

# Hurtig metodevurdering

ID 2016\_052 Ionoktokog alfa  
(Afstyla) til behandling av  
hemofili A

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

08-06-2017

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](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Afstyla (lonoktokog alfa). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Afstyla i henhold til ID2016\_052: Lonoktokog alfa (Afstyla) ved behandling av hemofili A og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Bakgrunn

Afstyla er et legemiddel til behandling av hemofili A. Den generelle kliniske effekten ved behandling av hemofili A er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 175 pasienter er aktuelle for behandling med Afstyla hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av CSL Behring.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Afstyla virker ved å erstatte manglende koagulasjonsfaktor VIII hos pasienter med alvorlig hemofili A. De tilgjengelige studiene viste tilsvarende blødningskontroll som andre rekombinante faktor VIII-preparater har vist i tidligere studier.

*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.

### Kostnadseffektivitet

Produsenten har levert en forenklet kostnadsminimeringsanalyse hvor Afstyla sammenlignes med dagens standardbehandling. Det antas at effekten av Afstyla er minst like god som dagens standardbehandling, og at forbruket av legemiddel også er likt.

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

### Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at Afstyla er kostnadseffektiv behandling dersom prisen er lik eller lavere enn dagens rimeligste rekombinante faktor VIII-konsentrat. Afstyla kan derfor inngå i anbudet for bløderpreparater på like vilkår som andre konvensjonelle faktor VIII-konsentrater.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDFORTEGNELSE .....	4
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	7
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>8</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 HEMOFILI A .....	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A.....	9
1.4.1 <i>Behandling med lonoktokog alfa (2)</i> .....	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	10
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	11
1.4.4 <i>Behandling med Advate (3)</i> .....	11
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>12</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	14
<b>3 PICO .....</b>	<b>17</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	17
3.2 INTERVENSJON .....	17
3.3 KOMPARATOR.....	18
3.4 UTFALLSMÅL.....	19
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	19
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	22

3.4.3	<i>Helsenytte/helsetap</i> .....	23
4	ØKONOMISK ANALYSE .....	24
4.1	METODE OG FORUTSETNINGER .....	24
4.1.1	<i>Kostnader (input data)</i> .....	25
4.2	RESULTATER.....	25
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	25
4.2.2	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	26
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	26
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	27
6	KONKLUSJON.....	27
	REFERANSER.....	29
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	30
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	34

## LOGG

---

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr 2016_052</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	CSL Behring AB	
<b>Preparat:</b>	Afstyla	
<b>Virkestoff:</b>	Lonoktokog alfa	
<b>Indikasjon:</b>	Substitusjonsbehandling av hemofili A	
<b>ATC-nr:</b>	B02B D02	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	av	20-06-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		24-01-2017
Rapport ferdigstilt:		01-06-2017
Saksbehandlingstid:		135 dager
Saksutredere:		Bjørn Oddvar Strøm, Lilly Shi

## ORDLISTE

---

ED Expopure days

IKER Inkrementell Kostnadseffektivitetsratio

ABR Årlig blødningsfrekvens

ABsR Årlig spontan blødningsfrekvens

NOK Norske kroner

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Lonoktokog alfa er et rekombinant faktor VIII konsentrat indisert til behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A. Denne metodevurderingen vurderer kostnadseffektiviteten til lonoktacog alfa ved hjelp av en kostnadsminimeringsanalyse, hvor lonoktacog alfa sammenlignes med oktokog alfa, et rekombinant faktor VIII konsentrat som brukes i dagens klinisk praksis.

## 1.2 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. Totalt er det omtrent 175 pasienter med alvorlig hemofili A i Norge (1).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Lonoktokog alfa vil brukes til behandling av hemofili A, en sykdom som Legemiddelverket anser som alvorlig.

CSL Behring har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.



## 1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A

### 1.4.1 Behandling med lonoktokog alfa (2)

- **Indikasjon**  
Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) hos alle aldersgrupper.
- **Virkningsmekanisme**  
Lonoktokog alfa er en rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII for substitusjonsterapi ved faktor VIII mangel. Det er satt inn et kovalent bånd som binder sammen den lette og den tunge kjeden i faktor VIII og gir en enkelt polypeptidkjede (single chain). Lonoktokog alfa har demonstrert en høyere affinitet til Von Willebrand faktor (vWF) i forhold til konvensjonelle rekombinante faktor VIII, samt en bedret stabilitet ved at vWF stabiliserer og beskytter lonoktokog alfa mot nedbryting.
- **Dosering**  
Dose og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen, blødningsstedet og graden av blødning, samt den kliniske tilstanden til pasienten. Doseberegningen av lonoktokog alfa tar utgangspunktet i pasientens kroppsvekt.

Ved langtidsprofylakse er vanlige doser for ungdom ( $\geq 12$  år) og voksne på 20-50 IE lonoktokog alfa pr. kg kroppsvekt, gitt to til tre ganger i uken. Hos pediatriske pasienter (0 til  $< 12$  år) er anbefalt startdosen 30-50 IE lonoktokog alfa pr. kg kroppsvekt. Kortere doseintervall eller høyere doser kan være nødvendig.

- **Bivirkninger**  
Ingen dannelse av inhibitorer har blitt observert under de kliniske studiene. De rapporterte bivirkningene i de fullførte studiene var som forventet av konvensjonelle faktor VIII produkter, se Tabell 1

Tabell 1: Bivirkninger sett for lonoktokog alfa

MedDRA Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	Overfølsomhet	Vanlig
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Svimmelhet	Vanlig
	Parestesi	Vanlig
<b>Hud og underhudssykdommer</b>	Utslett	Vanlig
	Erytem	Mindre vanlig
	Pruritus	Mindre vanlig
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet:</b>	Pyreksi	Vanlig
	Smerte på injeksjonsstedet	Mindre vanlig
	Frysninger	Mindre vanlig
	Varmefølelse	Mindre vanlig

svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke etablerte 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.

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er konvensjonell rekombinant faktor VIII konsentrat, som det finnes et utvalg av på det norske markedet, og disse anses som klinisk likeverdige i behandlingspraksis. Advate ble brukt som komparator i den farmokinetiske studien, og vi velger derfor å beskrive dette preparatet som et eksempel på konvensjonell rFVIII-konsentrat. Kostnadseffektiviteten av rFVIII har ikke vært vurdert av Legemiddelverket.

### 1.4.4 Behandling med Advate (3)

- Indikasjon  
Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Advate er indisert for alle aldersgrupper.
- Virkningsmekanisme  
Advate inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII. Substituerer faktor VIII mangel hos hemofili A pasienter ved å binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp, som er et essensiell trinn for å oppnå tilfredstillende hemostase.
- Dosering  
Dose og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen, blødningsstedet og graden av blødning, samt den kliniske tilstanden til pasienten. Doseberegningen av oktokog alfa tar utgangspunktet i pasientens kroppsvekt.  
  
Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.  
For profylaktisk behandling av pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken.
- Bivirkninger  
Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. Ellers er de rapporterte bivirkningene sammenlignbare med konvensjonelle rekombinante faktor VIII konsentrater. Se produktets preparatomtale for nærmere beskrivelse (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 markedsføringstillatelse. CSL Behring har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Se Tabell 2.

Tabell 2: Oversikt over alle innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
Type design				
Fase I/III-studie voksne, intern ID: <b>CSL627_1001</b> , Clinical trials ID: NCT02172950	(4)	Voksne pasienter med alvorlig hemofili A	Afstyla	Ingen
Fase I/III-studie barn intern ID: <b>CSL627_3002</b> , Clinical trials ID: NCT02093897	(5)	Barn <12 år med alvorlig hemofili A	Afstyla	Ingen
Farmakokinetikk studie intern ID: <b>CSL627_1001</b> Clinical trials ID: NCT01486927	(6)	Pasienter med alvorlig hemofili A	Afstyla	Advate
Utvidet studie Intern ID: <b>CSL627_3001</b> Clinical trials ID: NCT02172950	Pågående, ikke publisert	Voksne og barn med alvorlig hemofili A	Afstyla	Ingen

2017-01381

LØ/LR/LSh 08-06-2017 side 13/34

## 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
Studie 1001, del 1 Farmakokinetisk studie (6)	27 menn 18-65 år med alvorlig hemofili A (FVIII<1%), >150 ED med tidligere FVIII-behandling	En singeldose med 50 IU kg/m <sup>2</sup> lonoktokog alfa ble gitt etter at pasientene hadde fått en dose med oktokog alfa	50 IU kg/m <sup>2</sup> oktokog ble gitt som singeldose	Farmakokinetiske parametre  Inhibitordannelse		Ingen inhibitordannelser ble observert
Studie 1001, del 2 og 3 effekt og sikkerhets studie ved forebygging av blødningstilfeller ved profylakse, hemostatisk effekt ved kontroll av blødningstilfeller og under perioperativ behandling (4)	175 gutter/menn 12-65 år med alvorlig hemofili A (FVIII<1%), >150 ED med tidligere FVIII-behandling, hvorav 146 pasienter fikk profylaktisk behandling	Profylakse: Majoriteten av pasienter fikk lonoktokog alfa enten 20 IE/kg <sup>2</sup> 3 ganger ukentlig, eller 35 IE/kg <sup>2</sup> 2 ganger ukentlig  Median årlig forbruk på tvers av alle profylaktisk behandlingsregimene var på 4283 IE/kg <sup>2</sup>  Effektiv dose på on-demand- og preoperativ behandling var også undersøkt	Ingen	<i>Profylaktisk behandling:</i>  Utprøver vurdert behandlings-suksess <sup>1</sup>  Årlig spontant blødningsrate sammenlignet med on-demand regime  Rate av inhibitordannelse	Årlig blødningsrate  Lokal tolerabilitet av injeksjonsstedet	Majoriteten av de innrapporterte bivirkningene er knyttet til det som er forventet av selve behandlingen  Ingen inhibitordannelser ble observert

<sup>1</sup> Vurdert med en 4 graderings skala: uterket, god, moderat eller dårlig/ingen respons. Behandlingssuksess er definert som utmerket eller god respons på behandlingen.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

<p>Studie 3002 Pediatrik studie Vurderer effekt og sikkerhet ved forebygging av blødningstilfeller ved profylakse, hemostatisk effekt ved kontroll av blødningstilfeller (referanse)</p>	<p>84 gutter &lt; 12 år med alvorlig hemofili A (FVIII&lt;1%), &gt; 50 ED, hvorav 81 fikk profylaktisk behandling</p>	<p>Profylakse: Majoriteten av pasientene fikk Ionoktog alfa enten 32 IE/kg<sup>2</sup> 3 ganger ukentlig (53%) Eller 35 IE/kg<sup>2</sup> 2 ganger ukentlig (31%)  Median årlig forbruk på tvers av alle behandlingsregimene var på 4109 IE/kg<sup>2</sup></p>	<p>Ingen</p>	<p>Utprøver vurdert behandlings-suksess<sup>2</sup></p>	<p>Årlig blødningsrate Leddblødninger</p>	<p>Majoriteten av de innrapporterte bivirkningene er knyttet til det som er forventet av selve behandlingen  Ingen inhibitodannelser ble observert</p>
--	---	--	--------------	---	---	--

---

<sup>2</sup> Vurdert med en 4 graderings skala: utmerket, god, moderat eller dårlig/ingen respons. Behandlingssuksess er definert som utmerket eller god respons på behandlingen.

### **Pågående studier**

Oppfølgingsstudie til studiene 1001 og 3002 for undersøkelse av langtids effekt og sikkerhet av lonoktokog alfa.

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Effekt og sikkerhet til lonoktokog alfa er vurdert i to fase tre studier: studie 1001 i ungdom fra 12 år og voksne ≤65 år, og studie 3002 i barn 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:

- Tiltrekkelig antall deltakere av relevant pasientpopulasjon (behandlingserfarne pasienter med alvorlig hemofili A i relevante aldersgrupper)
- Tiltrekkelig studievarighet for vurdering av lonoktokog alfas effekt i profylaktisk behandling (minst 6 måneder i studie 1001, minst 50 ED i studie 3002)
- God metodisk utførelse på farmakokinetisk sammenligningsstudien.
- Anerkjente og relevante endepunkter på effekt og sikkerhet (ABsR, ABR, behandlingssuksess, inhibitor dannelse)

Studiene design har også følgende svakheter:

- Åpent studiedesign. Pasientene kunne velge mellom profylaktisk eller on-demand behandling med begrunnelsen i at det anses som uetisk å randomisere pasienter som tidligere sto på profylaktisk behandling over til on-demand behandling.
- Fravær av standardiserte beskrivelser på blødning som skyldes spontant eller traumatisk opprinnelse gjør at vurderingen som er blitt gjort er subjektiv og kan introdusere skjevheter i studieresultatet.
- Effekt og sikkerhet av lonoktokog alfa hos relevante pasienter over 65 år er imidlertid 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 PICO<sup>3</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Aktuelle pasienter for rurioktokog alfa pegol vil hovedsakelig bestå av pasienter med alvorlig hemofili A i alle aldersgrupper, og med ulik tidligere behandling., Det regnes med at pasienter aktuelle for profylaktisk behandling vil utgjøre omtrent 80-85 % av totalforbruket (1).

Alle barn med alvorlig hemofili behandles i praksis med profylaktisk behandling.  
(1).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Studien 1001:

Pasientgrunnlaget besto av behandlingserfarne mannlige pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1%) i aldersgruppen 12-64 år. Majoriteten var hvite menn fra Europa og Nord-Amerika (72,3%).

Studien 3002:

Pasientgrunnlaget besto av mannlige pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1%) i aldersgruppen 0 til <12 år. Majoriteten var hvite barn fra Europa og Nord-Amerika (73,5%).

#### Legemiddelverkets vurdering

Studiepopulasjonene anser som klinisk relevant og overførbar til norske forhold, siden det norske pasientgrunnlaget mest sannsynlig også består av barn/menn med kaukasisk opprinnelse.

*Legemiddelverket legger den innsendte pasientpopulasjonen til grunn for analysen*

### 3.2 INTERVENSJON

#### Norsk klinisk praksis

Det antas at behandlingen med lonoktokog alfa vil i klinisk praksis være i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Ved langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlig dosering for ungdom ( $\geq 12$  år) og voksne på 20-50 IE pr. kg kroppsvekt, gitt to til tre ganger i uken. Hos yngre pasienter ( $\leq 12$  år), er den anbefalte profylaksedosen er 30–50 IE/kg pr. kg kroppsvekt, og det kan være nødvendig med kortere doseringsintervaller.

---

<sup>3</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Det anbefales at faktor VIII-nivåene i blodet måles, og at dosen justeres basert på dette.

I norsk klinisk praksis 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 lonoktokog alfa er relevant for denne pasientpopulasjonen.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Følgende profylaktisk behandlingsregime ble gitt til majoriteten av studiepasientene:

Studie 1001(ungdom og voksne): 20 IE/kg<sup>2</sup> 3 ganger ukentlig, eller 35 IE/kg<sup>2</sup> 2 ganger ukentlig.

Studie 3002( barn): 32 IE/kg<sup>2</sup> 3 ganger ukentlig, eller 35 IE/kg<sup>2</sup> 2 ganger ukentlig.

Dette i samsvar med anbefalingene i preparatomtale,(startsdose fra 12 år og eldre : 20-50 IE/kg<sup>2</sup> ; startsdose fra 0 - 12 år: 30-50 IE/kg<sup>2</sup> ).

Preparatomtale åpner opp for responsavhengig doserjustering etterhvert, noe som innebærer at forbruket på individnivå kan både bli høyere eller lavere enn anbefalt startsdose, som også er vist i studiene.

Lonoktokog alfas farmakokinetisk profil sammenlignet med et annet rFVIII produkt er undersøkt i del 1 av studien 1001. Se avsnitt 2.1 for nærmere beskrivelse.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket har vurdert doseringsregime for lonoktokog alfa hos pasienter i alder fra 0-65 år i klinisk praksis med forbruket observert i de kliniske studiene, og mener at det forbruket i studiene 1001 og 3002 er plausible og overførbart til norske forhold.

#### **Legemiddelverket**

Legemiddelverket anser doseregimet i de kliniske studiene og preparatomtale relevant og har god overførbart til norsk klinisk praksis.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Dersom lonoktokog alfa tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor VIII-konsentrater. Følgende rekombinant faktor VIII er tilgjengelige for hemofili A pasienter i Norge: Kogenate<sup>®</sup>, Advate<sup>®</sup>, Helixate<sup>®</sup>, Refacto<sup>®</sup>, Nuwiq<sup>®</sup>, NovoEight<sup>®</sup>, og senest Elocta<sup>®</sup>.

Da behandling med faktor konsentrater dreier seg i all hovedsak om substitusjonsterapi, er effekten mellom rFVIII produktene tilsvarende, men den farmakokinetiske profilen kan variere. Forskjeller i farmakokinetiske profilen kan medføre variasjoner i forbruk for å oppnå behandlingsmålet.

I del 1 av studien 1001, som er en farmakokinetisk studie, har CSL Behring valgt oktokog alfa (Advate®) som sammenligningsgrunnlag til lonoktokog alfa.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

I den farmakokinetiske studien er det blitt gitt en singeldose på 50 IE/kg<sup>2</sup> oktokog alfa mellom to enkle doser lonoktokog alfa på 50 IE/kg<sup>2</sup>. Studieprotokollen er i tråd med den europeiske legemiddelverkets retningslinjer for studiedesign av farmakokinetisk effektstudier av faktor VIII konsentrater.

I studien 3002 og del 2 og 3 av studien 1001 finnes det ingen komparatorarm.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket har vurdert valg av oktokog alfa som komparator i den farmakokinetiske studien, og finner sammenligningsgrunnlaget relevant da oktokog alfa er et av de rekombinant faktor VIII konsentratene som brukes i norsk kliniske praksis.

At de to fase III studiene ikke har en aktiv komparatorarm er en svakhet, men dette er ikke et krav fra den europeiske legemiddelmyndigheten da sykdommen hører under klassen sjeldne sykdommer, og det er utfordrende å rekruttere tilstrekkelige antall pasienter.

#### **Legemiddelverket**

Legemiddelverket godtar valg av komparatoren i den innsendte analysen.

## **3.4 UTFALLSMÅL**

### **3.4.1 Effekt**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

##### **Studien 1001**

Tabell 4 Farmakokinetisk data fra del 1 av studien 1001, ukorrigert for baselineverdi av FVIII

Parameter, gjennomsnitt (CV%)	Study 1001		LS mean ratio (90% CI) Afstyla to Advate
	Advate N = 27	AFSTYLA N = 27	
IR <sup>4</sup> , (IU/dL)/(IU/kg)	2.32 (16.4)	2.24 (15.9)	--
Cmax <sup>5</sup> , IU/dL	116 (15.5)	113 (15.3)	0.973 (0.903, 1.048)
AUC <sub>0-6</sub> <sup>6</sup> , IU*h/dL	1490 (33.9)	2000 (29.1)	1.366 (1.179, 1.583)
AUC <sub>inf</sub> <sup>7</sup> , IU*h/dL	1550 (35.5)	2090 (31.0)	1.370 (1.174, 1.599)
CL <sup>8</sup> , mL/h/kg	3.68 (38.2)	2.64 (32.1)	--
V <sub>ss</sub> <sup>9</sup> , mL/kg	57.1 (19.7)	50.0 (15.0)	--
t <sub>1/2</sub> <sup>10</sup> , h	13.3 (32.8)	14.5 (26.0)	--
MRT <sup>11</sup> , h	17.1 (32.5)	20.4 (26.9)	--

7 pasienter hadde baseline FVIII aktivitet > 1% (1,09-32,1 IU dL<sup>-1</sup>) før enkeldosen med oktokog alfa ble gitt, 5 pasienter hadde baseline FVIII aktivitet > 1% (1,05-6,18 IU dL<sup>-1</sup>) før enkeldosen med lonoktokog alfa ble gitt. Det ser ikke ut til å ha innvirkninger for den farmakologiske profilen til de respektive rFVIII konsentratene.

<sup>4</sup> IR = inkrementell recovery registrert 30 minutter etter injeksjon for personer i alderen 12 til < 18 år og 60 minutter etter injeksjon for personer i alderen 1 til < 12 år

<sup>5</sup> C<sub>max</sub> = maksimal konsentrasjon

<sup>6</sup> AUC = arealet under kurven

<sup>7</sup> faktor VIII-aktivitet over tid, ekstrapolert til uendelig

<sup>8</sup> CL = clearance justert for kroppsvekt

<sup>9</sup> V<sub>ss</sub> = distribusjonsvolum ved steady state justert for kroppsvekt. IR og C<sub>max</sub> ble korrigeret ved baseline mens de gjenværende parametrene ikke ble korrigeret

<sup>10</sup> t<sub>1/2</sub> = halveringstid

<sup>11</sup> MRT = gjennomsnittlig residenstid

Tabell 5 Effekt av Ionoktokog alfa på blødninger, del 2 og 3 av studien 1001

	On-demand N=27	Profylakse N=146	Total N=173	AFSTYLA median dose IU/kg
<b>Antall blødningsepisoder</b>	594	278	872	--
<b>Antall behandlede blødningsepisoder</b>	590	258	848	34.7
Utmerket, n (%)	421 (71.4)	182 (70.5)	603 (71.1)	32.2
God, n (%)	124 (21.0)	56 (21.7)	180 (21.2)	43.2
Moderat, n (%)	32 (5.4)	20 (7.8)	52 (6.1)	93.4
Dårlig/ingen respons, n (%)	0	0	0	--
Mangler data, n (%)	13 (2.2)	0	13 (1.5)	--
<b>Behandlings suksess n (%)</b>	545 (94.5)	238 (92.2)	783 (93.8)	--
<b>Antall pasienter med ≥ 1 blødningsepisode</b>	26	85	111	--
<b>Antall pasienter med ≥ 1 behandlet blødningsepisode</b>	26	83	109	--
<b>Antall injeksjoner for å oppnå hemostase</b>				
1 injeksjon	488 (82.7)	198 (76.7)	686 (80.9)	31.2
2 injeksjoner	71 (12.0)	36 (14.0)	107 (12.6)	35.6
> 3 injeksjoner	19 (5.25)	24 (9.30)	29 (6.48)	37.6

57 % av alle pasienter som sto på profylaktisk behandling ble behandlet for blødninger under studien.

Tabell 6 Effekt på blødninger, del 2 og 3 av studien 1001

	On-demand (N = 27)	Prophylaxis		
		All (N = 146)	Three times per week (N = 79)	Twice per week (N = 47)
<b>Dose, IU/kg</b>				
Median (Q1, Q3)	30 (25, 40)	31 (27, 40)	30 (26, 38)	35 (30, 41)
<b>Consumption, IU/kg per year</b>				
Median	—	4283	4514	3669
Mean (SD)	—	4494 (1778.17)	4769 (1237.42)	3974 (2396.93)
<b>AsBR</b>				
Median (Q1, Q3)	11.73 (2.8, 36.5)	0.0 (0.0, 2.4)	0.0 (0.0, 3.6)	0.0 (0.0, 1.1)
Mean (SD)	24.84 (33.84)	2.10 (4.76)	2.33 (3.87)	2.33 (6.67)
N bleeds per year* (95% CI)	19.5 (17.8-21.3)	1.6 (1.3-1.8)	1.9 (1.6-2.3)	1.3 (1.0-1.8)
<b>ABR</b>				
Median (Q1, Q3)	19.64 (6.2, 46.5)	1.14 (0.0, 4.2)	1.93 (0.0, 4.9)	0.0 (0.0, 3.3)
Mean (SD)	31.14 (35.56)	3.11 (5.05)	3.34 (4.26)	3.27 (6.83)
N bleeds per year† (95% CI)	24.9 (23.0-27.0)	2.6 (2.3-2.9)	2.9 (2.5-3.4)	2.4 (1.9-3.0)
<b>Location of spontaneous bleeds, N (%)</b>				
Joint	419 (91.1)	147 (94.2)	104 (97.2)	39 (95.1)
Muscle	55 (12.0)	11 (7.1)	7 (6.5)	3 (7.3)
Other	57 (12.4)	12 (7.7)	8 (7.5)	1 (2.4)

Q1, lower quartile; Q3, upper quartile.

\*Estimated number of spontaneous bleeds per subject per year based on a Poisson distribution.

†Estimated number of bleeds per subject per year based on a Poisson distribution.

Median årlig forbruk på tvers av alle profylaktisk behandlingsregimene var på 4283 IE/kg<sup>2</sup>.

Ingen av pasientene utviklet inhibitorer eller opplevde anafylaktiske reaksjoner.

### **Studien 3002**

Hos de 80 pasientene som sto på profylakse behandling, var median ABR på 3,69 for totalt blødninger, og 0,00 for spontane blødninger.

Andelen av pasienter som trengte behandling for blødningsepisoder var lavere hos de som sto på 3 ganger ukentlig regime (62,5% av pasientene) enn de på 2 ganger ukentlig regime (85,0%).

Utprøver vurdert behandlingssuksess var på 96,3% (334 av 347 episoder), med 95% KI på 91,3% til 98,4%. 95,7 % av pasientene ble behandlet med 2 eller færre injeksjoner. Median dose for behandling av et blødningstilfelle var 27,6 IE/kg. Andelen for behandlingssuksess var lik mellom de to aldersgrupper (0 til <6 år: 94,0%, ≥ 6 til <12 år: 96,6%).

Median årlig forbruk på tvers av alle behandlingsregimene var på 4109 IE/kg<sup>2</sup>.

Ingen av pasientene utviklet inhibitorer eller opplevde anafylaktiske reaksjoner.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Effekt og sikkerhetsdokumentasjon av lonoktokog alfa beror på de to hovedstudiene 1001 og 3002.

Legemiddelverket har vurdert valg av utfallsmålene og presentasjon av forbruket, og finner disse i overenstemmelse med den europeiske legemiddelmyndighetens retningslinjer. Som nevnt i avsnitt 2.1 er studiene av åpent, enarmet design, med de foreliggende effekt og sikkerhetsdataene har lonoktokog alfa vist å være effektiv og trygg i behandling av blødningsepisoder og profylaktisk behandling i menn med alvorlig hemofili A i alder 0-65 år. Studiene viser også at forskjellen i årlig median forbruk av lonoktokog alfa per IE/kg<sup>2</sup> mellom den pediatriske populasjonen og ungdom/voksen populasjonen er liten.

I den farmakokinetiske studien har lonoktokog alfa demonstrert en mer fordelaktig PK profil sammenlignet med oktokog alfa men hvilke betydning dette har i klinisk praksis er uvisst.

Legemiddelverket vurderer at med de anbefalte doseringsregimene i preparatomtalen, er lonoktokog alfa like trygg og effektiv til profylaktisk og on-demand behandling av blødninger hos hemofili A pasienter i alder 0-65 år som de andre rFVIII produkter på det norske marked.

*Legemiddelverket godtar forutsetningen om lik effekt mellom lonoktokog alfa og dagens etablerte faktor VIII-konsentrater.*

### **3.4.2 Bivirkninger**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Ingen inhibitor dannelse ble observert i studiene 1001 og 2003, ellers er de rapporterte bivirkninger 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. Se avsnitt 1.4.1 for nærmere informasjon.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket vurderer at Ionoktokog alfa har en tilsvarende bivirkningsprofil som de andre rFVIII produktene på det norske marked.

*Legemiddelverket godtar forutsetningen om lik bivirkningsprofil mellom Ionoktokog alfa og dagens etablerte faktor VIII-konsentrater.*

#### **3.4.3 Helsenytte/helsetap**

Helsenytte/helsetap vektene er ikke inkludert, grunnet antatt lik effekt og sikkerhet i kostnadsminimerings analysen.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes Ionoktokog alfa med rekombinante faktor VIII-produkter.

### 4.1 METODE OG FORUTSETNINGER

#### Innsendt analyse

Firmaet har levert en forbruksanalyse der forbruket av Ionoktokog alfa sammenlignes med samtlige rVIII produkter: Novoeight, Helixate NexGen, Advate, ReFacto, Nuwiq, Kogenate og Kovaltry. I analysen er det lagt til grunn forbruk fra produktenes godkjente preparatomtaler.

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 Ionoktokog alfa.

Det er kun det årlige forbruket/kg kroppsvekt av de samtlige faktorpreparatene som sammenlignes, ingen legemiddelkostnad eller andre kostnader er inkludert i analysen. Dette skyldes at rFVIII konsentratene inngår i det årlige LIS andbudet der den reelle prisen forhandlets frem.

Tabell 7 Dosering av samtlige rVIII konsentrater basert på SPCr.

Produkt	Dosering profylakse	Doseintervall IE Årlig dose/kg kroppsvekt
Advate	20IE-40IE/kg kroppsvekt med 2-3 dagers intervall	2 433 - 7 300
Helixate NexGen	20IE-40IE/kg kroppsvekt med 2-3 dagers intervall	2 433 - 7 300
Kogenate	20IE-40IE/kg kroppsvekt med 2-3 dagers intervall	2 433 - 7 300
Kovaltry	20IE-40IE/kg kroppsvekt 2-3 ganger per uke	2 080 - 6 240
NovoEight	20IE-40IE/kg kroppsvekt annenhver dag <i>eller</i>	3 650 - 7 300
NovoEight	20IE-50IE/kg kroppsvekt 3 ganger i uken	3 120 - 7 800
Nuwiq	20IE-40IE/kg kroppsvekt med 2-3 dagers intervall	2 433 - 7 300
ReFacto	20IE-40IE/kg kroppsvekt med 2-3 dagers intervall	2 433 - 7 300
Afstyla	20IE-50IE/kg kroppsvekt 2-3 ganger per uke	2 080 - 7 800



### **Legemiddelverkets vurdering**

Analysen er svært forenklet og er i prinsippet en indirekte, ujustert sammenligning. Dette er ikke i tråd med legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyse. Grunnet den svært individuelle doseringen og varierende praksis for dosetitrering, anser Legemiddelverket likevel at anbefalinger fra SPC er representativ for majoriteten av pasientenes forbruk av rFVIII konsentratene. Legemiddelverket godtar forbruksanalysen, og legger av dette til grunn at det ikke vil være noen forskjell av betydning i gjennomsnittlig forbruk av lonoktokog alfa og de samtlige rVIII konsentratene i klinisk praksis.

#### **4.1.1 Kostnader (input data)**

##### **Direkte kostnader**

###### **Innsendt dokumentasjon**

I dagens LIS-anbud vektlegges kun legemiddelkostnader i anbefalingene, og produsenten har derfor ikke inkludert andre kostnader i vurderingen.

###### **Legemiddelverkets vurdering**

Det gis omtrent like mange injeksjoner per uke av de ulike rekombinante faktor VIII-produktene. Disse legemidlene er også priset meget høyt. Andre direkte kostnader enn legemiddelkostnadene utgjør en svært liten del av totalkostnadene.

*Legemiddelverket godtar produsentens tilnærming.*

##### **Indirekte kostnader**

###### **Innsendt dokumentasjon**

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen

###### **Legemiddelverkets vurdering**

Som for direkte kostnader antar Legemiddelverket at det vil være små forskjeller i indirekte kostnader mellom de ulike rekombinante faktor VIII-produktene.

*Legemiddelverket godtar produsentens tilnærming.*

## **4.2 RESULTATER**

### **4.2.1 Firmaets hovedanalyse**

Siden prisene på rekombinante faktor VIII-produkter vil variere hvert år avhengig av anbudsprisene og firmaet mener å ha dokumentert minst like god effekt som andre rekombinante faktor VIII-produkter, mener firmaet at lonoktokog alfa kan inngå i anbudet på like vilkår som andre rekombinante faktor VIII-produkter

*Legemiddelverket er enig produsentens forutsetninger for analysen og har ikke gjennomført egne analyser.*

#### **4.2.2 Sensitivitets- og scenarioanalyser**

Legemiddelverket mener dette ikke er relevant for en kostnadsminimeringsanalyse.

### **4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET**

*Behandling med lonoktokog alfa hos pasienter med alvorlig hemofili A er like effektiv som dagens standardbehandling. Lonoktokog alfa er med sannsynlighetsovervekt vurdert til å være en kostnadseffektiv behandling dersom prisen er lik eller lavere enn dagens rimeligste rekombinante faktor VIII-konsentrat.*

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

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

## 6 KONKLUSJON

---

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*  
Hemofili A er en alvorlig sykdom, men med dagens standardbehandling har de fleste pasienter få symptomer. 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 tilnærmet like farmakinetiske resultater mellom lonoktokog alfa og oktokog alfa. Legemiddelverket mener derfor det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av lonoktokog alfa er tilsvarende som andre rekombinante faktor VIII-produkter.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*  
Legemiddelverket mener forutsetningen om tilsvarende effekt og sikkerhet mellom lonoktokog alfa og andre rekombinante faktor VIII-konsentrater er oppfylt. Lonoktokog alfa vil derfor være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ dersom prisen er lik eller lavere enn dagens rimeligste rekombinante faktor VIII-konsentrat.

Legemiddelverket mener at lonoktokog alfa (Afstyla) kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som andre konvensjonelle faktor VIII-konsentrater.

Statens legemiddelverk, 08-06-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Lilly Shi  
Bjørn Oddvar Strøm

## REFERANSER

---

1. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic Hemophilia Guidelines. 2015.
2. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Afstyla 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004075/WC500224591.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004075/WC500224591.pdf)].
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Advate [Available from: <http://www.legemiddelsok.no>].
4. Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood*. 2016;128(5):630-7.
5. Stasyshyn O, Khayat CD, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017:n/a-n/a.
6. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate((R))) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(5):730-8.

# APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

---

Statens legemiddelverk	Telefon 22 89 77 00	<a href="http://www.legemiddelverket.no">www.legemiddelverket.no</a>	Kto. 7694 05 00903
Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo	Telefaks 22 89 77 99	<a href="mailto:post@legemiddelverket.no">post@legemiddelverket.no</a>	Org.nr. NO 974 761 122

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han

verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en



sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---