperativ behandling av voksne pasienter med alvorlig hemofili A.
- NCT02585960: effekt og sikkerhetsstudie av rurioktokog alfa pegol dosert til et faktor VIII trough nivå på 1-3 % og 8-12 %.
- NCT02615691: effekt og sikkerhetsstudie av rurioktokog alfa pegol hos barn < 6 år som er tidligere ubehandlet eller minimalt behandlet (≤ 3 eksponeringsdager/behandlinger) for alvorlig hemofili A.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt og sikkerhet til rurioktokog alfa pegol er vurdert i to fase III studier: den pivotale studien i gutter/menn ≥ 12 år til 65 år, og den pivotale studien i guttebarn fra 0 år til 12 år.

Begge studiene er utført i tråd med EMAs retningslinjer for klinisk utprøving av faktor VIII-produkter på følgende punkter:

- Tilstrekkelig antall av relevant pasientpopulasjon (tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A i relevante aldersgrupper).
- Tilstrekkelig studievarighet for vurdering av rurioktokog alfa pegols effekt i profylaktisk behandling.
- God metodisk kvalitet på den farmakokinetiske sammenligningsstudien.
- Anerkjente og relevante endepunkter på effekt og sikkerhet (ABsR, ABR, behandlingssuksess, inhibitordannelse).

Studiene har også følgende svakheter:

- Åpent studiedesign.
- Effekt og sikkerhet av rurioktokog alfa pegol hos relevante pasienter over 65 år er ikke undersøkt.

Studiene har de overnevnte svakheterne, men de er i det store og hele utført i tråd med EMAs retningslinjer. Samlet vurderer Legemiddelverket at den kliniske dokumentasjonen er relevant og tilstrekkelig for metodevurderingen.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Rurioktokog alfa pegol (Adynovi) har markedsføringstillatelse til behandling og profylakse av blødning hos pasienter over 12 år med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Langsiktig sikkerhet av rurioktokog alfa pegol hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Imidlertid har legemidlet i tidligere studie også blitt benyttet til en liten gruppe tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A i aldersgruppa < 12 år (32 pasienter i alderen < 6 år og 34 pasienter i alderen 6 til < 12 år). Beslektede legemidler (f.eks. efmoroktokog alfa) er indisert for alle aldersgrupper, og Legemiddelverket antar at også rurioktokog alfa pegol vil kunne bli benyttet også til barn < 12 år (såkalt off label bruk), basert på informasjonen som er presentert i SPC. Eventuelt omfang av slik off-label bruk er ikke kjent. Det regnes med at pasienter aktuelle for profylaktisk behandling vil utgjøre omtrent 80-85 % av totalforbruket (1).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den pivotale studien hos pasienter over 12 år (4):

Pasientgrunnlaget besto av tidligere behandlede mannlige pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1%) i aldersgruppen 12-65 år. Majoriteten var kaukasiske menn (75,2 %).

Den pivotale studien hos barn under 12 år (5):

Pasientgrunnlaget besto av tidligere behandlede mannlige pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1%) i aldersgruppen 0 til <12 år. Majoriteten var kaukasiske barn (65,2 %).

Pasientene i studiene var alle gutter eller menn og anses relevant siden alvorlig hemofili A i praksis kun rammer gutter. Studiepopulasjonen inkluderte også pasienter med ulik tidligere behandling (profylaktisk eller ved behov). Også dette vurderes som relevant for norsk klinisk praksis.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Den innsendte populasjonen i analysen baseres direkte på studiepopulasjonen. Firma har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner rurioktokog alfa pegol med efmoroktokog alfa.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientgrunnlaget fra de kliniske studiene anses som relevant og overførbart til norske forhold, siden det norske pasientgrunnlaget mest sannsynlig også består av gutter og menn med kaukasisk opprinnelse.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at behandlingen med rurioktokog alfa pegol vil være i tråd med anbefalingene gitt i preparatomtalen. Ved langtidsprofylakse anbefales det at dosen justeres basert på målte faktor VIII-nivåer i plasma. Den anbefalte dosen ved langtidsprofylakse er 40 til 50 IE/kg for ungdom ≥ 12 år og voksne.

I norsk klinisk praksis får omtrent 75 % av de voksne pasientene med alvorlig hemofili A profylaktisk behandling med faktor VIII-konsentrater. Det antas derfor at profylaktisk behandling med rurioktokog alfa pegol er relevant for denne pasientpopulasjonen (≥ 12 år).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den kliniske studien for ungdom ≥ 12 år og voksne ble rurioktokog alfa pegol gitt i dosen 45 ± 5 IU/kg administrert 2 ganger per uke. Resultatene fra studien viser at median dose per profylaktisk infusjon var 44,6 IE/kg (Q1: 42,6 IE/kg og Q3: 46,8 IE/kg), og median antall doser var 1,96 pr uke.

Doseringen i studiene er i samsvar med dosering for rurioktokog alfa pegol angitt i preparatomtalen.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte analysen av forbruket av rurioktokog alfa pegol er det antatt at doseringen av rurioktokog alfa pegol vil være som i de kliniske studiene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at forbruket fra de pivotale kliniske studiene trolig vil samsvare med det som vil bli brukt i klinisk praksis, og legger denne doseringen til grunn i den videre analysen.

Legemiddelverket godtar doseringen fra de kliniske studiene.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis brukes i dag ulike faktor VIII-konsentrater, i hovedsak rekombinante. Alle disse legemidlene har like vilkår i en anbuds konkurranse. De fleste av dem er konvensjonelle faktor VIII-konsentrater med doseringer i området 20-40 IE/kg gitt hver 2. eller 3. dag ved profylaktisk bruk. Men et av preparatene som er tilgjengelig, efmoroktokog alfa (Elocta), har forlenget halveringstid som er tilsvarende som for rurioktokog alfa pegol, og dette doseres hver 3. til 5. dag.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I de pivotale studiene var det ingen kontrollarm i effektdelene av studiene, mens i den farmakokinetiske delene av studiene ble rurioktokog alfa pegol sammenlignet med oktokog alfa (Advate).

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte kostnadsminimeringsmodellen er efmoroktokog alfa valgt som komparator.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener alle rekombinante faktor VIII-konsentrater vil kunne fortrenses av rurioktokog alfa pegol. Legemiddelverket antar at for noen pasienter hvor lengre halveringstid er spesielt viktig vil rurioktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa konkurrere direkte, og godtar derfor efmoroktokog alfa som komparator i den videre analysen.

3.4 UTFALLSMÅL

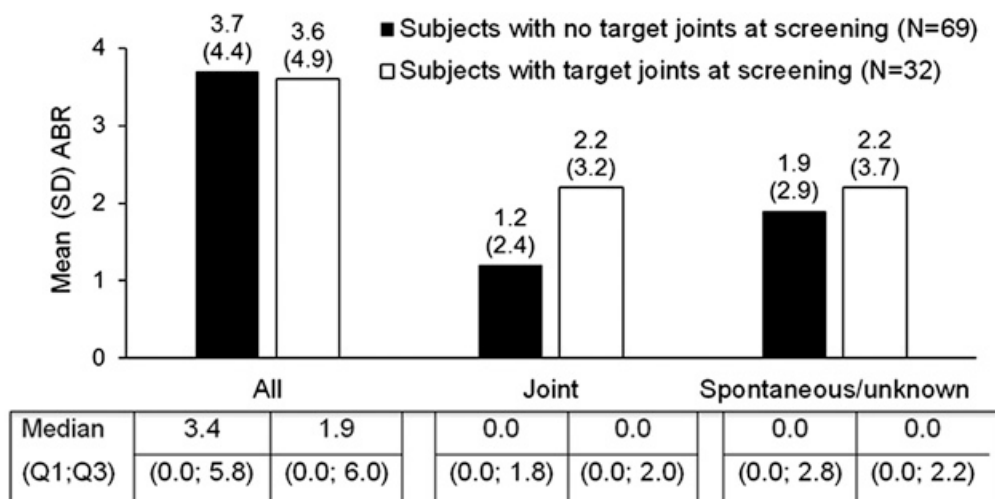
3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den pivotale studien i gutter/menn over 12 år (4):

Tabell 1: rurioktokog alfa pegol (Adynovi) vs. oktokog alfa (Advate), PK-parametere fra den pivotale studien

PK-parameter	Før profylaktisk behandling;gj.snitt (SD)			Etter 6 mnd med profylaktisk behandling; gj.snitt (SD)	
	ADVATE (N=26)	ADYNOVI Initial (N=26)	Ratio: ADYNOVI Initial / ADVATE	ADYNOVI Final (N=22)	Ratio: ADYNOVI Final / Initial
Terminal half-life [h]	10,4 (2,2)	14,3 (3,8)	1,4 (0,25)	16,0 (4,9)	1,2 (0,47)
MRT [h]	12,9 (3,0)	19,6 (5,3)	1,5 (0,18)	20,7 (4,8)	1,1 (0,26)
AUC _{0-∞} [IU·h/dL]	1168 (425)	2073 (778)	1,9 (0,91)	2009 (631,53)	1,1 (0,5)
CL [dL/(kg·h)]	0,0455 (0,0217)	0,0276 (0,0203)	0,613 (0,28)	0,0247 (0,00823)	1,0 (0,27)
Incremental Recovery	2,37 (0,536)	2,49 (0,694)	1,1 (0,36)	2,3 (0,64)	1,0 (0,22)
[(IU/dL)/(IU/kg)]					



Figur 1: Blødning etter blødningstype, og målledd ved oppstart

Den pivotale studien i guttebarn under 12 år (5):

Hos de 66 pasientene som sto på profylaksebehandling, var median dose per infusjon 51,3 IE/kg (Q1: 47,4 IE/kg og Q3: 53,6 IE/kg), med en median hyppighet på 1,9 (1,8, 1,9) infusjoner per uke. Gjennomsnittlig ABR var på 3,04 (95 % KI 2,21-4,19; median 2,0) for alle typer blødninger totalt. For spontane blødninger var gjennomsnittet på 1,16 (95 % KI 0,74-1,83; median 0).

Legemiddelverkets vurdering

Dokumentasjon på klinisk effekt er i hovedsak basert på to ukontrollerte kliniske studier. Blødningsrate, som var det viktigste utfallsmålet i studiene, anses som klinisk relevant effektmål i denne pasientpopulasjonen. Effektdataene viser at det ved den aktuelle doseringen benyttet i studiene oppnås god blødningskontroll.

Den lave blødningsraten vurderes som sammenlignbar med det som er vist for andre rekombinante faktor VIII-produkter.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det var generelt få bivirkninger i de kliniske studiene, og det er ikke observert høye titer av nøytraliserende antistoffer mot legemidlet. Det var syv bivirkninger hos seks pasienter som ble vurdert å ha en sammenheng med rurioktokog alfa pegol, inkludert diaré, kvalme, hodepine og rødming. Dette stemmer godt overens med det som er sett ved bruk av andre faktor VIII-produkter.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at bivirkningsprofilen til rurioktokog alfa pegol er som ventet for denne legemiddelgruppen, og sammenlignbar med andre faktor VIII-produkter.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Firmaet har levert en kostnadsminimeringsanalyse der rurioktokog alfa pegol sammenlignes med efmoroktokog 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 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 rurioktokog alfa pegol sammenlignet med efmoroktokog alfa.

Det anbefalte forbruket av efmoroktokog alfa er 25-65 IE/kg 2-3 ganger i uken og Legemiddelverket antok i metodevurderingen av efmoroktokog alfa (6) at forbruket vil bli omtrent som for andre faktor VIII-preparater. Den anbefalte doseringen i preparatomtalen og de kliniske studiene for rurioktokog alfa pegol er 40-50 IE/kg 2-3 ganger i uken. Legemiddelverket mener det ikke er noen grunn til å anta ulikt forbruk mellom disse legemidlene. Sammenligningene mellom disse legemidlene kan derfor basere seg på pris per internasjonale enhet.

4.1 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Rurioktokog alfa pegol kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet mot andre hemofili A-produkter dersom kostnader per enhet er lik eller lavere enn andre faktor VIII-produkter.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Innføring av Rurioktokog alfa pegol vil ikke medføre en utvidelse av pasientgrunnet for behandling av hemofili A og vil dermed ikke utvide bruken av faktor VIII-preparater. Det vil i stedet ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Dersom prisen er sammenlignbar med de andre faktor VIII-preparatene på det norske markedet, vil det heller ikke medføre budsjettkonsekvenser av betydning.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av endringer i antall pasienter som får behandling med faktor VIII, endringer i deres helsetilstand og LIS-anbudspriser.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Behandling med bløderpreparater som Legemiddelverket mener er sammenlignbare med rurioktokog alfa pegol er etablert behandling for hemofili A. Legemiddelverket anser gjennom dette at alvorlighetskriteriet er oppfylt.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Innsendt dokumentasjon er i henhold til EMAs retningslinjer. Legemiddelverket anser at innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig til å konkludere med at effekt og sikkerhet er tilnærmet lik mellom Rurioktokog alfa pegol og konvensjonelle faktor VIII-konsentrater.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*
Rurioktokog alfa pegol kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet mot andre hemofili A-produkter dersom kostnader per enhet er lik eller lavere enn andre faktor VIII-produkter.

Legemiddelverket mener derfor at rurioktokog alfa pegol (Adynovi) kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor VIII-produkter.

Statens legemiddelverk, 07-03-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Bjørn Oddvar Strøm
Elin Bjørnhaug
Lilly Shi

REFERANSER

1. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic Hemophilia Guidelines 2015 [Available from: http://www.skane.se/Public/SUS_extern/Verksamheter/Hematologi_Koagulation/Dokument/Koag/V%c3%a5rdprogram%20koag/NORDIC_HEMOPHILIA_GUIDELINES_FINAL_20150623.pdf].
2. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Adynovi. 2018.
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Elocta. 2016.
4. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078-85.
5. Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Roman MT, Osman D, Liesner R, Engl W, et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017;23(2):238-46.
6. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - efmoroktokog alfa 2016 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Efmoroktokog%20alfa%20-%20Hurtigmetodevurdering%20\(2\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Efmoroktokog%20alfa%20-%20Hurtigmetodevurdering%20(2).pdf)].