

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017_104

Emicizumab (Hemlibra) til
behandling av pasienter med
hemofili A med utviklet
inhibitorer (antistoffer)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

31-10-2018

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 markedsførings-tillatelseprosedyren. 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 Hemlibra (emicizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Hemlibra i henhold til bestilling (ID2017_104: Emicizumab (Hemlibra) - Behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche Norge AS (Roche).

Bakgrunn

Hemlibra er et legemiddel til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A med antistoff (inhibitor) mot faktor VIII. Den generelle kliniske effekten ved behandling av hemofili A med inhibitorer er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 3-5 pasienter er aktuelle for behandling med Hemlibra hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av behandling med Hemlibra hos hemofili A pasienter med faktor VIII-inhibitorer er hovedsakelig dokumentert gjennom to kliniske studier. I den ene studien ble forebyggende behandling med Hemlibra sammenliknet mot bypass-behandling (aPCC [Feiba] eller rFVIIa [NovoSeven]) gitt episodisk/ved behov hos gutter og menn i alderen 12-75 år. I den andre studien ble forebyggende behandling med Hemlibra evaluert hos pediatriske pasienter i alderen < 12 år (ingen komparator).

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert til å hevde at Hemlibra er minst like god som dagens standard bypass-behandling.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer) er en alvorlig sykdom. Siden Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, er ikke alvorligheten blitt kvantifisert i denne metodevurderingen.

Kostnadseffektivitet

Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at Hemlibra har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn dagens standardbehandling med BPA. Legemiddelverket har på dette grunnlag ikke vurdert om behandling med Hemlibra er kostnadseffektiv, kun om det er tilstrekkelig sannsynliggjort at behandling med Hemlibra er minst like god som dagens standardbehandling.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig sannsynliggjort at behandling med Hemlibra er minst like god som dagens standardbehandling, og at det derfor er akseptabelt med en kostnadsminimeringstilnærming i dette tilfellet. Det er kun sammenlikningen mot profylaktisk Feiba (aPCC) behandling som er vurdert i

denne metodevurderingen, og det er kun legemiddelkostnadene som legges til grunn for beslutningen om hvorvidt legemidlet bør tas i bruk.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Hemlibra er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å vurdere hvorvidt Hemlibra er kostnadseffektiv sammenliknet med dagens standardbehandling dersom behandlingstkostnaden for Hemlibra er høyere enn standardbehandling.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket mener at Hemlibra ikke vil medføre en utvidelse av pasientgrunnet for behandling av pasienter med hemofili A med antistoffer mot faktor VIII, men vil være et supplement til den medikamentelle behandlingen som allerede finnes.

Budsjettvirkningene vil kunne variere fra år til år ettersom disse påvirkes av forhold som endringer i antall pasienter som får behandling med Hemlibra, alderssammensetningen blant disse og endringer i deres helsetilstand, samt av fremtidige LIS-priser.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	5
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 HEMOFILI A	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	10
1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A MED INHIBITORER	11
1.4.1 <i>Behandling med emicizumab</i>	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
1.4.4 <i>Behandling med aPCC (Feiba)</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
3 PICO.....	19
3.1 PASIENTPOPULASJON	19
3.2 INTERVENSJON	20
3.3 KOMPARATOR.....	21
3.4 UTFALLSMÅL	22
3.4.1 <i>Effekt</i>	22
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	25
4 ØKONOMISK ANALYSE	28
4.1 METODE OG FORUTSETNINGER	28
4.1.1 <i>Kostnader (input data)</i>	29
4.2 RESULTATER.....	30
4.2.1 <i>Firmaets base caseanalyse</i>	30

4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	30
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	31
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	33
	REFERANSER.....	34
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	35

LOGG

Bestilling:	ID 2017_104: Emicizumab (Hemlibra) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche Norge AS (Roche)
Preparat:	Hemlibra
Virkestoff:	Emicizumab
Indikasjon:	Til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A med antistoff mot faktor VIII
ATC-nr:	B02BX06
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09-11-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30-04-2018
Klinikere kontaktet for første gang	09-10-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	04-10-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	n.a.
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	n.a.
Rapport ferdigstilt:	31-10-2018
Saksbehandlingstid:	184 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug
Kliniske eksperter:	Heidi Glosli Pål Andre Holme
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenliknende 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

aPCC	Aktivert protrombinkomplekskonsentrat
AUP	Apotekenes utsalgspris
BPA	Bypass-behandling
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FVIII	Koagulasjonsfaktor VIII
FXa	Aktivert koagulasjonsfaktor X
ITI	Immuntoleranseinduksjonsbehandling
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
rFVIIa	Rekombinant aktivert koagulasjonsfaktor VII

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert klinisk effekt og sikkerhet samt kostnader ved bruk av emicizumab sammenliknet mot dagens standardbehandling (såkalt bypass-behandling), til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer) mot faktor VIII. Legemiddelverkets vurdering er basert på en helseøkonomisk analyse utført av Roche Norge AS (Roche). Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at emicizumab har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn dagens standardbehandling med BPA.

1.2 HEMOFILI A

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. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, slik at det i all hovedsak er gutter som rammes av sykdommen, mens jenter hovedsakelig blir bærere av tilstanden og kan overføre videre til sine barn.

Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv faktor VIII. Pasienter som har mindre enn 1 % av normal faktor VIII-aktivitet i blodet har hemofili i alvorlig grad. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødninger og hjerneblødninger. Faktoraktivitet mellom 1 og 5 % kalles moderat hemofili, og er faktoraktiviteten mellom 5 og 40 % kalles det mild hemofili. Ved moderat hemofili kan ledd- og muskelblødninger oppstå spontant eller etter mindre traumer, mens det ved hemofili i mild grad sjelden oppstår spontane blødninger, men det er stor risiko for blødning etter skader eller kirurgiske inngrep. Over tid vil gjentatte blødninger kunne gi invalidiserende leddskader hos pasienter uten tilstrekkelig behandling (1-3).

Alvorlighetsgraden av hemofili er uendret gjennom hele livet, og den er alltid den samme innen den samme slekten. I henhold til nordiske retningslinjer (1) og opplysninger fra klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det ca. 330 personer med hemofili A i Norge. Av disse har ca. 45 % hemofili A av alvorlig grad, dvs. totalt omtrent 150 pasienter i Norge.

En av de mest alvorlige bivirkningene som følger av den vanligste behandlingen gitt til pasienter med hemofili A (erstatningsbehandling med rensset FVIII) er utviklingen av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer). Ca. 25-30 % av pasientene med hemofili A som har fått FVIII konsentrat utvikler antistoffer mot faktor VIII. Inhibitor dannelse forekommer hyppigere ved oppstart av behandling, vanligvis innen de første 50 dosene, altså er små barn oftest berørt, men inhibitorer kan også oppstå senere i livet (1, 2).

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.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetskriteriet får imidlertid kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnads-effektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt (kostnad-per-QALY) analyse. Roche har i dette tilfellet sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at emicizumab har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn dagens standardbehandling. 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 MED INHIBITORER

1.4.1 Behandling med emicizumab

- Indikasjon
Emicizumab er indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A med antistoff mot faktor VIII. Emicizumab kan brukes i alle aldersgrupper.
- Virkningsmekanisme
Emicizumab binder aktivert faktor IX og faktor X for å gjenopprette funksjonen til manglende faktor VIII som er nødvendig for effektiv hemostase. Emicizumab har ingen strukturlikhet eller homolog sekvens med faktor VIII og induserer eller forsterker dermed ikke utviklingen av direkte inhibitorer av faktor VIII.
- Dosering
Emicizumab administreres som en subkutan injeksjon.
Anbefalt dose er 3 mg/kg én gang per uke de første 4 ukene (startdose), etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang per uke (vedlikeholdsdose).
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene rapportert i $\geq 10\%$ av pasientene behandlet med minst én dose emicizumab var: reaksjoner på injeksjonsstedet (19 %), hodepine (15 %) og artralgi (10 %).
De mest alvorlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med emicizumab var trombotisk mikroangiopati (TMA) og trombotiske hendelser, inkludert kavernøs sinustrombose (CST) og overfladisk venetrombose samtidig med hudnekrose.

For utfyllende informasjon om emicizumab henvises det til preparatomtale (SPC) (4).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

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

Målsettingen for behandlingen av hemofili A er å forebygge ukontrollerte blødninger, stoppe pågående blødning, og på lengre sikt forhindre at gjentatte blødninger fører til bl.a. leddskader og kronisk invaliditet. Behandlingsstrategien vil avhenge av alvorlighetsgrad og formål. Behandlingen gis i dag i all hovedsak som erstatningsbehandling med rekombinante FVIII-preparater, selv om en del pasienter fortsatt bruker plasmaderiverte faktorer. Imidlertid vil ca. 25-30 % av pasientene med hemofili A som har fått FVIII-konsentrat utvikle antistoff mot faktor VIII (inhibitorer), som nøytraliserer effekten av faktor VIII (1, 2).

Pasienter med lavt inhibitor-nivå behandles som førstevalg med immuntoleranseinduksjonsbehandling (ITI) ved å tilføre regelmessig infusjon av faktor VIII (vanligvis daglig og i høye doser). ITI-behandlingen kan pågå i uker og opptil flere år, med eller uten immunsuppressiv behandling.

Pasienter med høyt inhibitor-nivå behandles med en av to tilgjengelige bypass-behandlinger:
(i) et plasmaderivert og virusinaktivert, aktivert protrombinkompleksskonsentrat (aPCC) (faktor VIII

inhibitor bypass aktivitet; Feiba), og (ii) en rekombinant, koagulasjonsfaktor VIIa (rFVIIa) (eptacog alfa (aktivert); NovoSeven). Bypass-behandling administreres både episodisk (ved behov) og profylaktisk. Dette avhenger av produktet, pasient og behov. Profylakse med bypass-behandling må initieres hos noen pasienter med inhibitor dannelse. Av de to legemidlene nevnt over, er det kun aPCC (Feiba) som har godkjent indikasjon til blødningsprofylakse hos hemofili A pasienter med inhibitorer.

I «Nordic Hemophilia Guidelines» (1) anbefales imidlertid også bruk av rFVIIa (NovoSeven), selv om dette legemidlet ikke har godkjent indikasjon til slik profylaksebehandling (1, 2). Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med opplyser imidlertid at det dreier seg om få pasienter som får rFVIIa (NovoSeven) profylaktisk (i perioder) (ingen voksne, men noen barn som har pågående ITI-behandling med et FVIII konsentrat og som fortsatt har hyppige blødninger).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er aktivert protrombinkompleksskonsentrat (aPCC) (Feiba). Det er kun tatt hensyn til bruksområdet profylaktisk behandling, ettersom dette er det godkjente bruksområdet til emicizumab.

1.4.4 Behandling med aPCC (Feiba)

- Indikasjoner
aPCC (Feiba) er indisert til behandling av følgende:
 - Behandling av blødning hos hemofili A pasienter med inhibitorer.
 - Behandling av blødning hos hemofili B pasienter med inhibitorer, dersom ingen annen spesifikk behandling er tilgjengelig.
 - Behandling av blødning hos pasienter uten hemofili som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII.
 - Blødningsprofylakse hos hemofili A pasienter med inhibitorer, som har erfart en signifikant blødning eller som har høy risiko for signifikant blødning.
- Virkningsmekanisme
Virkemåten er fremdeles gjenstand for vitenskapelig diskusjon. aPCC (Feiba) kontrollerer blødning ved induksjon og fasilitering av trombindannelse, en prosess hvor dannelsen av protrombinase-komplekset er avgjørende. Et antall biokjemiske in vitro og in vivo studier har vist at FXa og protrombin spiller en kritisk rolle i aktiviteten av aPCC (Feiba). Protrombinase-komplekset er funnet å være et stort målsted for aPCC (Feiba). I tillegg til protrombin og FXa, inneholder aPCC (Feiba) andre proteiner i protrombinkomplekset, som også kan medføre hemostase hos hemofilipasienter med inhibitorer.
- Dosering
Dosering og behandlingsvarighet avhenger av hvor alvorlig den hemostatiske sykdommen er, blødningens lokalisering og omfang, samt pasientens kliniske tilstand. Dosering og doseringshyppighet bør alltid være styrt av den kliniske effekten i hvert enkelt tilfelle.
Som en generell veiledning anbefales en dose på 50–100 enheter aPCC (Feiba) per kg kroppsvekt. En enkeltdose på 100 enheter/kg kroppsvekt og en maksimal daglig dose på 200 enheter/kg kroppsvekt må ikke overskrides, med mindre blødningens alvorlighetsgrad legitimerer og berettiger bruk av høyere doser.

Profylakse hos hemofili A pasienter med inhibitorer:

- *Blødningsprofylakse hos pasienter med høy inhibitortiter og hyppige blødninger etter mislykket immuntoleranseinduksjon (ITI) eller når ITI ikke vurderes:*

Anbefalt dosering er 70–100 Enheter/kg kroppsvekt annenhver dag. Om nødvendig kan dosen økes til 100 Enheter/kg kroppsvekt per dag, eller den kan reduseres gradvis.

- *Blødningsprofylakse hos pasienter med høy inhibitortiter under en immuntoleranseinduksjon (ITI):*

aPCC (Feiba) kan administreres samtidig med faktor VIII, med dosering i området 50–100

Enheter/kg kroppsvekt to ganger daglig inntil faktor VIII-inhibitortiter har sunket til < 2 B.E.¹

- Bivirkninger

aPCC (Feiba) kan utløse hypersensitivitetsreaksjoner av allergisk type, som har inkludert urtikaria, angioødem, gastrointestinale manifestasjoner, bronkospasme og hypotensjon. Disse reaksjonene kan være alvorlige og kan være systemiske (f. eks. anafylakse med urtikaria og angioødem, bronkospasme og sirkulatorisk sjokk). Andre infusjonsreaksjoner, slike som frysninger, pyreksi og hypertensjon, har også blitt rapportert.

Trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkl. disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), venetrombose, lungeemboli, myokardinfarkt og slag, har forekommet under behandling med aPCC (Feiba).

For utfyllende informasjon om Feiba henvises det til preparatomtale (SPC) (5).

¹ Én (1) Bethesda-enhet defineres som mengden av antistoff som hemmer 50 % av faktor VIII-aktiviteten i inkubert plasma (2 t ved 37 °C).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Roche har gjennomført et forenklet litteratursøk i Pubmed. Søkestrategi og søkeresultat er dokumentert, men begrunnelsen for de selekterte studiene er derimot mangelfull.

Studiene som ligger til grunn for søknaden er imidlertid de samme som ble brukt for å søke om markedsføringstillatelse. EMA har vurdert at emicizumab gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A med antistoff (inhibitor) mot faktor VIII (6). De aktuelle studiene er oppsummert i Tabell 1 under.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie Type design	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
NCT02622321 HAVEN 1 (BH29884) Fase III studie, åpen, delvis randomisert	Oldenburg et al. 2017 (7)	Tidligere behandlede gutter/ menn med hemofili A og dokumentert historie med høytiter-inhibitor ^a mot FVIII Alder: 12-75 år (n=109)	Profylaktisk behandling med emicizumab gitt subkutant 3 mg/kg per uke i fire uker, etterfulgt av 1,5 mg/kg per uke. Ved blødning: BPA. Arm A: Tidligere behandlet med BPA episodisk (ved behov) (n=35). Arm C: Tidligere behandlet med BPA profylaktisk (n=49). Arm D: Oppsamlingsarm (tidligere behandlet episodisk (ved behov)) (n=7)	aPCC (Feiba) eller rFVIIa (NovoSeven) episodisk (ved behov). Ved blødning: BPA (Arm B; n=18)
NCT02795767 HAVEN 2 (BH29992) Fase III studie, åpen, ikke- randomisert	EPAR 2018 (6)	Gutter opptil 12 år (eller opptil 17 år hvis <40 kg) med hemofili A og dokumentert historie med høytiter-inhibitor ^a mot FVIII (n=60)	Profylaktisk behandling med emicizumab gitt subkutant 3 mg/kg per uke i fire uker, etterfulgt av 1,5 mg/kg per uke.	Ingen
NCT02476942 NIS (BH29768) Prospektiv, ikke- intervensjonsstudie (observasjons- studie)	EPAR 2018 (6), Mahlangu et al. 2016 (8)	Pasienter med hemofili A med eller uten inhibitorer mot FVIII (n=221)	Episodisk (ved behov) eller profylaktisk behandling med BPA eller FVIII erstatningsterapi, basert på lokal klinisk praksis (ikke protokollstyrt)	Ingen

a) Høytiter-inhibitor mot FVIII: ≥ 5 Bethesda Units (BU)/ml. BPA: bypass-behandling

HAVEN 1 studien

Studien inkluderte 109 pasienter med hemofili A med inhibitorer. Det var fire armer i studien, og det primære endepunktet var forskjell i årlig rate av behandlede blødningshendelser (ABR) mellom pasienter som fikk emicizumab profylaktisk (arm A) og pasienter som ikke fikk emicizumab (arm B). Pasienter som ikke fikk emicizumab i HAVEN 1, fikk BPA episodisk (ved behov). Også pasienter som fikk emicizumab fikk BPA dersom de fikk en blødning.

Pasientene i arm A og B var pasienter som tidligere var behandlet episodisk (ved behov) med bypass-midler. Disse ble randomisert i forholdet 2:1 til enten emicizumab profylaktisk (arm A) eller til ingen forebyggende behandling (arm B), med stratifisering ut fra tidligere 24-ukers blødningsrate (< 9 eller ≥ 9). Pasienter som ble randomisert til arm B kunne bytte til emicizumab etter å ha fullført minst 24 uker uten forebyggende behandling. Pasientene i arm C var pasienter som tidligere var behandlet med forebyggende bypass-midler og som ved innrulling i HAVEN 1 fikk emicizumab profylaktisk. Arm D inkluderte pasienter som ikke rakk og inkluderes i de øvrige armene.

Av de 109 pasientene som ble inkludert i HAVEN 1, hadde 66 pasienter (60,6 %) tidligere deltatt i en prospektiv ikke-intervensjonsstudie (NIS) (studie BH29768); henholdsvis 24 pasienter randomisert til arm A, 11 pasienter randomisert til arm B, 24 pasienter i arm C og 7 pasienter i arm D.

HAVEN 2 studien

Ukentlig forebygging med emicizumab ble evaluert i en én-armet åpen klinisk studie hos pediatriske pasienter (i alderen < 12 år, eller 12 til 17 år som veier < 40 kg) med hemofili A med faktor VIII-inhibitorer. Studien evaluerer farmakokinetikk, sikkerhet og effekt, inkludert effekten av ukentlig emacizumab forebyggende sammenliknet med tidligere episodisk og forebyggende bypass-behandling hos pasienter som tidligere hadde deltatt i en prospektiv ikke-intervensjonsstudie (NIS) (studie BH29768) før inkludering i HAVEN 2 studien (intra-pasient-sammenlikning).

Ved tidspunktet for interimanalysen var 60 mannlige pasienter inkludert i studien. To pasienter var i alderen < 2 år, 17 pasienter i alderen 2 til < 6 år, 38 pasienter i alderen 6 til < 12 år og tre pasienter i alderen ≥ 12 år. Det medførte at 57 pasienter var i alderen < 12 år og evaluerbare for effekt.

Årlig blødningsrate og prosent av pasientene med null blødninger ble beregnet for 23 pasienter i alderen < 12 år som fikk ukentlig emicizumab forebyggende i minst 12 uker. Median observasjonstid for disse pasientene var 38,1 uker (variasjon: 12,7 til 41,6 uker).

Ikke-intervensjonsstudie (NIS) (studie BH29768)

Ikke-intervensjonsstudien (observasjonsstudien) samlet prospektivt inn detaljerte kliniske data (f.eks. blødningsepisoder, bruk av legemidler/behandlingsmønster, helserelatert livskvalitet, helsestatus, sikkerhetsinformasjon/bivirkninger) fra pasienter med hemofili A (med eller uten inhibitorer) under rutinemessig behandling med BPA eller FVIII erstatningsterapi ut fra lokal klinisk praksis (dvs. ikke protokollstyrt behandling). Hovedmålet med studien var å dokumentere antall og type blødninger, og å estimere antall blødninger over tid, i disse pasientene. Observasjonsstudien bestod av tre pasientkohorter; kohort A: pasienter ≥ 12 år med dokumentert historie med høytiter-inhibitorer mot FVIII; kohort

B: pasienter <12 år med dokumentert historie med høytiter-inhibitora mot FVIII; og kohort C: pasienter ≥12 år med alvorlig hemofili A (FVIII-aktivitet <1%) og uten inhibitorer mot FVIII. Det er ikke presentert separate resultater fra denne studien, men intra-individuelle pasientdata fra pasienter som har deltatt både i NIS og HAVEN 1 inngår som en del av resultatene presentert i forbindelse med HAVEN 1 studien.

Pågående studier

De aktuelle studiene HAVEN 1 og HAVEN 2 nevnt over er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av (langtids)data.

Det pågår også en rekke andre studier som undersøker effekt og sikkerhet til emicizumab hos pasienter med hemofili A. Under nevnes kort noen relevante studier:

- NCT02847637 (HAVEN 3) (BH30071): en åpen, randomisert fase III studie. Studien evaluerer profylaktisk behandling med emicizumab (to ulike behandlingsregimer) versus ingen profylaktisk behandling hos pasienter ≥ 12 år med alvorlig hemofili A *uten* inhibitorer mot FVIII.
- NCT03020160 (HAVEN 4) (BO39182): en åpen, ikke-randomisert fase III studie. Studien evaluerer profylaktisk behandling med emicizumab (6 mg/kg administrert hver 4. uke som vedlikeholdsdose) hos pasienter ≥ 12 år med hemofili A med eller uten inhibitorer mot FVIII.
- NCT03191799 (STASEY) (MO39129): åpen, en-armet fase IIIb studie. Studien evaluerer profylaktisk behandling med emicizumab hos pasienter ≥ 12 år med hemofili A med inhibitorer mot FVIII.
- NCT03361137 (ML39791): åpen, fase IV studie som undersøker om pasienter (≥ 2 år og eldre) med hemofili A og inhibitorer mot FVIII, som mottar profylaktisk behandling med emicizumab, kan gjennomgå mindre kirurgiske prosedyrer uten tillegg av annen bypass-behandling.

For ytterligere informasjon om de aktuelle studiene nevnt over og for en oversikt over øvrige pågående studier henvises det til nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt og sikkerhet til emicizumab er vurdert i to fase III studier: den pivotale studien i gutter/menn i alderen 12-75 år (HAVEN 1), og den pivotale studien i guttebarn < 12 år (HAVEN 2). Begge disse lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse for emicizumab.

HAVEN 1 studien sammenlikner profylaktisk behandling med emicizumab mot episodisk (ved behov) behandling med BPA (arm A vs arm B), men muliggjør også en sammenlikning av emicizumab profylaktisk (arm C) mot tidligere profylaktisk behandling med BPA, ved å benytte data fra ikke-intervensjonsstudien (NIS) i den samme pasienten (intra-individuell sammenlikning). Dette var mulig ettersom blødnings- og behandlingsdata ble samlet inn med samme detaljeringsnivå i begge periodene/studiene.

Det er benyttet anerkjente og relevante endepunkter på effekt og sikkerhet (ABR, reduksjon i antallet av ulike typer blødninger som spontane blødninger, leddblødninger og mål-leddblødninger, inhibitor-dannelse, helse relatert livskvalitet og helsestatus). Studiene har også noen svakheter, som åpent studiedesign, og det er begrenset dokumentasjon på effekt og sikkerhet hos de aller yngste og eldste pasientene (ingen tilgjengelige data fra pasienter under 1 år eller over 75 år). Studiene har de nevnte svakhetene, men samlet sett vurderer Legemiddelverket at den kliniske dokumentasjonen er relevant og tilstrekkelig for denne metodevurderingen.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Emicizumab har markedsføringstillatelse til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A med antistoff (inhibitor) mot faktor VIII, og kan brukes i alle aldersgrupper.

Ifølge opplysninger som Roche har innhentet fra Reseptregisteret, var det i 2016 registrert totalt 11 pasienter som fikk behandling med aPCC (Feiba) og 17 pasienter som fikk behandling med rFVIIa (NovoSeven) (dokumentasjon innsendt av Roche). Bruken av aPCC (Feiba) var forholdsvis jevnt spredt over alle aldersgrupper, men det var ingen pasienter i aldersgruppen 10-24 år eller over 80 år. For rFVIIa (NovoSeven) var det en mye yngre pasientgruppe, hvor de fleste pasientene var under 30 år og ingen var over 60 år.

Av de to bypass-behandlingene som er markedsført og i klinisk bruk i Norge, er det kun aPCC (Feiba) som har godkjent indikasjon til blødningsprofylakse hos hemofili A pasienter med inhibitorer, mens både aPCC (Feiba) og rFVIIa (NovoSeven) har godkjent indikasjon til episodisk behandling (ved behov) av blødninger hos disse pasientene. Dette betyr at teoretisk får alle pasientene som er registrert på rFVIIa (NovoSeven) episodisk (ved behov) behandling. I klinisk praksis kan likevel rFVIIa (NovoSeven) bli skrevet ut «off-label» som profylaktisk behandling. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med opplyser at det dreier seg om få pasienter som får rFVIIa (NovoSeven) profylaktisk (i perioder) (ingen voksne, men noen barn som har pågående ITI-behandling med et FVIII konsentrat og som fortsatt har hyppige blødninger).

Begge bypass-behandlingene har indikasjon for behandling av hemofili A, både med og uten inhibitor. Dette betyr at også pasienter uten inhibitorer mot faktor VIII kan få disse legemidlene og inngå i tallmaterialet fra Reseptregisteret.

Når det gjelder pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen, hemofili A pasienter med inhibitorer mot faktor VIII, har klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, antydnet at emicizumab primært vil bli benyttet til pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt (knyttet til blødningsepisoder) av nåværende etablerte profylaktiske behandling. Dette kan dreie seg om 3-5 pasienter i Norge.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den pivotale studien hos pasienter ≥ 12 år (HAVEN 1) (7):

Pasientgrunnlaget besto av mannlige pasienter i alderen 12-75 år med hemofili A med faktor VIII-inhibitorer, som tidligere hadde mottatt enten episodisk (ved behov) eller forebyggende behandling med bypass-midler (aPCC og rFVIIa).

Den pivotale studien i pediatriske pasienter (HAVEN 2):

Pasientgrunnlaget besto av mannlige pasienter (gutter) i aldersgruppa < 12 år (eller i alderen 12 til 17 år som veier < 40 kg) med hemofili A med faktor VIII-inhibitorer, som tidligere hadde mottatt enten episodisk (ved behov) eller forebyggende behandling med bypass-midler (aPCC og rFVIIa).

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 episodisk/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 på studiepopulasjonen, og inkluderer kun gutter/menn fra 2 år og eldre. Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner emicizumab med BPA, dvs. profylaktisk aPCC (Feiba) behandling, samt mot aPCC (Feiba) og rFVIIa (NovoSeven) gitt episodisk (ved behov).

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. Emicizumab er prøvd ut hos både voksne og barn, uten at det er ble sett forskjeller av betydning i effekten av legemidlet. Det er imidlertid begrenset med data fra de aller yngste og eldste aldersgruppene (ingen tilgjengelige data fra pasienter under 1 år eller over 75 år). Vi mener likevel at pasientpopulasjonen i studiene er tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis til å bruke den i den videre analysen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at emicizumab vil bli anvendt i henhold til anbefalingene gitt i preparatomtalen med hensyn til godkjent indikasjon og dosering. Dosejustering er ikke nødvendig hverken hos pediatriske pasienter eller for pasienter ≥ 65 år. Emicizumab er ment for langvarig profylaktisk behandling.

Sikkerhet og effekt av emicizumab i forbindelse med kirurgi er så langt ikke formelt evaluert, og ev. bruk av legemidlet episodisk (ved behov) til behandling av blødningsepisoder blir i så tilfelle å anse som «off label» bruk. Begge de to andre bypass-behandlingene benyttes episodisk (ved behov) til behandling av blødningsepisoder. I henhold til preparatomtalen bør behandling med bypass-midler avsluttes før oppstart med emicizumab. Spesielt bør bruk av aPCC (Feiba) unngås med mindre ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelig.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den pivotale studien hos pasienter ≥ 12 år (HAVEN 1) ble emicizumab administrert som subkutan injeksjon med 3 mg/kg én gang per uke de første 4 ukene (startdose), etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang per uke (vedlikeholdsdose). Opptitrering av vedlikeholdsdosen til 3 mg/kg én gang ukentlig var tillatt etter 24 uker med emicizumab forebyggende med suboptimal effekt (dvs. ≥ 2 spontane blødninger av klinisk betydning). I løpet av studien gjennomgikk to pasienter opptitrering av vedlikeholdsdosen til 3 mg/kg én gang ukentlig.

I den pivotale studien i pediatriske pasienter (HAVEN 2) fikk pasientene emicizumab forebyggende som 3 mg/kg én gang ukentlig de første 4 ukene, etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang ukentlig deretter (ved tidspunktet for interimanalysen).

Doseringen i studiene er i samsvar med dosering for emicizumab angitt i preparatomtalen.

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

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

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at doseringen til pasientene vil følge doseringsanbefalingene som er gitt i preparatomtalen, og legger denne doseringen til grunn i den videre analysen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis er to typer bypass-behandlinger tilgjengelige: (i) aPCC (Feiba) og (ii) rFVIIa (eptacog alfa (aktivert); NovoSeven). Bypass-behandling administreres både episodisk (ved behov) og som profylaktisk behandling. Det er kun aPCC (Feiba) som har godkjent indikasjon til blødningsprofylakse hos hemofili A pasienter med inhibitorer. I «Nordic Hemophilia Guidelines» (1) anbefales imidlertid også bruk av rFVIIa (NovoSeven), selv om dette legemidlet ikke har godkjent indikasjon til slik profylaktisk behandling. Ifølge klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det få pasienter som får rFVIIa (NovoSeven) profylaktisk (i perioder).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den pivotale studien HAVEN 1 inngikk både aPCC (Feiba) og rFVIIa (NovoSeven) i kontrollarmen (valgfritt, basert på lokal klinisk praksis), mens det i den pivotale studien HAVEN 2 ikke var noen kontrollarm.

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

I den innsendte kostnadsminimeringsanalysen er emicizumab sammenliknet mot BPA, dvs. profylaktisk aPCC (Feiba) behandling, samt mot aPCC (Feiba) og rFVIIa (NovoSeven) gitt episodisk (ved behov).

Legemiddelverkets vurdering

Av de to bypass-behandlingene som er tilgjengelige og i klinisk bruk, er det kun aPCC (Feiba) som har godkjent indikasjon til blødningsprofylakse hos hemofili A pasienter med inhibitorer, selv om det i «Nordic Hemophilia Guidelines» (1) også anbefales bruk av rFVIIa (NovoSeven) til slik profylaksebehandling. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, opplyser at det er få pasienter som får rFVIIa (NovoSeven) profylaktisk (i perioder) (ingen voksne, men noen barn som har pågående ITI-behandling med et FVIII konsentrat og som fortsatt har hyppige blødninger).

Legemiddelverket har valgt å kun se hen til godkjent bruksområde for aktuelle legemidlene i denne metodevurderingen. Med dette som utgangspunkt mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er aPCC (Feiba).

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjon på klinisk effekt er hovedsakelig basert på data fra HAVEN 1 studien, og interimdata fra HAVEN 2 studien.

Hovedmålet med HAVEN 1 studien var å evaluere behandlingseffekten av ukentlig emicizumab forebyggende sammenliknet med ingen forebyggende behandling (arm A vs. arm B) med hensyn på antall blødninger som krever behandling med koagulasjonsfaktorer over tid (minst 24 uker eller seponeringsdato), blant pasienter som tidligere var behandlet med episodiske (ved behov) bypass-midler. Andre sekundære mål med den randomiserte sammenlikningen av arm A og B var effekten av ukentlig emicizumab forebyggende på reduksjon i antallet av alle blødninger, spontane blødninger, leddblødninger og mål-leddblødninger, i tillegg til å vurdere pasientenes helserelaterte livskvalitet og helsestatus. Studien evaluerte også effekten av ukentlig emicizumab forebyggende sammenliknet med tidligere episodiske (ved behov) og forebyggende bypass-midler (separate sammenlikninger) hos pasienter som hadde deltatt i NIS før innrulling (hhv. arm A og C). Kun pasienter fra NIS ble inkludert i denne sammenlikningen, ettersom blødnings- og behandlingsdata ble samlet inn med samme detaljeringsnivå i begge periodene.

Tabell 2: Oversikt over effekt (intent-to-treat-populasjon) i HAVEN 1 studien

Endepunkt	Arm B: ingen profylakse	Arm A: 1,5 mg/kg Hemlibra ukentlig
	N=18	N=35
Behandlede blødninger		
ABR (95 % KI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% reduksjon (RR), p-verdi	87 % (0,13), < 0,0001	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Gjennomsnittlig ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Alle blødninger		
ABR (95 % KI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% reduksjon (RR), p-verdi	80 % (0,20), < 0,0001	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Behandlede spontane blødninger		
ABR (95 % KI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% reduksjon (RR), p-verdi	92 % (0,08), < 0,0001	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Behandlede leddeblødninger		
ABR (95 % KI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% reduksjon (RR), p-verdi	89 % (0,11), 0,0050	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Behandlede mål-leddblødninger		
ABR (95 % KI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% reduksjon (RR), p-verdi	95 % (0,05), 0,0002	
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>Frekvensratio og konfidensintervall (KI) er fra en negativ binomial regresjon (NBR)-modell og p-verdi fra en stratifisert Wald-test, som sammenligner blødningsrate mellom spesifiserte armer.</p> <p>Arm B omfatter kun perioden uten forebygging.</p> <p>Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier.</p> <p>Behandlede blødninger = blødninger behandlet med bypass-midler.</p> <p>Alle blødninger = blødninger behandlet og ikke behandlet med bypass-midler.</p> <p>Omfatter kun data for oppfølging for pasienter som fikk dosen sin opptilrett.</p> <p>Pasienter eksponert for emicizumab fikk en startdose på 3 mg/kg/uke i 4 uker.</p> <p>ABR = årlig blødningsrate (Annualised Bleed Rate); KI= konfidensintervall; RR= frekvensratio (rate ratio); IQR = interkvartil avstand (interquartile range), 25. persentil til 75. persentil.</p>		

I intra-pasientanalysen resulterte emicizumab forebyggende i statistisk signifikant ($p = 0,0003$) og klinisk betydningsfull reduksjon (79 %) i blødningsrate for behandlede blødninger sammenliknet med tidligere forebygging med bypass-middel samlet inn i NIS før innrulling (se tabell under).

Tabell 3: Årlig blødningsrate for emicizumab forebyggende, intra-pasient-sammenlikning – behandlede blødninger (NIS-pasienter) (HAVEN 1 studien)

Endepunkt	Arm C _{NIS} : tidligere behandling med forebyggende bypass-middel N=24	Arm C: Hemlibra 1,5 mg/kg ukentlig N=24
Behandlede blødninger		
ABR (95 % KI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% pasienter med 0 blødninger (95 % KI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Median ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% reduksjon (RR), p-verdi	79 % (0,21), 0,0003	
Frekvensratio og konfidensintervall (KI) er fra en negativ binomial regresjon (NBR)-modell og p-verdi fra en stratifisert Wald-test, som sammenligner ABR mellom spesifiserte armer. Intra-pasient-sammenligningsdata fra NIS. Kun pasienter som deltok i NIS og i studie BH29884 er inkludert. Omfatter kun data for opptitring for pasienter som fikk dosen sin opptitret. Behandlede blødninger = blødninger behandlet med bypass-midler. Blødningsdefinisjoner tilpasset basert på ISTH-kriterier. ABR = årlig blødningsrate (Annualised Bleed Rate); KI= konfidensintervall; RR= frekvensratio; IQR = interkvartil avstand (interquartile range), 25. persentil til 75. persentil		

Effektresultatene fra HAVEN 2 studien er oppsummert i Tabell 4 under.

Totalt 20 av 23 (87 %) hadde ingen behandlede blødninger og 8 av 23 (34,8 %) hadde ingen blødninger mens de fikk emicizumab forebyggende.

Tabell 4: Oversikt over effekt (interimsanalyse) i HAVEN 2 studien

Endepunkt	ABR (95 % KI) N = 23	Median ABR (IQR) N = 23	% null blødninger (95 % KI) N = 23
Behandlede blødninger	0,2 (0,06; 0,62)	0 (0; 0)	87 (66,4; 97,2)
Alle blødninger	2,9 (1,75; 4,94)	1,5 (0; 4,53)	34,8 (16,4; 57,3)
Behandlede spontane blødninger	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Behandlede leddbødninger	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Behandlede mål-leddbødninger	Ikke estimerbart*	0 (0; 0)	100 (85,2; 100)

*Ingen behandlede mål-leddbødninger rapportert

ABR = årlig blødningsrate (annualized bleed rate); KI = konfidensintervall; IQR = interkvartil avstand (interquartile range), 25. persentil til 75. persentil

I intra-pasientanalysen resulterte ukentlig forebyggende behandling med emicizumab i en klinisk betydningsfull reduksjon (99 %) i behandlet blødningsrate hos 13 pediatriske pasienter etter minst 12 uker med behandling sammenliknet med blødningsraten observert i ikke-intervensjonsstudien (NIS) før inkludering.

Tabell 5: Årlig blødningsrate for emicizumab forebyggende, intra-pasient-sammenlikning hos pediatriske pasienter (<12 år) (interimsanalyse) – behandlede blødninger (NIS-pasienter) (HAVEN 2 studien)

Endepunkt	Tidligere behandling med bypass-middel* (N = 13)	Hemlibra forebyggende (N = 13)
Behandlede blødninger		
ABR (95 % KI)	17,2 (12,38; 23,76)	0,2 (0,06; 0,76)
% reduksjon RR (95 % KI)	99 % 0,01 (0,004; 0,044)	
% pasienter med null blødninger (95 % KI)	7,7 (0,2; 36)	84,6 (54,6; 98,1)
Median ABR (IQR)	14,3 (11,02; 24,35)	0 (0; 0)

ABR = årlig blødningsrate (annualized bleed rate); KI = konfidensintervall; RR = frekvensratio

* Tidligere forebyggende behandling for 12 pasienter; tidligere episodisk (ved behov) behandling for 1 forsøksperson

Legemiddelverkets vurdering

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.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjon på sikkerhet er hovedsakelig basert på data fra HAVEN 1 studien, og presenteres i Tabell 6 og Tabell 7 under.

Tabell 6: Bivirkninger rapportert i HAVEN 1 studien

Antall (%) pasienter	HAVEN 1 arm A: emicizumab profylaktisk (n=34)	HAVEN 1 arm B: BPA episodisk (ved behov) (n=18)
AE	29 (85,3)	9 (50,0)
SAE	4 (11,8)	4 (22,2)
AE med alvorlighetsgrad ≥ 3	3 (8,8)	4 (22,2)
Fatale AE	0	0

Pasienter behandlet med emicizumab profylaktisk (arm A) rapporterte totalt flere uønskede medisinske hendelser (AE) enn pasienter behandlet med BPA episodisk (ved behov) (arm B) (se Tabell 7).

Av tabellen framgår det også at både alvorlige uønskede medisinske hendelser (SAE) og AE med alvorlighetsgrad ≥ 3 ble rapportert hyppigere av pasienter behandlet med BPA episodisk (ved behov) enn pasienter behandlet med emicizumab profylaktisk. Det er imidlertid verdt å merke seg at dette dreier seg om et relativt lite antall pasienter.

Tabell 7 viser rapporterte bivirkninger (AE og SAE) i HAVEN 1 studien kun blant pasientene som mottok emicizumab profylaktisk.

Tabell 7: Bivirkninger rapportert hos pasienter som mottok emicizumab profylaktisk i HAVEN 1 studien (7)

Adverse Event	Study Arm [*] (all participants on emicizumab prophylaxis, including Arm B after switch)				Total (N = 103)
	A: Emicizumab prophylaxis (n = 34)	B: Emicizumab prophylaxis [†] (n = 13)	C: Emicizumab prophylaxis (n = 49)	D: Emicizumab prophylaxis (n = 7)	
Median (range) emicizumab exposure, weeks	29.5 (3.3–47.9)	8.0 (4.0–16.0)	19.0 (5.9–45.0)	5.8 (3.0–14.0)	24.0 (3.0–47.9)
Number of adverse events	85	16	93	4	198
Participants with ≥1 adverse event, n (%)	29 (85.3)	7 (53.8)	35 (71.4)	2 (28.6)	73 (70.9)
Participants with ≥1 serious adverse event, n (%)	4 (11.8)	1 (7.7)	4 (8.2)	0	9 (8.7)
Grade ≥3 adverse event, n (%)	3 (8.8)	1 (7.7)	4 (8.2)	0	8 (7.8)
Treatment-related adverse event, n (%)	13 (38.2)	1 (7.7)	9 (18.4)	0	23 (22.3)
Common adverse events (occurring in ≥5% of participants, overall), n (%)					
Injection-site reaction	8 (23.5)	1 (7.7)	5 (10.2)	1 (14.3)	15 (14.6)
Headache	3 (8.8)	1 (7.7)	6 (12.2)	2 (28.6)	12 (12.6)
Fatigue	3 (8.8)	1 (7.7)	2 (4.1)	0	6 (5.8)
Upper respiratory tract infection	7 (20.6)	0 (0)	2 (4.1)	0	9 (8.7)
Arthralgia	2 (5.9)	1 (7.7)	3 (6.1)	0	6 (5.8)
Serious adverse events, n (%)					
Thrombotic microangiopathy [¶]	1 (2.9)	0	1 (2.0)	0	2 (1.9)
Skin necrosis [‡]	1 (2.9) [§]	0	0	0	1 (1.0)
Thrombophlebitis superficial [‡]	1 (2.9) [§]	0	0	0	1 (1.0)
Cavernous sinus thrombosis [‡]	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
Iron deficiency anemia	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.0)
Sepsis	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
Hemarthrosis	0	1 (7.7)	0	0	1 (1.0)
Muscle hemorrhage	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.0)
Gastric ulcer hemorrhage	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
Headache	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
Hematuria	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)

Reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem, pruritus, smerte) var den hyppigst rapporterte bivirkningen ved profylaktisk behandling med emicizumab, rapportert hos totalt 15 % av pasientene. Alle var ikke- alvorlige og generelt av mild til moderat intensitet. Et forholdsvis lavere antall pasienter i arm B og D versus arm A og C rapporterte om slike bivirkninger, men det er verdt å merke seg at behandlings-/oppfølgingstiden for pasientene i arm B og D også var kortere.

Totalt ble det rapportert 12 alvorlige bivirkninger (SAE) hos 9 pasienter behandlet med emicizumab. Samtlige av pasientene som ble registrert med trombotisk mikroangiopati (TMA), kavernøs sinus-trombose, hudnekrose og overfladisk tromboflebit hadde mottatt flere behandlinger med aPCC (Feiba) episodisk (ved behov) samtidig som de mottok profylaktisk behandling med emicizumab.

Sikkerhetsprofilen for emicizumab var totalt sett lik mellom spedbarn (< 2 år), barn (< 12 år), ungdom og voksne.

Innsendt modell

Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, og bivirkninger er ikke inkludert i denne analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at emicizumab, ut fra tilgjengelige data, generelt synes å være godt tolerert og at bivirkningsprofilen er akseptabel. Bivirkningsdataene tyder på at det ikke er vesentlig større risiko knyttet til behandling med emicizumab sammenliknet med dagens standardbehandling.

4 ØKONOMISK ANALYSE

4.1 METODE OG FORUTSETNINGER

Metode

Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner emicizumab med BPA, dvs. profylaktisk aPCC (Feiba) behandling, samt mot aPCC (Feiba) og rFVIIa (NovoSeven) gitt episodisk (ved behov), for behandling av pasienter med hemofili A med inhibitorer. Analysen omfatter kun kostnader knyttet til de to behandlingsoveralternativene, og omfatter i tillegg til legemiddelkostnader også kostnader knyttet til innleggelse på sykehus grunnet alvorlige blødninger, samt kostnader knyttet til behandling (operasjon) av leddskader. Det er brukt kliniske data for å kalkulere medikamentforbruk knyttet til årlige behandlede blødningsepisoder (ABR). Analysen fra Roche er hovedsakelig basert på kliniske data fra HAVEN 1 og NIS studiene, som er presentert tidligere. Siden hemofili A nesten utelukkende rammer menn, er kun menn, fra 2 år og eldre, inkludert i analysen.

Pasientpopulasjonen er i analysen delt i to aldersgrupper, og det antas at en større andel av pasientpopulasjonen er barn (dvs. 60 % av pasientene er under 12 år og 40 % av pasientene er over 12 år). Pasientene i komparatorarmen (PBA behandling) er delt mellom pasientene på profylaktisk behandling med episodisk (ved behov) behandling ved en blødningsepisode, og de pasientene som kun får episodisk (ved behov) behandling. Det er i analysen antatt at 95 % av pasientene under 12 år får profylaktisk behandling, og 5 % får kun behandling episodisk (ved behov). For pasienter 12 år og eldre er det antatt en lik fordeling mellom profylaktisk behandling og episodisk (ved behov) behandling (50 % - 50 %).

Gjennomsnittlig kroppsvekt brukes i utregningen av legemiddeldose. For pasienter opp til 17 år er gjennomsnittlig vekt i henhold til alder hentet fra undersøkelsen utført av Juliusson et al. (9), som tar utgangspunkt i data fra Vekststudien i Bergen. For pasienter 18 år og eldre, er gjennomsnittsvekten for voksne menn i Norge brukt. I en kostholdsundersøkelse gjort av Totland et al. for Norkost 3 (10), ble det funnet at gjennomsnittsvekten på menn var 86,2 kg i Norge.

Basert på kildene presentert over, er gjennomsnittsvekten for pasienter opp til 12 år estimert til 24 kg. Tilsvarende er gjennomsnittsvekten for pasienter 12 år og eldre estimert til 71 kg.

Kostnadsdataene er hentet fra diverse kilder og har blitt tilpasset norske forhold.

Det antas at effekt og sikkerhet/bivirkninger for det nye legemidlet emicizumab er minst like god som dagens standardbehandling, slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan legges til grunn.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener, basert på tilgjengelige kliniske data, at det er tilstrekkelig sannsynliggjort at behandling med emicizumab er minst like god som dagens standardbehandling.

Legemiddelverket velger imidlertid å kun se hen til godkjent bruksområde i denne metodevurderingen (dvs. profylaktisk behandling), både for emicizumab og for aPCC (Feiba).

Legemiddelverket velger å se bort fra Roche sin analyse og gjør en forenklet analyse av kostnadene knyttet til forbruket av emicizumab og aPCC (Feiba), for å synliggjøre de betydelige legemiddelkostnadene knyttet til behandlingen. Det tas utgangspunkt i doseringsanbefalingene som er angitt i preparatomtalen for de respektive legemidlene, ettersom disse antas kommer til å bli fulgt i klinisk praksis. Verdiene for kroppsvekt i Roche sin analyse kommer fra troverdige kilder, og Legemiddelverket benytter disse i våre egne beregninger av legemiddelkostnadene.

4.1.1 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

I Roche sin analyse er prisen basert på maks-AUP for både emicizumab og aPCC (Feiba). I analysen er pris uten merverdiavgift benyttet.

For emicizumab er det tatt utgangspunkt i prisen for Hemlibra 150 mg/ml, hetteglass á 0,7 ml (dvs. totalt 105 mg emicizumab).

For aPCC (Feiba) er det tatt utgangspunkt i prisen for Feiba 50 Enheter/ml, hetteglass á 20 ml (dvs. totalt 1000 Enheter aPCC). Tabell 8 under viser maks-AUP (både med og uten mva.), samt pris per doseringsenhet.

Tabell 8: Pris (NOK) for emicizumab (Hemlibra) og aPCC (Feiba)

Preparat	Styrke	Maks-AUP (inkl. mva.)	Maks-AUP (uten mva.)	Pris per doseringsenhet (mg/IE) uten mva.
Hemlibra	150 mg/ml, á 0,7 ml (totalt 105 mg emicizumab)	98 888,20	79110,56	753,43
Feiba	50 Enheter/ml, á 20 ml (totalt 1000 Enheter aPCC)	9026,70	7221,36	7,22

For emicizumab antas det at pasientene følger doseringsanbefalingene som er gitt i preparatomtalen. Anbefalt dosering er 3 mg/kg én gang pr uke de første 4 ukene, deretter 1,5 mg/kg én gang pr uke (vedlikeholdsdose). Samme doseringsregime benyttes både hos barn og voksne.

For aPCC (Feiba) er anbefalt dosering (ved profylaktisk behandling) 70-100 Enheter/kg i henhold til preparatomtalen. Gjennomsnittlig dose er 85 Enheter/kg. Videre er anbefalt doseringsintervall hver 2. dag, noe som tilsvarer dosering 3,5 ganger per uke i gjennomsnitt. Gjennomsnittlig dosering pr uke blir da 298 Enheter/kg. Samme doseringsregime benyttes både hos barn og voksne.

Administrasjonskostnader for legemidlene er ikke inkludert i analysen.

Kostnader knyttet til innleggelser på sykehus og behandling av komplikasjoner

Roche har i sin analyse inkludert kostnader knyttet til innleggelser på sykehus grunnet alvorlige blødninger, samt kostnader knyttet til behandling (operasjon) av leddskader. Slike kostnader knyttes primært opp til behandling som gis episodisk (ved behov) og er, ifølge Roche sine beregninger, i størrelsesorden rundt 150 000 til 200 000 NOK per pasient.

Legemiddelverkets vurdering

Emicizumab finnes i to ulike styrker (30 mg/ml og 150 mg/ml), og styrken 150 mg/ml foreligger i flere ulike pakningsstørrelser (0,4 ml hetteglass, 0,7 ml hetteglass og 1 ml hetteglass). De ulike pakningene har ulik pris. Roche har valgt å benytte pris for emicizumab (Hemlibra) 150 mg/ml á 0,7 ml (105 mg). Dette anses som en grei forenkling. Det er ikke tatt hensyn til eventuelt svinn, som kan slå ut ulikt mellom preparatene/pakningene.

Sett i lys av de betydelige legemiddelkostnadene knyttet til behandlingen, velger Legemiddelverket å se bort fra sykehuskostnader i våre egne beregninger. Det er dessuten knyttet stor usikkerhet til antakelsene og forutsetningene som ligger til grunn for Roche sin beregning av disse.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 9: Totale kostnader for behandling med emicizumab og BPA. Resultatene er presentert uten mva. på legemidler.

	Emicizumab	BPA	Inkrementell kostnad
Kostnader for pasienter under 12 år (60 %)			
Profylaktisk behandling	880 836	1 527 079	-646 244
On-demand behandling	71 747	461 817	-390 071
Kostnader for pasienter over 12 år (40 %)			
Profylaktisk behandling	1 748 977	1 595 869	153 108
On-demand behandling	142 460	1 117 016	-974 556
Sykehusinnleggelse*	29 590	156 860	-127 271
Totale kostnader per år**	2 873 609	4 859 243	-1 985 634

*Inklusive kostnader knyttet til leddskader. **Inkluderer BPA behandlingkostnader ved blødningsepisoder.

I følge Roche sin analyse, og med de forutsetninger og antakelser som er beskrevet tidligere, vil behandling med emicizumab sammenliknet med BPA-behandling medføre lavere kostnader, med en kostnadsbesparelse på om lag 2 millioner NOK per pasient per år.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Dokumentasjonsgrunnlaget og analysen som er presentert over, er beskrevet og vurdert noe forenklet. Legemiddelverket har imidlertid valgt å gjøre en egen forenklet analyse og baserer sine beregninger kun på legemiddelkostnadene (maks-AUP uten mva.). Ettersom legemidlene doseres ut fra kroppsvekt, vil legemiddelkostnadene være høyere ved behandling av voksne pasienter sammenliknet med behandling av barn (pga. høyere legemiddelforbruk hos voksne). Dette er forsøkt illustrert i tabellen under.

Når det gjelder emicizumab er det verdt å merke seg at de totale årlige legemiddelkostnadene vil være noe høyere det første året med behandling enn for de påfølgende årene. Dette fordi pasientene gis en høyere dose de første fire behandlingsukene. I Tabell 10 angis kostnadene for emicizumab basert på gjennomsnittlig årsforbruk for År 1 og År 2 med behandling.

Tabell 10: Legemiddelkostnader per pasient per år (priser oppgitt i maks-AUP uten mva.).

Kroppsvekt ³ (9, 10)	Emicizumab*	aPCC (Feiba)	Differanse
Kostnader for pasienter under 12 år			
12,5 kg	762 848	1 398 514	-635 666
24 kg	1 464 668	2 685 147	-1 220 479
Kostnader for pasienter over 12 år			
70 kg	4 271 948 ⁴	7 831 678 ⁵	-3 559 730
86 kg	5 248 393	9 621 776	-4 373 383

*Gjennomsnittlig årskostnad for År 1 og År 2. Legemiddelpriser basert på maks-AUP uten mva.

Som det framgår av beregningene, vil behandling med emicizumab sammenliknet med aPCC-behandling (Feiba) kunne medføre lavere kostnader. Kostnadsbesparelsen per pasient per år vil være avhengig av hvilke pasienter som får behandling.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket mener at Hemlibra (emicizumab) ikke vil medføre en utvidelse av pasientgrunnet for behandling av pasienter med hemofili A med antistoffer mot faktor VIII, men vil være et supplement til den medikamentelle behandlingen som allerede finnes. Dette støttes av klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, som antyder at Hemlibra (emicizumab) primært vil bli benyttet til pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt (knyttet til blødningsepisoder) av nåværende etablerte profylaktiske behandling.

Roche har estimert at det er mellom 12-15 pasienter med hemofili A med antistoffer mot faktor VIII i Norge i dag, og det antas at ca. 5 pasienter vil være aktuelle for behandling med Hemlibra (emicizumab). Tilbakemelding fra klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med tyder på at dette anslaget er rimelig å anta. Altså er dette en svært liten pasientgruppe.

³ Gjennomsnittlig kroppsvekt for gutter 2 år i Norge er 12,5 kg. Gjennomsnittsvekten for pasienter <12 år er estimert til 24 kg. Gjennomsnittlig kroppsvekt for norske menn ≥18 år er 86 kg.

⁴ Beregning av årskostnader for emicizumab (mann 70 kg): $[(3 \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg} \times 4 \text{ uker} + 1,5 \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg} \times 48 \text{ uker}) \times 753,43 \text{ NOK}] + [(1,5 \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg} \times 52 \text{ uker}) \times 753,43 \text{ NOK}]/2 = 4.271.948 \text{ NOK}$ (maks-AUP u/mva.).

⁵ Beregning av årskostnader for aPCC (Feiba) (mann 70 kg): $(298 \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg} \times 7,22 \text{ NOK} \times 52 \text{ uker}) = 7.831.678 \text{ NOK}$ (maks-AUP u/mva.).

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av endringer i antall pasienter som får behandling med Hemlibra (emicizumab), alderssammensetningen blant disse og endringer i deres helsetilstand, samt av fremtidige LIS-priser.

Gitt diskusjonen over er det rimelig å anta at innføring av Hemlibra kan føre til en innsparing for Helseforetakene, gitt dagens legemiddelpriser (basert på maks-AUP uten mva.).

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Roche har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner emicizumab med BPA, dvs. profylaktisk aPCC (Feiba) behandling, samt mot aPCC (Feiba) og rFVIIa (NovoSeven) gitt episodisk (ved behov). Det antas at effekt og sikkerhet/bivirkninger for det nye legemidlet emicizumab er minst like god som dagens standardbehandling, slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan legges til grunn.

Det er kun sammenlikningen mot profylaktisk aPCC (Feiba) behandling som er vurdert i denne metodevurderingen, og det er kun legemiddelkostnadene som legges til grunn for beslutningen om hvorvidt legemidlet bør tas i bruk.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med emicizumab er kostnadseffektiv, kun om den kan anses å være minst like god som dagens standardbehandling. Legemiddelverket mener dette er tilstrekkelig dokumentert og at det derfor er akseptabelt med en kostnadsminimeringstilnærming i dette tilfellet.

Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å vurdere hvorvidt Hemlibra er kostnadseffektiv sammenliknet med dagens standardbehandling dersom behandlingens kostnaden på Hemlibra er høyere enn standardbehandlingen. Dersom effektforskjeller mellom emicizumab og dagens standardbehandling skal kunne brukes for å forsvare en eventuell høyere behandlingens kostnad for emicizumab, må i tilfelle forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse. Dette foreligger ikke per dags dato.

Budsjettvirkningene vil kunne variere fra år til år ettersom disse påvirkes av forhold som endringer i antall pasienter som får behandling med Hemlibra (emicizumab), alderssammensetningen blant disse og endringer i deres helsetilstand, samt av fremtidige LIS-priser.

Gitt dagens legemiddelpriser (basert på maks-AUP uten mva.), tyder Legemiddelverkets analyse på at Hemlibra (emicizumab) mest trolig vil gi en innsparing for Helseforetakene sammenliknet med dagens standardbehandling.

Statens legemiddelverk, 31-10-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug

REFERANSER

1. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic Hemophilia Guidelines 2015 [Available from: http://www.nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf].
2. Norsk legemiddelhåndbok. T4.5.1 Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel). 2018 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/6582/?ids=6583#i6583>].
3. World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the Management of Hemophilia. 2nd edition 2014 [Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>].
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Hemlibra (emicizumab). [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf].
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Feiba (faktor VIII inhibitor bypass aktivitet). [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/09-7025.pdf].
6. European Medicines Agency. Hemlibra: EPAR - Public Assessment Report. 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/hemlibra-epar-public-assessment-report_en.pdf].
7. Oldenburg J, Mahlangu J, Kim B, Schmitt C, Callaghan M, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;31(377 (9)):809-18.
8. Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan M, Shima M, Santagostino E, Lehle M, et al. Bleeding Events and Safety Outcomes in Patients with Hemophilia a with Inhibitors: A Prospective, Multicenter, Non-Interventional Study. *Blood*. 2016;128(22):3800.
9. Juliusson P, Roelants M, Eide G, Moster D, Juul A, Hauspie R, et al. Vekstkurver for norske barn. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2009;4(129):281-6.
10. Helsedirektoratet. Norkost 3 – En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18–70 år, 2010–11. 2012.

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 behandlingsmessige 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 fortrenses 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):

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

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 sensitivetsanalyse 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.