

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_020: Damoctocog alfa
pegol til behandling av hemofili A

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

20-09-2019

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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Jivi (damoktokog alfa pegol). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet, samt kostnader ved bruk av Jivi i henhold til bestilling (ID2018_020: Damoctocog alfa pegol til behandling av hemofili A), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bayer AB.

Bakgrunn

Jivi er et legemiddel til behandling av hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Den generelle kliniske effekten ved behandling av hemofili A er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det er ukjent hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling med Jivi hvert år i Norge, men Bayer anslår i sin søknad opptil ■ pasienter totalt (i år 5 etter innføring), basert på antatt markedsandel.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den sentrale effektdokumentasjonen utgjøres av den pivotale fase II/III studien PROTECT-VIII (hovedstudien), samt interimdata fra forlengelsesstudien til denne. Videre er det gjennomført en indirekte sammenlikning (MAIC) hvor Jivi blir sammenliknet med tre andre rFVIII-behandlinger benyttet til profylaktisk behandling av hemofili A, hvorav en av disse er Elocta (efmoroktokog alfa). Det foreligger også en direkte sammenliknende studie av de farmakokinetiske egenskapene til Jivi versus Elocta.

Den innsendte dokumentasjonen for å vise relativ effekt mellom Jivi og komparator anses som hensiktsmessig og tilstrekkelig til å hevde at Jivi er minst like god som komparator, slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan legges til grunn.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at hemofili A er en alvorlig sykdom. Siden Bayer har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, er ikke alvorligheten blitt kvantifisert i denne metodevurderingen.

Kostnadseffektivitet

Bayer har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at Jivi har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har på dette grunnlaget ikke vurdert om behandlingen med Jivi er kostnadseffektiv, kun om det er tilstrekkelig sannsynliggjort at behandling med Jivi er minst like god som komparator.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket mener at innføring av Jivi ikke vil medføre en utvidelse av pasientgrunnet for behandling av hemofili A og vil dermed ikke utvide bruken av faktor VIII-preparater. Det vil i stedet ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Dersom prisen er sammenliknbar med de andre faktor VIII-preparatene på det norske markedet, vil innføring av damoktokog alfa pegol ikke medføre

budsjettkonsekvenser av betydning. Med dagens priser, vil en eventuell innføring av damoktokog alfa gi en merkostnad per pasient per år på i underkant av [REDACTED] NOK, når man sammenlikner mot det billigste behandlingsalternativet i LIS-anbudet for blodkoagulasjonsfaktorer.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av endringer i antall pasienter som får behandling med Jivi, endringer i deres helsetilstand og av framtidige LIS-priser.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	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.....	10
1.4.1 <i>Behandling med damoktokog alfa pegol</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
1.4.4 <i>Behandling med efmoroktokog alfa (Elocta)</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	25
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR.....	27
3.4 UTFALLSMÅL.....	28
3.4.1 <i>Effekt</i>	28
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	33
4 ØKONOMISK ANALYSE	34
4.1 METODE OG FORUTSETNINGER	34
4.1.1 <i>Kostnader (input data)</i>	34
4.2 RESULTATER.....	37
4.2.1 <i>Firmaets base caseanalyse</i>	37

4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	38
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	39
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om kostnadseffektivitetskriteriet</i>	40
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	41
6	OPPSUMMERING	42
	REFERANSER	43

LOGG

Bestilling:	ID2018_020: Damoctocog alfa pegol til behandling av hemofili A
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bayer AB
Preparat:	Jivi
Virkestoff:	Damoktokog alfa pegol
Indikasjon:	Behandling og profylakse av blødning hos tidligere behandlede pasienter ≥ 12 år med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)
ATC-nr:	B02BD02
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-03-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-02-2019
Klinikere kontaktet for første gang	05-09-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	04-03-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	04-03-2019 og 27-06-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	04-03-2019, 27-06-2019 og 02-07-2019
Rapport ferdigstilt:	20-09-2019
Saksbehandlingstid:	213 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 208 dager.
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. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

ABR	Årlig blødningsrate
AE	Adverse event (uønsket medisinsk hendelse)
AUP	Apotekenes utsalgspris
EMA	European Medicines Agency
FVIII	Koagulasjonsfaktor VIII
IE	Internasjonale enheter
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MVA	Merverdiavgift
PEG	Polyetylenglykol
PK	Farmakokinetikk
rFVIII	Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert klinisk effekt og sikkerhet, samt kostnader ved bruk av damoktokog alfa pegol (Jivi) sammenliknet med efmoroktokog alfa (som inngår i dagens standardbehandling), til *profylaktisk* behandling av pasienter med hemofili A. Profylaktisk behandling anses som standardbehandling i Norge. Legemiddelverkets vurdering er basert på innsendt dokumentasjon fra Bayer AB. Bayer har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at damoktokog alfa pegol har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn dagens standardbehandling med rekombinant faktor VIII (rFVIII) til profylaktisk bruk.

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 (FVIII). FVIII er en komponent i koaguleringskaskaden og er nødvendig for at blodet skal kunne koagulere. Nedsatt evne til koagulasjon 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 er uendret gjennom hele livet, og den er alltid den samme innen den samme slekten. 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 av alvorlig grad. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane ledd- og muskelblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødninger og hjerneblødninger. Faktoraktivitet mellom 1 og 5 % kalles moderat hemofili, og er faktoraktiviteten i området over 5 % til under 40 % kalles det mild hemofili. Ved moderat hemofili kan ledd- og muskelblødninger oppstå spontant eller etter mindre traumer, mens det ved hemofili av 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 (1-4).

I henhold til de nordiske retningslinjene fra 2012 var det registrert 337 pasienter med hemofili A i Norge, hvorav 173 hadde hemofili A av alvorlig grad (<1 % FVIII) (1). Bayer anslår i søknaden at om lag 186 pasienter har hemofili A av alvorlig grad i Norge i dag, basert på oppdaterte opplysninger fra klinikere. Klinikere som Legemiddelverket tidligere har vært i kontakt med, anslår dette tallet til i underkant av 200 pasienter. Videre anslås det om lag 2-3 nye pasienter hvert år med hemofili A av alvorlig grad (som akkumuleres som følge av livslang behandling. Om lag 80-85 % av pasientene behandles profylaktisk med FVIII (hovedsakelig rekombinante produkter), herunder alle barn med alvorlig hemofili A. De resterende pasientene behandles ved behov (1, 4).

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 alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Bayer har imidlertid i dette tilfellet sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at damoktokog alfa pegol 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 tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV HEMOFILI A

1.4.1 Behandling med damoktokog alfa pegol

- Indikasjon
Behandling og profylakse av blødning hos tidligere behandlede pasienter ≥ 12 år med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Denne metodevurderingen omhandler kun profylaktisk bruk av damoktokog alfa pegol.

- Virkningsmekanisme
Damoktokog alfa pegol er en PEGylert form av rekombinant FVIII. Setespesifikk PEGylering reduserer clearance av faktor VIII, noe som fører til forlenget halveringstid, samtidig som de normale funksjonene til rFVIII-molekylet, der B-domenet er fjernet, opprettholdes. Damoktokog alfa pegol inneholder ikke von Willebrand-faktor. Det virker ved å erstatte egenprodusert faktor VIII hos pasienter som mangler dette, og dermed oppnås en midlertidig korreksjon av faktor VIII-mangelen og korreksjon av blødningstendensen. Ved infusjon til en hemofilipasient, bindes faktor VIII til pasientens von Willebrands faktor. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, som akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin konverterer deretter fibrinogen til fibrin og et koagel kan dannes.
- Dosering
Damoktokog alfa pegol er til intravenøs bruk, og dosering baseres på pasientens kroppsvekt. Til profylakse er dosen 45-60 IE/kg hver 5. dag. Basert på pasientens kliniske karakteristika kan dosen også være 60 IE/kg hver 7. dag eller 30-40 IE/kg to ganger i uken.

Til overvektige pasienter skal ikke maksimumsdosen per injeksjon for profylakse være høyere enn ca. 6000 IE.

- Bivirkninger
Overfølsomhetsreaksjoner eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikkende følelse på injeksjonsstedet, frysninger, flushing, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, trykk i brystet, kribling, oppkast, hvesing) er observert og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med faktor VIII, inkludert med damoktokog alfa pegol. Hvis slike inhibitorer dannes, vil tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons.
De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier med tidligere behandlede pasienter var hodepine, hoste og pyreksi.

For utfyllende informasjon om damoktokog alfa pegol henvises det til preparatomtalen til Jivi (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for hemofili A. I norsk klinisk praksis følges de nordiske retningslinjene som beskrevet i *Nordic Hemophilia Guidelines* fra 2015 (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 (1, 2).

For pasienter med alvorlig hemofili A er det to behandlingsmåter som er aktuelle.

Behandling ved behov («on-demand») 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.

Profylaktisk behandling innebærer at faktor VIII-preparater tilføres jevnlig for å forebygge blødninger. Det anbefales om mulig at behandlingen startes før pasientens første leddblødning (fra 1-årsalderen), og behandlingen er livslang, selv om dosen kan variere over livsløpet. Det anbefales i de nordiske behandlingsretningslinjene 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 ved-behov-behandlingen. Om lag 80-85 % av pasientene behandles profylaktisk med FVIII-preparater, herunder alle barn med alvorlig hemofili A (1).

Det finnes flere rFVIII-preparater på markedet og disse inngår i LIS-anbudsordningen for blod-koagulasjonsfaktorer (LIS 1912) (gjeldende avtaleperiode 01.09.2019 - 31.08.2020) (6). Det er per i dag 9 FVIII-produkter som inngår i disse LIS-anbefalingene (ATC-kode B02BD02). Disse er ansett som

sammenliknbare med hensyn på effekt og sikkerhet, både av Legemiddelverket og av LIS-spesialistgruppe for koagulasjonsfaktorer.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen i utgangspunktet kan være hele klassen av koagulasjonsfaktor VIII-produkter som inngår i LIS-anbudsordningen for blodkoagulasjonsfaktorer (LIS 1912).

Imidlertid er damoktokog alfa pegol et rFVIII-konsentrat med forlenget halveringstid, og det finnes to andre slike rFVIII-konsentrater på det norske markedet; efmoroktokog alfa (Elocta) og rurioktokog alfa pegol (Adynovi). Siden det foreligger en direkte sammenliknende farmakokinetikk-studie mellom damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa, samt at det er gjort en indirekte sammenlikning (MAIC) hvor også efmoroktokog alfa inngår i analysen, vil efmoroktokog alfa bli brukt som hovedkomparator i den videre vurderingen av relativ effekt.

1.4.4 Behandling med efmoroktokog alfa (Elocta)

- Indikasjon
Efmoroktokog alfa er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel), og kan brukes i alle aldersgrupper.
- Virkningsmekanisme
Efmoroktokog alfa er et fullstendig rekombinant fusjonsprotein med utvidet halveringstid i forhold til endogen faktor VIII, og består av rekombinant B-domeneslettet human koagulasjonsfaktor VIII, som er kovalent bundet til Fc-domenet på humant immunglobulin G1 (den konstante delen av humant immunglobulin G1). Det virker ved å erstatte egenprodusert faktor VIII hos pasienter som mangler dette, og dermed oppnås en midlertidig korreksjon av faktor VIII-mangelen og korreksjon av blødningstendensen. Ved aktivering av koagulasjonskaskaden konverteres faktor VIII til aktivert faktor VIII og frigjøres fra von Willebrands faktor. Aktivert faktor VIII virker som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin konverterer deretter fibrinogen til fibrin og et koagel kan dannes.
- Dosering
Efmoroktokog alfa er til intravenøs bruk, og dosering baseres på pasientens kroppsvekt. Ved langvarig profylakse er den anbefalte dosen 50 IE/kg kroppsvekt hver 3. til 5. dag. Dosen kan justeres basert på pasientens respons i området 25-65 IE/kg. I noen tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan det være nødvendig med kortere doseringsintervaller eller høyere doser. Det anbefales at faktor VIII-nivåene i blodet måles, og at dosen justeres basert på dette.

- *Bivirkninger*

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

For utfyllende informasjon om efmoroktokog alfa henvises det til preparatomtalen til Elocta (7).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Bayer har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i en separat rapport.

Studiene som ligger til grunn for denne søknaden inngår til dels også i søknaden om markedsføringstillatelse for damoktokog alfa pegol. EMA har vurdert at damoktokog alfa pegol gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk til behandling og profylakse av blødning hos tidligere behandlede pasienter ≥ 12 år med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) (8). I tillegg har Bayer presentert resultater fra en direkte sammenliknende farmakokinetikk-studie mellom damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa (Elocta). De aktuelle studiene er oppsummert i Tabell 1 under.

Bayer har også sendt inn resultater fra en indirekte sammenlikning («matching-adjusted indirect comparison», MAIC;) hvor damoktokog alfa pegol blir sammenliknet med tre andre rFVIII-behandlinger benyttet til profylaktisk behandling av hemofili A. Resultatene er nylig publisert (9), og er kort oppsummert i kapittel 3.4.1.

Profylaktisk behandling anses som standardbehandling i Norge og behandling ved behov («on-demand») er derfor ikke vektlagt, hverken i oppsummeringen av studieresultater eller i metodevurderingen generelt. Dette er også i samsvar med det som Bayer har valgt å fokusere på i dokumentasjonsgrunnlaget for sin søknad.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 13401 NCT01184820 (10)	Mannlige pasienter i alderen 18-65 år med alvorlig hemofili A (FVIII <1 %), tidligere behandlet med FVIII-konsentrat (≥150 eksponeringsdager), ingen tidligere inhibitordannelse (n=14)	Kohort 1: enkeltdose rFVIII (Kogenate FS) 25 IE/kg i.v., deretter damoktokog alfa pegol 25 IE/kg i.v. 2 ganger pr uke i 8 uker (16 doser) Kohort 2: enkeltdose rFVIII (Kogenate FS) 50 IE/kg i.v., deretter damoktokog alfa pegol 60 IE/kg i.v. én gang pr uke (9 doser)	-	Ulike farmakokinetiske parametere (AUC, C _{maks} , t _{1/2} , t _{maks} , CL, m.fl.), sikkerhet (bivirkninger, antistoffdannelse)	-

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 13024 PROTECT-VIII NCT01580293 (11, 12)	<p>Mannlige pasienter i alderen 12-65 år med alvorlig hemofili A (FVIII <1 %), tidligere behandlet med FVIII-konsentrat (≥ 150 eksponeringsdager), ingen tidligere inhibitordannelse.</p> <p>Studiens del A: - profylaktisk behandling (n=114) - behandling ved behov («on-demand») (n=20)</p> <p>Studiens del B: - behandling i forbindelse med kirurgi.</p>	<p>Studiens del A: <i>Profylaktisk behandling:</i> Run-in-fase: 25 IE/kg i.v. damoktokog alfa pegol 2x pr uke i 10 uker. Etterfulgt av randomisert fase (≤ 1 blødninger i run-in-fasen): - 45-60 IE/kg i.v. damoktokog alfa pegol hver 5. dag i 26 uker. - 60 IE/kg i.v. damoktokog alfa pegol 1x pr uke i 26 uker. Pasienter med ≥ 2 blødninger i run-in-fasen: 30-40 IE/kg i.v. damoktokog alfa pegol 2x pr uke i 26 uker.</p> <p><i>Ved behov behandling:</i> - individuelt tilpasset, maksimum 60 IE/kg damoktokog alfa pegol per infusjon.</p>	Ingen	Årlig blødningsrate (ABR) (alle blødninger)	Årlig blødningsrate (ABR) (ulike typer blødninger enkeltvis), antall infusjoner for å kontrollere blødning, farmakokinetikk (AUC, C_{maks} , $t_{1/2}$) sikkerhet (bivirkninger, anti-stoffdannelse), livskvalitetsmålinger, m.m.

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
PROTECT-VIII Forlengelsesstudie (13, 14)	Pasienter som har fullført PROTECT-VIII hovedstudien. Av de totalt 134 pasientene som ble inkludert i hovedstudiens del A, fortsatte 121 pasienter i forlengelsesstudien (n=107 profylaktisk behandling og n=14 behandling ved behov [«on-demand»]).	Samme behandlingsregimer om som i hovedstudien: Damoktokog alfa pegol - 30-40 IE/kg i.v. 2x pr uke - 45-60 IE/kg i.v. hver 5. dag - 60 IE/kg i.v. 1x pr uke - Ved behov	Ingen	Langtidsdata på sikkerhet/tolerabilitet (bivirkninger, anti-stoffdannelse, m.m.)	-
Studie 19096 NCT03364998 (9)	Mannlige pasienter i alderen 18-65 år med alvorlig hemofili A (FVIII <1 %), tidligere behandlet med FVIII-konsentrat (≥150 eksponeringsdager), ingen tidligere inhibitordannelse.	Én i.v. dose 60 IE/kg damoktokog alfa pegol.	Én i.v. dose 60 IE/kg efmoroktokog alfa	AUC _{last}	Div. farmakokinetiske parametere (AUC, C _{maks} , t _{1/2} , CL, V _{ss} , m.fl.), sikkerhet (bivirkninger).

AUC_{last}: areal under kurven fra tid 0 til siste datapunkt; C_{maks}: maksimum konsentrasjon; CL: clearance; V_{ss}: distribusjonsvolum ved steady state;

Studie 13401 (NCT01184820)

Dette var en åpen, ikke-randomisert fase I-studie som primært undersøkte de farmakokinetiske (PK) egenskapene til damoktokog alfa pegol sammenliknet med rFVIII (Kogenate FS) hos pasienter (menn) med hemofili A av alvorlig grad, som tidligere var behandlet med FVIII-konsentrat (minimum 150 eksponeringsdager), og som ikke tidligere hadde utviklet inhibitorer mot slik behandling.

Studien var inndelt i to kohorter, hvor man i kohort 1 (n=7) undersøkte damoktokog alfa pegol i dosen 25 IE/kg gitt intravenøst 2 ganger i uken i 8 uker (totalt 16 doser), mens man i kohort 2 (n=7) undersøkte damoktokog alfa pegol i dosen 60 IE/kg gitt intravenøst én gang i uken (totalt 9 doser). Innledningsvis fikk pasientene administrert rFVIII (Kogenate FS) som enkeltdose (25 IE/kg i.v. i kohort 1 og 50 IE/kg i.v. i kohort 2), som damoktokog alfa pegol ble sammenliknet mot. Damoktokog alfa pegol ble generelt godt tolerert og ingen immunogenisitet ble observert i studien. Resultatene viser bl.a. at damoktokog alfa pegol har forlenget halveringstid ($t_{1/2}$) og økt AUC sammenliknet med rFVIII (Kogenate FS).

Resultater er kort oppsummert i Tabell 2 under.

Tabell 2: Farmakokinetiske parametere etterfulgt enkeltdose rFVIII (Kogenate FS) samt enkelt og gjentatt dosering damoktokog alfa pegol (Jivi) (10)

	Damoktokog alfa pegol (Jivi) gjennomsnitt (spredning) - første (enkeltdose)	Damoktokog alfa pegol (Jivi) gjennomsnitt (spredning) - gjentatt dosering	rFVIII (Kogenate FS) gjennomsnitt (spredning) - enkeltdose
Kohort 1 (25 IE/kg)			
AUC _{norm} (kg/time dl)	61,3 (51,1-113,0)	81,4 (57,8-132,5)	44,3 (23,2-85,4)
$t_{1/2}$ (timer)	18,2 (13,7-28,1)	18,6 (12,1-30,0)	12,9 (8,4-18,7)
Kohort 2 (60 vs. 50 IE/kg)			
AUC _{norm} (kg/time dl)	72,1 (51,4-143,0)	78,5 (55,2-126,5)	50,0 (34,7-97,8)
$t_{1/2}$ (timer)	18,5 (15,1-23,4)	19,5 (15,0-25,6)	13,0 (10,2-15,9)

AUC_{norm}: dosenormalisert AUC (i henhold til dose og vekt)

Studie 13024 - PROTECT-VIII (Hovedstudien)

Studien var en åpen, ikke-kontrollert, delvis randomisert fase II/III-studie som undersøkte effekt og sikkerhet ved profylaktisk bruk og behandling av blødninger ved behov («on-demand») (del A), samt behandling/kontroll av blødninger i forbindelse med kirurgi (del B), hos mannlige pasienter i alderen 12-65 år med hemofili A av alvorlig grad, som tidligere var behandlet med FVIII-konsentrat (minimum 150 eksponeringsdager), og som ikke tidligere hadde utviklet inhibitorer mot slik behandling. Pasienter som fikk profylaktisk FVIII-behandling forut for inklusjon i studien ble inkludert i den profylaktiske delen av studien, mens pasienter som hadde fått FVIII-behandling ved behov kunne velge å delta i den profylaktiske delen av studien eller fortsette med behandling ved behov gjennom studien.

Studiens del A (kun profylaktisk behandling): besto av en innledende (run-in) fase på 10 uker, hvor alle pasientene fikk behandling med damoktokog alfa pegol i dosen 25 IE/kg gitt intravenøst 2 ganger i uken. Observert blødningsforekomst i denne innledende delen av studien ble brukt for å identifisere pasienter med hyppigere blødninger, som ble vurdert som lite egnet for de mindre frekvente doseringsintervallene som skulle undersøkes i studien. Pasienter med to eller flere blødninger (i ledd og/eller muskel) ble ikke randomisert i studien (n=13), men fikk behandling med damoktokog alfa pegol i dosen 30-40 IE/kg intravenøst 2 ganger i uken resten av studien (ytterligere 26 uker). Pasienter med god blødningskontroll (≤ 1 blødning) i run-in-perioden ble randomisert (1:1) til enten damoktokog alfa pegol i dosen 45-60 IE/kg intravenøst hver 5. dag (n=43) eller til damoktokog alfa pegol i dosen 60 IE/kg intravenøst hver 7. dag (én gang ukentlig) (n=43) resten av studien (ytterligere 26 uker), og med mulighet for dosejustering hvis nødvendig (OBS – kun til et mer frekvent doseringsregime). Noen få pasienter (n=11) med god

blødningskontroll (≤ 1 blødning) i run-in-perioden ble likevel ikke randomisert i studien fordi studiearmene allerede var fylt opp. Disse pasientene fikk behandling med damoktokog alfa pegol i dosen 30-40 IE/kg intravenøst 2 ganger i uken resten av studien (ytterligere 26 uker). En oversikt over studiedesignet er vist i Figur 1 under.

Figur 1: Oversikt over studiedesign i PROTECT-VIII-studien (11)

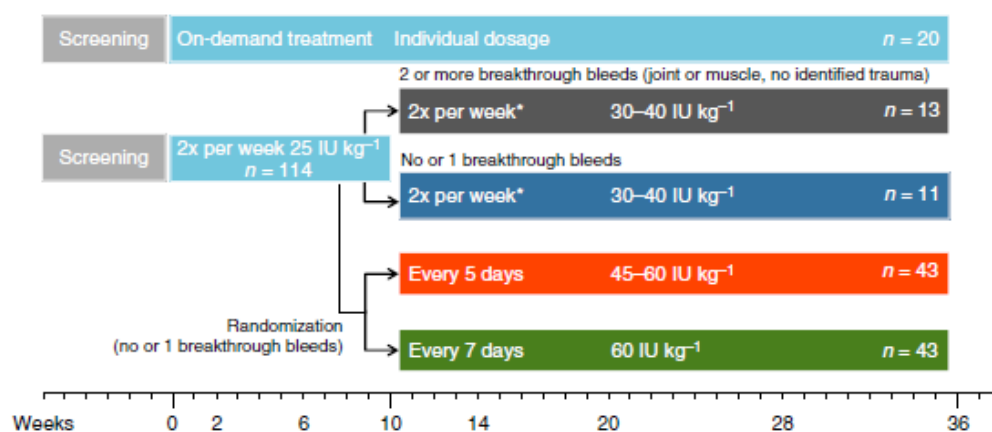


Fig. 1. Study design. *Thirteen patients stayed in the twice-weekly arm because of > 1 bleed during the run-in period (two times per week, not eligible for randomization); 11 patients stayed in the twice-weekly arm because the randomization arms were full (two times per week, eligible but not randomized). [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Totalt ble 134 pasienter behandlet i PROTECT-VIII-studien, hvorav 114 pasienter i den profylaktiske behandlingsdelen av studien (del A). Pasientenes gjennomsnittsalder i studien var 35,9 år, og 13 pasienter (9,7 %) var i aldersgruppa 12-17 år. Gjennomsnittlig studievarighet var 246,7 dager (SD $\pm 41,3$ dager), og pasientene akkumulerte et gjennomsnitt på 55,3 (SD $\pm 19,0$) eksponeringsdager. 93 pasienter (69,4 %) akkumulerte ≥ 50 eksponeringsdager.

Resultater er kort oppsummert i Tabell 3 og Tabell 4 under.

Tabell 3: Årlig blødningsrate (ABR) for ukene 11-36 i PROTECT-VIII-studien (Kilde: Bayer og (11))

	Median ABR week 11-36	Proportion of patients with no bleedings	Median Joint ABR	Spontaneous ABR
All prophylactic regimens (n=110)	2.1	38.2%	1.9	0.0
2 x weekly – not eligible for randomization (n=13)	4.1	15.4%	4.0	3.9
2 x weekly –eligible for randomization (n=110)	1.9	45.5%	1.9	0.0
Every 5 days (n=43)	1.9	44.2%	1.9	0.0
Once-weekly (n=43)	3.9	37.2%	1.9	1.9
Once-weekly remaining on regimen (n=32)	1.0	50.0%	0.0	0.0

ABR = annualized bleeding rate; 2xw = two times weekly.

Tabell 4: Blødningsforekomst hos randomiserte pasienter (uke 11-36) i PROTECT-VIII-studien (11)

	Remained in treatment arm		Left every-7-days treatment arm	
	Every 5 days (n = 43)	Every 7 days (n = 32)	Before leaving arm (n = 11)	After leaving arm (n = 11)
Number of total bleeds				
Mean ± SD	1.6 ± 2.1	1.3 ± 1.9	3.1 ± 2.0	1.8 ± 2.1
Median (Q1; Q3)	1.0 (0; 2.0)	0.5 (0; 2.0)	2.0 (2.0; 6.0)	1.0 (0; 2.0)
ABR				
Median (Q1; Q3)	1.93 (0; 4.2)	0.96 (0; 4.3)	16.86 (6.5; 25.2)	4.73 (0; 14.7)

ABR, annualized bleeding rate; Q1, quartile 1; Q3, quartile 3.

Studiens del B: undersøkte effekt og sikkerhet av damoktokog alfa pegol ved behandling/kontroll av blødninger i forbindelse med kirurgi. Hemostase i forbindelse med 20 større kirurgiske inngrep hos 17 pasienter ble evaluert. Behandlingen ble individualisert avhengig av type kirurgisk inngrep, og dosen var maksimum 60 IE/kg damoktokog alfa pegol per infusjon.

Denne delen av studien nevnes kun kort da Bayer har valgt å fokusere på den profylaktiske delen av dokumentasjonsgrunnlaget i sin søknad. Profylaktisk behandling anses som standardbehandling i Norge og behandling ved behov («on-demand») er derfor ikke vektlagt i denne metodevurdering.

PROTECT-VIII Forlengelsesstudien

Pasienter som fullførte PROTECT-VIII hovedstudien hadde mulighet til å fortsette i en forlengelsesstudie til denne (≥ 6 mnd. behandlingstid og ≥ 100 kumulative eksponeringsdager), og hvor behandling med damoktokog alfa pegol ble gitt med de samme doser og doseringsintervaller som de som ble benyttet i hovedstudien (dvs. 30-40 IE/kg i.v. 2x i uken, 45-60 IE/kg i.v. hver 5. dag, 60 IE/kg i.v. 1x ukentlig, samt behandling ved behov/«on-demand»). Pasientene kunne velge å fortsette med samme profylaktiske behandlingsregime som det de hadde i hovedstudien eller bytte til et av de andre profylaktiske behandlingsregimene ved inklusjon i forlengelsesstudien. Pasientene som ble behandlet ved behov («on-demand») kunne fortsette med dette også i forlengelsesstudien, eller de kunne bytte til profylaktisk behandling ved inklusjon i forlengelsesstudien. Alle pasientene kunne dessuten bytte behandlingsregime når som helst underveis i forlengelsesstudien.

Av de totalt 134 pasientene som var inkludert i PROTECT-VIII hovedstudien, fortsatte 121 pasienter i forlengelsesstudien (n=107 på profylaktisk behandling og n=14 på behandling ved behov/«on-demand»). Det foreligger interimdata fra forlengelsesstudien (data per 31.08.2017), framlagt i form av en posterpresentasjon på en internasjonal kongress.

Av de 107 pasientene som fikk profylaktisk behandling i forlengelsesstudien ble 23 pasienter behandlet med damoktokog alfa pegol i dosen 30-40 IE/kg i.v. 2x pr uke, 34 pasienter fikk dosen 45-60 IE/kg i.v. hver 5. dag, og 23 pasienter fikk dosen 60 IE/kg i.v. 1x pr uke gjennom forlengelsesstudien. I tillegg var det 27 pasienter som byttet behandlingsregime til enten høyere eller lavere doseringsfrekvens (omtalt som variabel frekvens) underveis i forlengelsesstudien.

Ved tidspunkt for data cutoff for interimanalysen (august 2017) hadde pasientene i alderen 15-67 år (median 39 år) vært inkludert i studien i 3,9 år (median) (spenn 297-1903 dager), med en akkumulert

median på 223 eksponeringsdager (spenn 23–563 eksponeringsdager). 110 av 121 pasienter (90,9%) hadde akkumulert ≥ 100 eksponeringsdager ved tidspunktet for interimsanalysen.

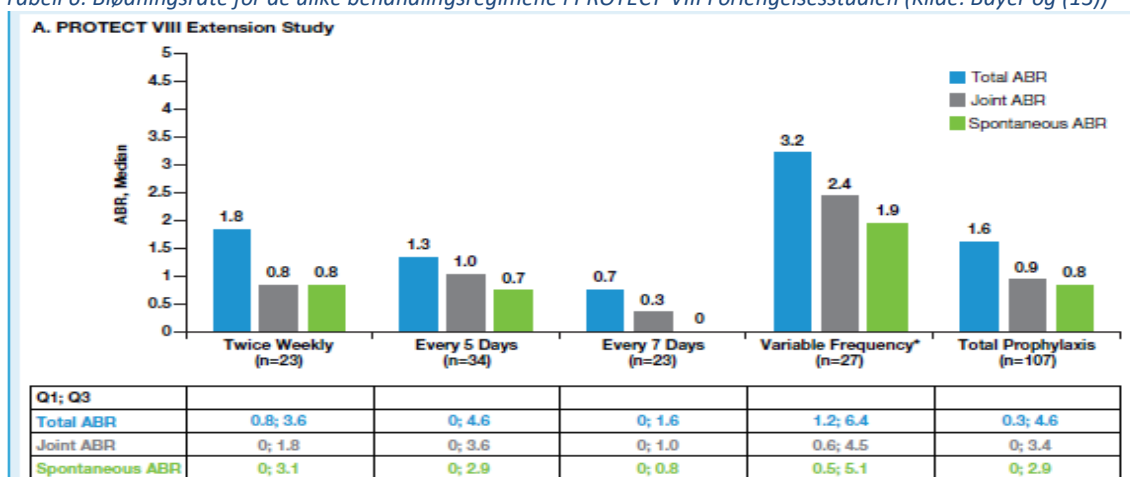
Resultater fra interimsanalysen er kort oppsummert i Tabell 5 og Tabell 6 under.

Tabell 5: Tid i PROTECT-VIII Forlengelsesstudien og behandlingseksponering i løpet av denne (Kilde: Bayer og (13))

	Prophylaxis					On Demand (n=14)	Total (N=121)
	Twice Weekly (n=23)	Every 5 Days (n=34)	Every 7 Days (n=23)	Variable Frequency (n=27)*	Total Prophylaxis (n=107)		
Days in extension study							
Median	480.0	678.6	1129.0	1387.1	1162.9	1156.4	1162.9
(range)	(45–1640)	(112–1640)	(110–1636)	(182–1617)	(45–1640)	(203–1433)	(45–1640)
Exposure days in extension study							
Median	168.0	139.0	163.0	275.0	187.0	101.5	168.0
(range)	(11–476)	(23–338)	(9–240)	(46–372)	(9–476)	(13–176)	(9–476)
Dose per infusion, IU/kg							
Median	36.7	45.1	59.3	52.1	46.6	32.8	44.7
(Q1; Q3)	(31.3; 40.0)	(43.2; 49.1)	(55.2; 61.6)	(43.8; 58.1)	(41.6; 56.9)	(29.9; 39.6)	(40.0; 55.9)
Total annual dose, IU/kg/y							
Median	3917	3420	3020	3732	3417	1394	3325
(Q1; Q3)	(3244; 4285)	(3198; 4093)	(2901; 3220)	(3342; 4076)	(3122; 4043)	(1059; 1715)	(3020; 4010)

Q1=quartile 1; Q3=quartile 3.
*Patients who switched regimens during the extension.

Tabell 6: Blødningsrate for de ulike behandlingsregimene i PROTECT-VIII Forlengelsesstudien (Kilde: Bayer og (13))



Interimanalysen viser at årlig blødningsrate (ABR) for pasientene i profylakse-gruppen samlet var ytterligere redusert i PROTECT-VIII Forlengelsesstudien sett i forhold til PROTECT-VIII Hovedstudien, med en median ABR på 1,6 for alle blødninger (median i hovedstudien: 2,1) og median ABR på 0,9 for leddblødninger (median i hovedstudien: 1,9). Også for pasientene som ble værende på sitt opprinnelige behandlingsregime gjennom hele forlengelsesstudien var årlig blødningsrate ytterligere redusert i forlengelsesstudien i forhold til hovedstudien. For pasientene som fikk dosering med damoktokog alfa pegol 1x ukentlig var median ABR på 0,7 for alle blødninger (median i hovedstudien: 1,0). Se også Tabell 3 for sammenlikning.

Studie 19096 (NCT03364998)

Studien var en åpen fase I, randomisert, to-veis overkrysningsstudie i pasienter med alvorlig hemofili A, hvor de farmakokinetiske egenskapene (PK) til damoktokog alfa pegol (Jivi) og efmoroktokog alfa (Elocta) ble sammenliknet med hverandre. Pasientene fikk én i.v. dose på 60 IE/kg med damoktokog alfa pegol og deretter én i.v. dose på 60 IE/kg med efmoroktokog alfa, eller vice versa (rekkefølgen på behandlingsalternativene var tilfeldig; randomisert 1:1), med ≥ 7 -dagers utvaskingsperiode mellom de to dosene. Totalt 18 pasienter ble inkludert og mottok behandling i studien, hvorav 17 pasienter ble inkludert i hovedanalysene (analysesett B). Ingen av pasientene i studien hadde forut for studien blitt behandlet med FVIII-produkter med forlenget halveringstid. Resultater fra studien er oppsummert under kapittel 3.4.1.

Indirekte sammenlikning (MAIC)

Bayer har sendt inn resultater fra en indirekte sammenlikning («matching-adjusted indirect comparison», MAIC) hvor damoktokog alfa pegol blir sammenliknet med tre andre rFVIII-behandlinger benyttet til profylaktisk behandling av hemofili A, hvorav to av dem har forlenget halveringstid og den ene av disse er efmoroktokog alfa (Elocta) (15). Data fra denne MAIC-analysen er oppsummert under kapittel 3.4.1.

Studier som pågår

Den ovenfor nevnte PROTECT-VIII Forlengelsesstudien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata. Det er kun behandling med damoktokog alfa pegol som blir gitt i forlengelsesstudien (ulike doseringsregimer).

I tillegg til denne studien har Bayer trukket fram at forlengelsesstudien til studien PROTECT Kids også pågår.

- **Studie 15912/PROTECT Kids** (NCT01775618) (EudraCTnr. 2012-004434-42): “*Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A*”. Dette er en åpen fase III studie som undersøker effekt og sikkerhet, samt farmakokinetikk til damoktokog alfa pegol gitt profylaktisk hos gutter i alderen < 12 år med alvorlig hemofili A, som tidligere er behandlet med FVIII-konsentrat (> 50 eksponeringsdager) uten tidligere inhibitordannelse. Totalt 61 pasienter ble inkludert i hovedstudien ($n=32$ i aldersgruppa < 6 år og $n=29$ i aldersgruppa 6 til < 12 år), som undersøkte ulike doseringsregimer av damoktokog alfa pegol (25-60 IE/kg i.v. 2x pr uke, 45-60 IE/kg i.v. hver 5. dag og 60 IE/kg i.v. 1x pr uke). Hovedstudien er avsluttet og resultater fra denne ble sendt inn i forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse (MT) for damoktokog alfa pegol, riktignok uten å få MT for denne pasientpopulasjonen (16). Forlengelsesstudien til PROTECT Kids pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata (effekt og sikkerhet) i denne pasientpopulasjonen.

For ytterligere informasjon om de aktuelle studiene nevnt ovenfor og for en oversikt over øvrige studier med damoktokog alfa pegol til behandling av alvorlig hemofili A henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Klinisk effekt og sikkerhet er basert på fase II/III studiene PROTECT-VIII og PROTECT Kids, supplert med interimdata fra forlengelsesstudiene til disse, samt farmakokinetikk-studien 13401 (fase I-studien vs. FVIII/Kogenate), som alle inngår i dokumentasjonsgrunnlaget for markedsføringstillatelsen (MT) til damoktokog alfa pegol. Studiene er utført i tråd med EMAs retningslinjer for klinisk utprøving av faktor VIII-produkter på følgende punkter:

- Tilstrekkelig antall av relevant pasientpopulasjon (tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A i relevante aldersgrupper).
- Tilstrekkelig studievarighet for vurdering av damoktokog alfa pegols effekt i profylaktisk behandling.
- God metodisk kvalitet på den farmakokinetiske sammenlikningsstudien (vs. Kogenate).
- Relevante og anerkjente endepunkter for effekt og sikkerhet (ABR, antistoffdannelse, bivirkninger, helse relatert livskvalitet).

Studiene har også følgende svakheter:

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

Studien PROTECT Kids er ikke nærmere beskrevet eller vektlagt i den nå innsendte søknaden om metodevurdering. Dette vurderes som akseptabelt, ettersom godkjent indikasjon for damoktokog alfa pegol er til behandling og profylakse av blødning hos tidligere behandlede pasienter ≥ 12 år med hemofili A.

I tillegg til ovennevnte studier har Bayer presentert resultater fra en direkte sammenliknende farmakokinetikk-studie (fase I) mellom damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa. Resultatene fra studien kan tyde på at damoktokog alfa pegol har noe forbedrede farmakokinetiske egenskaper sammenliknet med efmoroktokog alfa, slik at doseringsintervallene kan økes, eller at man får høyere FVIII-målnivåer over noe lengre tid, som igjen potensielt kan gi forbedret blødningskontroll. Dette kan imidlertid ikke fastslås basert på denne én-dose farmakokinetikk-studien, men vil måtte evalueres i tilfredsstillende designede prospektive kliniske studier i relevant pasientpopulasjon og med tilstrekkelig studiestørrelse og –varighet, alternativt evalueres i klinisk praksis.

Utover dette har Bayer sendt inn resultater fra en indirekte sammenlikning (MAIC) hvor damoktokog alfa pegol blir sammenliknet med tre andre rFVIII-behandlinger benyttet til profylaktisk behandling av hemofili A, hvorav en av dem er efmoroktokog alfa. Legemiddelverket mener at resultatene fra denne MAIC-analysen dokumenterer at damoktokog alfa pegol er sammenliknbar med andre FVIII-preparater benyttet for å kontrollere blødninger, vist ved årlige blødningsrater og andel pasienter med ingen blødninger. Resultatene tyder imidlertid på at legemiddelforbruket er lavere for damoktokog alfa pegol enn for efmoroktokog alfa. Detaljer rundt dette framgår av kapittel 3.4.1.

Legemiddelverket mener at den innsendte kliniske dokumentasjonen er relevant og tilstrekkelig som grunnlag for denne metodevurderingen.

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

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Damoktokog alfa pegol har markedsføringstillatelse til behandling og profylakse av blødning hos tidligere behandlede pasienter ≥ 12 år med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Legemidlet er ikke indisert til tidligere ubehandlede pasienter eller til pasienter (barn) under 12 år. Dette synes primært å være knyttet til bekymringer knyttet til bivirkninger og potensiell toksisitet forårsaket av PEG-komponenten i virkestoffet (klinisk immunrespons på PEG [anti-PEG-antistoffer] som har resultert i overfølsomhetsreaksjoner og/eller behandlingssvikt i løpet av de første eksponeringsdagene, samt mulig akkumulering av PEG i ulike vev/organer [f.eks. hjerne, nyrer]. Sistnevnte er observert i dyrestudier, men ev. betydning av dette hos mennesker er ukjent) (16). Langsiktig sikkerhet av damoktokog alfa pegol hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått ennå, og det er ingen klinisk erfaring hos pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med FVIII. Beslektede legemidler (f.eks. efmoroktokog alfa) er indisert i alle aldersgrupper, og Legemiddelverket antar at også damoktokog alfa pegol vil kunne bli benyttet også til barn < 12 år (såkalt off-label bruk), basert på informasjonen som er presentert i preparatomtalen (5). Eventuelt omfang av slik off-label bruk er ikke kjent. Det regnes med at pasienter aktuelle for profylaktisk behandling vil utgjøre omtrent 80-85 % av totalforbruket (1).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientgrunnlaget i den pivotale studien PROTECT-VIII besto av tidligere behandlede mannlige pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII $< 1\%$) i aldersgruppa 12-65 år. Majoriteten var hvite (kaukasiske) gutter/menn (ca. 66 %). Tilsvarende pasienter i de to PK-studiene var i aldersgruppa 18-65 år, og også i disse studiene var majoriteten hvite (kaukasiske) menn (ca. 86 % og 100 %).

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

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

Bayer har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner damoktokog alfa pegol med efmoroktokog alfa gitt som profylaktisk behandling til pasienter med hemofili A. De kliniske aspektene, herunder pasientkarakteristika, inngår ikke i analysen. Dosering/legemiddelforbruk er hentet fra produktenes preparatomtale (hovedanalysen) og fra de pivotale studiene (sekundæranalyse/scenarioanalyse).

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientgrunnlaget fra de kliniske studiene anses som relevant og overførbart til norske forhold, siden det norske pasientgrunnlaget mest sannsynlig også består av gutter og menn med kaukasiske opprinnelse. Damoktokog alfa pegol er prøvd ut hos både voksne og barn/ungdom, uten at det ble sett forskjeller av betydning i effekten av legemidlet. Doseringen til barn/ungdom ≥ 12 år er også den samme som til voksne pasienter. Det er ingen tilgjengelige data fra pasienter >65 år, men det er heller ingen grunn til å forvente at effekten av damoktokog alfa pegol hos eldre hemofili-pasienter skal være annerledes enn hos de aldersgruppene som inngår i studiene. Vi mener at populasjonen i studiene er tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis til å kunne brukes i den videre analysen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det er i tidligere metodevurderinger av rFVIII-behandlinger anslått at omtrent 75 % av de voksne pasientene med alvorlig hemofili A i Norge får profylaktisk behandling med FVIII-konsentrater, og alle barn med alvorlig hemofili A behandles i praksis profylaktisk (1, 17-19). Det antas derfor at profylaktisk behandling med damoktokog alfa pegol er relevant for den aktuelle pasientpopulasjonen (≥ 12 år).

Det regnes med at behandlingen med damoktokog alfa pegol vil være i tråd med anbefalingene gitt i preparatomtalen med hensyn til godkjent indikasjon og dosering. Doseringen til barn/ungdom ≥ 12 år er den samme som til voksne pasienter. Damoktokog alfa pegol er ment for langvarig profylaktisk behandling, og til profylakse er dosen 45-60 IE/kg hver 5. dag. Basert på pasientens kliniske karakteristika kan imidlertid dosen også være 60 IE/kg hver 7. dag eller 30-40 IE/kg to ganger i uken. Til overvektige pasienter skal ikke maksimumsdosen per injeksjon for profylakse være høyere enn ca. 6000 IE.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Doseringen som ble benyttet i den pivotale studien PROTECT-VIII er i samsvar med dosering for damoktokog alfa pegol angitt i preparatomtalen (de tre doseringsregimene ble også benyttet i studien). 99 av totalt 110 pasienter (90 %) behandlet profylaktisk med damoktokog alfa pegol i studien forble på det tildelte behandlingsregimet gjennom hele studieperioden (26 uker). 32 av 43 pasienter (74 %) randomisert til damoktokog alfa pegol i dosen 60 IE/kg intravenøst én gang ukentlig fortsatt med denne doseringen, mens de resterende 11 pasientene (26 %) hadde behov for et mer frekvent doseringsregime (n=8: dosering hver 5. dag og n=3: dosering 2x ukentlig). 42 av totalt 110 pasienter i profylaksegruppene (38,2 %) opplevde ingen blødningsepisoder. Gjennomsnittlig dose for alle profylakseregimer var om lag 43 IE/kg/infusjon (gjennomsnittlig årsforbruk 3744 IE/kg).

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

I den innsendte analysen av forbruket av damoktokog alfa pegol er det antatt at doseringen av damoktokog alfa pegol til profylaktisk behandling av hemofili A vil være i henhold til preparatomtalen (hovedanalysen). Da brukes et gjennomsnitt av oppgitt doseringsintervall i preparatomtalen. Som en

alternativ analyse benyttes legemiddelforbruk som i den pivotale kliniske studien PROTECT-VIII (sekundæranalyse/scenarioanalyse). Legemiddelforbruk er beregnet for en gjennomsnittsperson på 70 kg.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at doseringen til pasientene vil følge doseringsanbefalingene som er gitt i preparatomtalen. Ettersom damoktokog alfa pegol har flere godkjente doseringsregimer og doseringen kan tilpasses individuelt til den enkelte pasient, mener Legemiddelverket det er hensiktsmessig å benytte en gjennomsnittlig dosering basert på de godkjente doseringsregimene. Det er denne gjennomsnittlige doseringen som legges til grunn i den videre analysen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

De fleste pasientene i norsk klinisk praksis får i dag profylaktisk behandling med FVIII-konsentrater, i hovedsak rekombinante. Godkjent indikasjon for damoktokog alfa pegol er imidlertid til behandling og profylakse av blødning hos *tidligere behandlede* pasienter ≥ 12 år med hemofili A. Legemidlet er ikke indisert til tidligere ubehandlede pasienter eller til pasienter < 12 år. Legemiddelverket antar derfor at dersom damoktokog alfa pegol tas i bruk vil det trolig ikke fortrenge bruk av andre konvensjonelle faktor VIII-konsentrater som førstehåndsbehandling, men vil være et alternativ for de pasientene som det vurderes som hensiktsmessig å endre behandlingen til, f.eks. pga. bivirkninger, eller for å kunne tilby et mer individuelt tilpasset behandlingsregime hvor lengre halveringstid er spesielt viktig. Det er uklart om dette støttes av det kliniske fagmiljøet, ettersom Legemiddelverket ikke har fått noen tilbakemelding fra klinikerne som har blitt kontaktet i forbindelse med denne saken.

De fleste konvensjonelle FVIII-konsentratene har doseringer i området 20-40 IE/kg gitt hver 2. eller 3. dag ved profylaktisk bruk. Efmoroktokog alfa har forlenget halveringstid og anbefalt dosering er 50 IE/kg hver 3. til 5. dag ved langvarig profylakse, men dosen kan justeres i området 25 til 65 IE/kg basert på pasientens respons. Alle disse FVIII-konsentratene inngår i LIS-anbudsordningen for blodkoagulasjonsfaktorer (LIS 1912) under like vilkår, ettersom de er ansett som likeverdige av både Legemiddelverket og av LIS-spesialistgruppe for koagulasjonsfaktorer.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den pivotale fase II/III-studien PROTECT-VIII hadde ingen kontrollarm mot aktiv komparator. Det foreligger data fra to fase I farmakokinetikk-studier, der én enkeltdose av damoktokog alfa pegol blir sammenliknet mot én enkeltdose rFVIII (Kogenate) i den ene studien (10), og i den andre studien blir én enkeltdose av damoktokog alfa pegol sammenliknet mot én enkeltdose efmoroktokog alfa (Elocta) (9). I tillegg til dette har Bayer sendt inn resultater fra en indirekte sammenlikning (MAIC) hvor damoktokog alfa pegol blir sammenliknet med tre andre rFVIII-behandlinger benyttet til profylaktisk behandling av hemofili A, hvorav to av dem har forlenget halveringstid, og den ene av disse er efmoroktokog alfa (Elocta) (15).

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

Bayer har valgt efmoroktokog alfa som komparator i den helseøkonomiske analysen. I den innsendte analysen av forbruket av efmoroktokog alfa er det antatt at doseringen av efmoroktokog alfa til profylaktisk behandling av hemofili A vil være i henhold til preparatomtalen (hovedanalysen). Da brukes et gjennomsnitt av oppgitt doseringsintervall i preparatomtalen. Som en alternativ analyse benyttes legemiddelforbruk som i den pivotale kliniske studien A-LONG (20) (sekundæranalyse/scenarioanalyse). Legemiddelforbruk er beregnet for en gjennomsnittsperson på 70 kg.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er av den oppfatning at relevant komparator for denne metodevurderingen i utgangspunktet kan være hele klassen av koagulasjonsfaktor VIII-produkter som inngår i LIS-anbudsordningen for blodkoagulasjonsfaktorer (LIS 1912), ettersom disse er ansett som likeverdige. Imidlertid er damoktokog alfa pegol et rFVIII-konsentrat med forlenget halveringstid, og det finnes to andre slike rFVIII-konsentrater på det norske markedet; efmoroktokog alfa (Elocta) og rurioktokog alfa pegol (Adynovi). Legemiddelverket antar at for noen pasienter hvor lengre halveringstid er spesielt viktig, vil damoktokog alfa pegol, efmoroktokog alfa og rurioktokog alfa pegol konkurrere direkte. Siden det foreligger en direkte sammenliknende farmakokinetikk-studie mellom damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa, samt at det er gjort en indirekte sammenlikning (MAIC) hvor også efmoroktokog alfa inngår i analysen, godtar Legemiddelverket efmoroktokog alfa som komparator også i den helseøkonomiske analysen. Imidlertid er efmoroktokog alfa rangert som sistevalg i det gjeldende LIS-anbudet for blodkoagulasjonsfaktorer (LIS 1912), gjeldende fra 01.09.2019. Ettersom damoktokog alfa pegol vil kunne bli del av et framtidig LIS-anbud, mener Legemiddelverket det også er hensiktsmessig å gjøre tilsvarende sammenlikninger mot anbudsvinneren i dette LIS-anbudet (moroktokog alfa; ReFacto). I en kostnadsminimeringsanalyse vil det være sammenlikningen mot anbudsvinneren som primært vil bli hensyntatt. Legemiddelverket velger derfor å vise analyser/resultater med både efmoroktokog alfa og moroktokog alfa som komparator. Detaljer rundt dette framgår av kapittel 4.2.2.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den sentrale effektdokumentasjonen utgjøres av den pivotale fase II/III studien PROTECT-VIII (hovedstudien), samt interimdata fra forlengelsesstudien til denne. Begge disse studiene er uten kontrollgruppe. Dette gjør at studiene isolert sett ikke kan brukes til å dokumentere hvorvidt det er forskjeller i effekt og sikkerhet mellom ulike faktor VIII-konsentrater, heller ikke til å si noe om eventuelle forskjeller i forbruket av faktor VIII-konsentrat. For mer utfyllende informasjon om effektdata fra disse studiene henvises det til kapittel 2.1 over.

Det foreligger imidlertid resultater fra en indirekte sammenlikning (MAIC) hvor damoktokog alfa pegol blir sammenliknet med tre andre rFVIII-behandlinger benyttet til profylaktisk behandling av hemofili A, hvorav en av disse er efmoroktokog alfa. Data for damoktokog alfa pegol ble hentet fra PROTECT-VIII-studien

(data på pasientnivå) og disse ble sammenliknet med publiserte data fra aktuelle studier med de andre rFVIII-behandlingene som inngikk i MAIC-analysen. Aktuelle studier ble identifisert gjennom et systematisk litteratursøk, og samlede data fra de profylaktiske behandlingsarmene til hver av studiene ble trukket ut og analysert mot tilsvarende justerte og matchede data fra PROTECT-VIII-studien (data på pasientnivå ikke tilgjengelig for komparatorstudiene).

MAIC-analysene sammenliknet årlig blødningsrate (ABR), andel pasienter med ingen blødninger, og ukentlig rFVIII-forbruk (IE/kg/uke) mellom de inkluderte rFVIII-behandlingene. For å kunne sammenlikne utfallsmål (f.eks. ABR), beregnet etter ulike statistiske metoder i de ulike studiene, ble samme analysemetode benyttet på pasientdataene fra PROTECT-VIII-studien som den som ble benyttet i den aktuelle komparator-studien. Tilsvarende ble sentrale inklusjons- og eksklusjonskriterier fra de aktuelle komparator-studiene benyttet for å selektere ut pasienter fra PROTECT-VIII-studien, slik at pasientpopulasjonene ble sammenliknbare for MAIC-analysene. Totalt 104 pasienter behandlet profylaktisk med damoktokog alfa pegol i PROTECT-VIII-studien inngikk i MAIC-analysene samlet, og 103 av disse pasientene inngikk i analysen mot efmoroktokog alfa. Tabell 7 under viser baseline pasientkarakteristika for pasientene behandlet med hhv. damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa, før og etter matching.

Tabell 7: Observerte baseline pasientkarakteristika for pasienter behandlet med damoktokog alfa pegol (BAY 94-9027) og efmoroktokog alfa (rFVIII-Fc), før og etter matching

Baseline characteristics ^b	Before matching			After matching ^a		
	BAY 94-9027	rFVIII-Fc	P	BAY 94-9027	rFVIII-Fc	P
	N=103	N=140		N=103	N=140	
Age ≤29.4 years	33 (32.0%)	70 (50.0%)	<0.01*	50.0%	50.0%	1.00
Weight ≤72.4 kg	49 (47.6%)	70 (50.0%)	0.81	50.0%	50.0%	1.00
Ethnicity						
White	73 (70.9%)	90 (64.1%)	0.35	64.1%	64.1%	1.00
Asian	26 (25.2%)	38 (26.8%)	0.85	26.8%	26.8%	1.00
Region						
Europe	37 (35.9%)	37 (26.1%)	0.15	26.1%	26.1%	1.00
North America	23 (22.3%)	48 (34.5%)	0.06	34.5%	34.5%	1.00
Prior treatment type						
Prophylactic	83 (80.6%)	86 (61.3%)	<0.01*	61.3%	61.3%	1.00
On-demand	20 (19.4%)	54 (38.7%)	<0.01*	38.7%	38.7%	1.00
Number of bleeding events in the prior year						
Prior prophylactic: >6.0	31 (30.1%)	43 (30.6%)	1.00	30.6%	30.6%	1.00
Prior on-demand: >27.4	14 (13.6%)	27 (19.4%)	0.32	19.4%	19.4%	1.00
Presence of target joint(s)						
Prior prophylactic	61 (59.2%)	46 (33.1%)	<0.001*	33.1%	33.1%	1.00
Prior on-demand	16 (15.5%)	47 (33.8%)	<0.01*	33.8%	33.8%	1.00

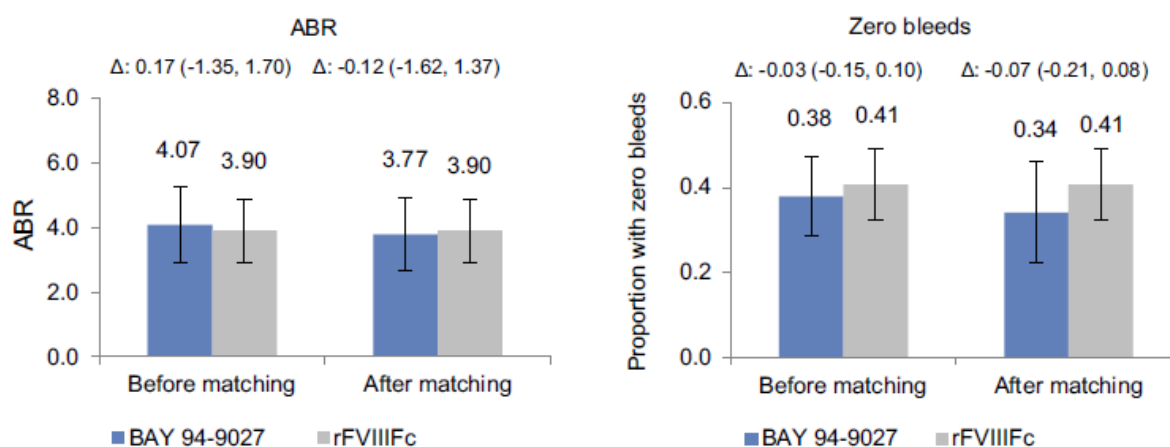
Notes: ^aThe effective sample size of the BAY 94-9027 overall group after matching was 44.60. ^bThe median of age, weight, and estimated bleeding events in the prior year in the pooled rFVIII-Fc group was approximated using the weighted sum of corresponding medians in the individualized and the weekly prophylaxis arms in A-LONG. *P<0.05. Abbreviation: rFVIII-Fc, recombinant human factor VIII-Fc fusion protein.

Forut for matching av baseline pasientkarakteristika i MAIC-analysen, var damoktokog alfa pegol assosiert med en litt høyere gjennomsnittlig ABR sammenliknet med komparatorerne, men forskjellene var ikke statistisk signifikante. Etter matching var gjennomsnittlig ABR sammenliknbar mellom damoktokog alfa pegol og komparatorerne (ikke statistisk signifikante forskjeller). Færre pasienter behandlet med damoktokog alfa pegol hadde ingen blødninger sammenliknet med pasienter behandlet med efmoroktokog alfa, både forut for matching og etter matching av pasientkarakteristika i MAIC-analysen, men forskjellene var ikke statistisk signifikante. Etter matching var ukentlig rFVIII-forbruk lavere hos pasienter behandlet med damoktokog alfa enn hos pasienter behandlet med efmoroktokog alfa, og forskjellen var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

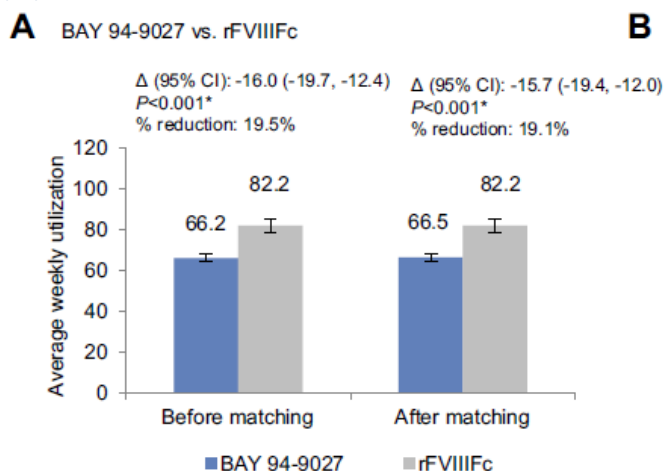
Resultater for sammenlikningene mellom damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa er vist i Figur 2 og Figur 3 under.

Figur 2: Sammenlikning av hhv. ABR og andel pasienter med ingen blødninger mellom damoktokog alfa pegol (BAY 94-9027) og efmoroktokog alfa (rFVIIIc) (15)

A BAY 94-9027 vs. rFVIIIc



Figur 3: Sammenlikning av ukentlig rFVIII-forbruk mellom damoktokog alfa pegol (BAY 94-9027) og efmoroktokog alfa (rFVIII Fc) (15)



I studie 19096 (9) ble det gjort en direkte sammenlikning av de farmakokinetiske egenskapene til damoktokog alfa pegol versus efmoroktokog alfa. Resultater fra studien er kort oppsummert i Tabell 8 og Figur 4 under.

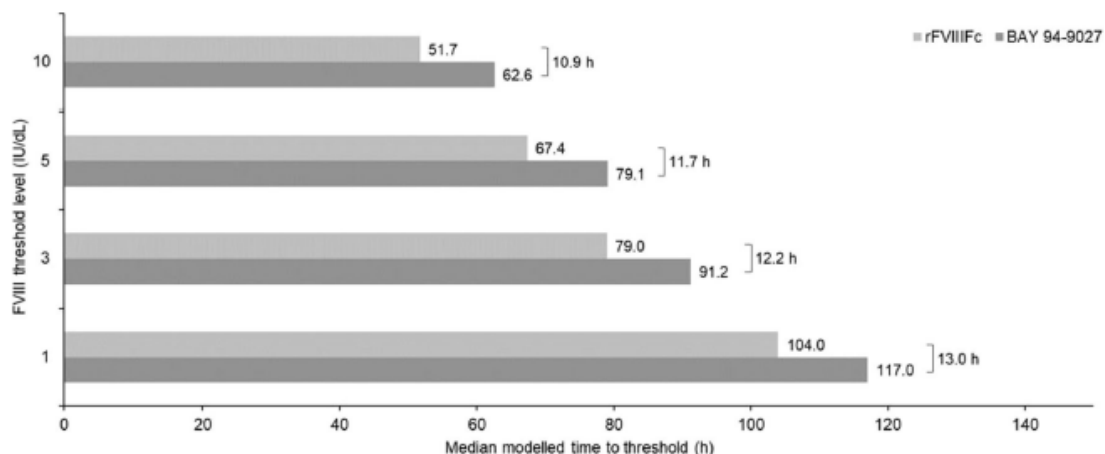
Tabell 8: Farmakokinetiske parametere etter én enkeltdose med 60 IE/kg damoktokog alfa pegol (BAY 94-9027) eller 60 IE/kg efmoroktokog alfa (rFVIII Fc) (analysesett B; n=17) (9)

Parameter	Geometric mean (%CV) (95% CI)		Geometric least square mean ratio ^a (95% CI)	p value
	BAY 94-9027	rFVIII Fc		
AUC (IU h/dL)	3010 (38.3) (2490–3640)	2400 (32.2) (2040–2820)	1.26 (1.14–1.38)	0.0001
AUC _{last} (IU h/dL)	2940 (37.8) (2440–3550)	2360 (31.8) (2010–2770)	1.25 (1.14–1.37)	0.0001
CL (dL/h/kg)	0.0200 (38.3) (0.0165–0.0241)	0.0250 (32.2) (0.0213–0.0294)	0.80 (0.72–0.87)	0.0001
C _{max} (IU/dL)	150 (26.0) (131–171)	194 (64.1) (143–262)	0.76 (0.60–0.97)	< 0.05
MRT _{IV} (h)	23.2 (35.3) (19.4–27.6)	19.9 (38.4) (16.4–24.1)	1.17 (1.08–1.26)	< 0.001
t _{1/2} (h)	16.3 (34.1) (13.7–19.3)	15.2 (33.1) (12.9–17.9)	1.07 (1.00–1.15)	< 0.05
V _{SS} (dL/kg)	0.462 (15.2) (0.428–0.500)	0.497 (22.5) (0.444–0.558)	0.93 (0.86–1.00)	0.06
Incremental recovery (kg/dL)	2.26 (16.5) (2.08–2.46)	3.09 (66.0) (2.27–4.20)	0.72 (0.55–0.94)	< 0.05

^a Ratio of BAY 94-9027:rFVIII Fc

AUC, area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}, AUC from time 0 to the last data point; CL, clearance; C_{max}, maximum concentration; MRT_{IV}, mean residence time after intravenous injection; t_{1/2}, half-life; V_{ss}, volume of distribution at steady state

Figur 4: Modellert median tid til FVIII-målv verdier etter én enkeltdose med 60 IE/kg damoktokog alfa pegol (BAY 94-9027) eller 60 IE/kg efmoroktokog alfa (rFVIII Fc) (analysesett B; n=17) (9)



Resultatene fra studien tyder på at damoktokog alfa pegol har noe forlenget halveringstid ($t_{1/2}$), høyere AUC (ca. 25 %), lavere clearance (ca. 20 %), og lengre median tid til oppnådde FVIII-målv verdier (1, 3, 5 og 10 IE/dl) sammenliknet med efmoroktokog alfa, basert på populasjons PK-modellering.

Innsendt helseøkonomisk modell

Bayer har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner damoktokog alfa pegol med efmoroktokog alfa gitt som profylaktisk behandling til pasienter med hemofili A. De kliniske aspektene (relativ effekt og tilhørende helsegevinster) inngår ikke i selve analysen, men det legges til grunn at damoktokog alfa pegol har minst like god effekt som efmoroktokog alfa i behandlingen av disse pasientene.

Legemiddelverkets vurdering

Blødningsrate, som var det viktigste utfallsmålet i de kliniske effektstudiene, anses som et klinisk relevant effektmål i denne pasientpopulasjonen. Effektdataene viser at det ved de aktuelle doseringene som ble benyttet i studiene ble oppnådd god blødningskontroll. Videre mener Legemiddelverket at resultatene fra den indirekte sammenlikningen (MAIC-analysen) på en tilfredsstillende måte dokumenterer at damoktokog alfa pegol er sammenliknbar med andre FVIII-preparater benyttet for å kontrollere blødninger, vist ved årlige blødningsrater og andel pasienter med ingen blødninger.

Faktor VIII-konsentrater med lengre halveringstid som forlenger faktor VIII-aktiviteten i plasma kan være mer praktisk for pasienter som behandles profylaktisk. Ved å redusere injeksjonsfrekvensen vil pasientene få større fleksibilitet, som potensielt kan føre til bedre etterlevelse. Legemiddelverket mener at den kliniske dokumentasjonen viste en noe mer fordelaktig farmakokinetisk profil for damoktokog alfa pegol sammenliknet med efmoroktokog alfa, men at disse forskjellene trolig ikke har vesentlig betydning i klinisk praksis. Et doseringsregime med ukentlig dosering kan være aktuelt og fordelaktig for noen pasienter, men hvor stor andel av pasientpopulasjonen dette vil gjelde for er ukjent. Hvorvidt damoktokog alfa pegol rent faktisk gir forbedret blødningskontroll kan ikke fastslås basert på denne én-

dose farmakokinetikk-studien med et relativt lite antall pasienter. Dette vil måtte evalueres i tilfredsstillende designede prospektive kliniske studier i relevant pasientpopulasjon og med tilstrekkelig studiestørrelse og –varighet, alternativt evalueres i klinisk praksis. Legemiddelverket legger til grunn at damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa vil ha tilsvarende effekt ved den aktuelle indikasjonen.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Av de totalt 134 pasientene som ble behandlet med damoktokog alfa pegol i PROTECT-VIII-studien, rapporterte 100 pasienter (74,6 %) én eller flere uønskete medisinske hendelser (AE) under behandlingen. Type AE som ble rapportert er representativ for hendelser som oppstår i den generelle hemofili-populasjonen. De hyppigst rapporterte AE i studien (≥ 5 %) var nasofaryngitt ($n=24/17,9$ %), hodepine ($n=16/11,9$ %), artralgi ($n=10/7,5$ %), rygg smerter ($n=8/6,0$ %), hoste ($n=8/6,0$ %) og neseblødning ($n=8/6,0$ %). 12 pasienter (9 %) opplevde AE som ble vurdert som relatert til behandlingen med damoktokog alfa pegol av behandlende lege. To pasienter trakk seg fra studien som følge av kortvarige og begrensede systemiske hypersensitivitetsreaksjoner. Ingen pasienter utviklet nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot damoktokog alfa pegol i studien.

For utdypende detaljer henvises det til kapittel 1.4.1 og til preparatomtalen til Jivi (5).

Innsendt helseøkonomisk modell

Bayer har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse og kostnad av bivirkninger er ikke inkludert i denne analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at damoktokog alfa pegol, 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 damoktokog alfa pegol sammenliknet med øvrige tilgjengelige FVIII-konsentrater på det norske markedet.

Legemiddelverket godtar at bivirkningsprofilene til damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa er tilstrekkelig like.

4 ØKONOMISK ANALYSE

4.1 METODE OG FORUTSETNINGER

Bayer har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner damoktokog alfa pegol med efmoroktokog alfa gitt som profylaktisk behandling til pasienter med hemofili A. Det antas at effekt og sikkerhet/bivirkninger for det nye legemidlet damoktokog alfa pegol er minst like god som komparator (efmoroktokog alfa), slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan legges til grunn.

I den innsendte analysen av forbruket av damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa er det antatt at doseringen av begge disse til profylaktisk behandling av hemofili A vil være i henhold til preparatomtalene (hovedanalysen). Da brukes et gjennomsnitt av oppgitt doseringsintervall i de respektive preparatomtalene. For å belyse forskjell i forbruk mellom damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa blir legemiddelforbruket presentert som gjennomsnittlig årlig forbruk. Som en alternativ analyse benyttes årlig forbruk som i de pivotale kliniske studiene PROTECT-VIII (11) og A-LONG (20) (sekundæranalyse/ scenarioanalyse). I beregningene av legemiddelforbruk er det tatt utgangspunkt i en gjennomsnittsperson på 70 kg.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener, som beskrevet i kapittel 2 og 3, at det er tilstrekkelig sannsynliggjort at det er sammenliknbar effekt og bivirkningsprofil mellom intervensjonen og komparator (damoktokog alfa pegol vs. efmoroktokog alfa). Legemiddelverket velger i denne metodevurderingen å legge vekt på profylaktisk behandling av hemofili A, ettersom dette er å anse som standardbehandling i Norge. Behandling ved behov («on-demand») er derfor ikke tatt i betraktning. Dette er også i samsvar med det som Bayer har valgt å fokusere på i sin søknad. Tilsvarende som i Bayers hovedanalyse, tar Legemiddelverket utgangspunkt i doseringsanbefalingene som er angitt i preparatomtalen til de respektive FVIII-preparatene, ettersom det antas at disse kommer til å bli fulgt i klinisk praksis. I forbindelse med en tidligere metodevurdering av legemidlet emicizumab (Hemlibra) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer), ble gjennomsnittsverken for pasienter 12 år og eldre estimert til 71 kg (21). Tilsvarende som i den metodevurderingen, mener Legemiddelverket det er rimelig å legge til grunn en kroppsvekt på 70 kg for gjennomsnittspasienten.

Legemiddelverket godtar innsendt analyse.

4.1.1 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

I den innsendte analysen er kun legemiddelkostnader inkludert, og Bayer har basert prisene på maks-AUP inkl. mva. («listepris») for damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa.

Begge FVIII-preparatene foreligger i flere ulike styrker, men i analysen er det tatt utgangspunkt i prisen for pakninger/hetteglass inneholdende 1000 IE med hhv. damoktokog alfa pegol og

efmoroktokog alfa. Tabell 9 under viser maks-AUP (både med og uten mva.), samt pris per doseringsenhet (IE) (uten mva.).

Tabell 9: Pris (NOK) for damoktokog alfa pegol (Jivi) og efmoroktokog alfa (Elocta)

Preparat	Styrke	Maks-AUP (inkl. mva.)	Maks-AUP (uten mva.)	Pris per doseringsenhet (IE) uten mva.
Jivi	1000 IE damoktokog alfa pegol	14 279,70	11 423,76	11,40
Elocta	1000 IE efmoroktokog alfa	9 600,30	7 680,24	7,70

Koagulasjonsfaktor VIII-produkter inngår i LIS-anbudsordningen for blodkoagulasjonsfaktorer (LIS 1912), og for efmoroktokog alfa foreligger det rabattert pris. Tabell 10 under viser LIS-AUP (både med og uten mva.), samt LIS-pris per doseringsenhet (IE) (uten mva.). Det foreligger p.t. ikke rabattert pris for damoktokog alfa pegol.

Tabell 10: Rabattert pris (NOK) for efmoroktokog alfa (Elocta) (gjeldende fra 01.09.2019)

Preparat	Styrke	LIS-AUP (inkl. mva.)	LIS-AUP (uten mva.)	LIS-pris per doseringsenhet (IE) uten mva.
Elocta	1000 IE efmoroktokog alfa	████████	████████	████████

I Bayers hovedanalyse er det for begge FVIII-preparatene antatt at pasientene følger doseringsanbefalingene for profylaktisk behandling som er angitt i de respektive preparatomtalene, og det brukes da et gjennomsnitt av de angitte doseringsintervallene for å beregne legemiddelforbruk².

Damoktokog alfa pegol

Til profylakse er dosen 45-60 IE/kg hver 5. dag. Basert på pasientens kliniske karakteristika kan dosen også være 60 IE/kg hver 7. dag eller 30-40 IE/kg to ganger i uken. Som det framgår av Tabell 11 under, vil laveste årsforbruk da være 3120 IE/kg, mens høyeste årsforbruk vil være 4380 IE/kg. Dette gir et gjennomsnittlig årsforbruk per pasient på 3750 IE/kg for damoktokog alfa pegol.

² Gjennomsnittsdose = (laveste mulige dose + høyeste mulige dose)/2.

Tabell 11: Aktuelle doseringsregimer og tilsvarende årlig forbruk av damoktokog alfa pegol (Jivi)³

Treatment alternative	Jivi®		
Dosing regimen			
Interval	2x weekly	Every 5 days	Every 7 days
Dose	30-40 IU/kg	45-60 IU/kg	60 IU/kg
Minimum utilization			
IU/injection	30	45	60
Nr. annual injections	104	73	52
Annual dosage (IU/kg)	3120	3285	3120
Maximum utilization			
IU/injection	40	60	60
Nr. annual injections	104	73	52
Annual dosage (IU/kg)	4160	4380	3120
Mean annual utilization (IU/kg)	3750		

Efmoroktokog alfa

Ved langvarig profylakse er den anbefalte dosen 50 IE/kg kroppsvekt hver 3. til 5. dag. Dosen kan justeres basert på pasientens respons i området 25-65 IE/kg. Som det framgår av Tabell 12 under vil laveste årsforbruk da være 1825 IE/kg, mens høyeste årsforbruk vil være 7909 IE/kg. Dette gir et gjennomsnittlig årsforbruk per pasient på 4867 IE/kg for efmoroktokog alfa.

Tabell 12: Aktuelle doseringsregimer og tilsvarende årlig forbruk av efmoroktokog alfa (Elocta)⁴

Behandlingsalternativ	Elocta	
Doseringsregimer		
Intervall	Hver 3. dag	Hver 5. dag
Dose	25-65 IE/kg	25-65 IE/kg
Minimum forbruk		
IE/injeksjon	25	25
Antall årlige injeksjoner	121,67	73
Årlig dosering (IE/kg)	3042	1825
Maksimum forbruk		
IE/injeksjon	65	65
Antall årlige injeksjoner	121,67	73
Årlig dosering (IE/kg)	7909	4745
Gjennomsnittlig årsforbruk (IE/kg)	4867	

³ Basis for beregningene: 2 ganger ukentlig: $2 \times 52 = 104$ injeksjoner årlig; Hver 5. dag: $365/5 = 73$ injeksjoner årlig; Hver 7. dag: $1 \times 52 = 52$ injeksjoner årlig.

⁴ Basis for beregningene: Hver 3. dag: $365/3 = 121,67$ injeksjoner årlig; Hver 5. dag: $365/5 = 73$ injeksjoner årlig.

Legemiddelverkets vurdering

Begge FVIII-preparatene foreligger i flere ulike styrker, og de ulike styrkene har ulik pris. Bayer har i analysen valgt å benytte pris for pakninger/hetteglass inneholdende 1000 IE med hhv. damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa. Dette anses som en grei forenkling. Det er ikke tatt hensyn til eventuelt svinn, som kan slå ut ulikt mellom pakningene. Etersom begge FVIII-preparatene foreligger i flere ulike styrker, antas det at svinn vil kunne holdes på et lavere nivå.

Begge legemidlene (intervensjonen og komparator) foreligger som pulver og selges sammen med oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker), som benyttes til rekonstituering før bruk, samt et overføringssett. Legemiddelverket legger derfor til grunn at administrasjonskostnader knyttet til legemiddelbruken vil være lik for de to FVIII-preparatene, og aksepterer at disse kostnadene ikke inkluderes i analysen.

Legemiddelverket godtar Bayers tilnærming.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Som for direkte kostnader antar Legemiddelverket at det ikke vil være forskjeller i indirekte kostnader mellom de to FVIII-preparatene. Det antas at pasienter med hemofili A, som behandles profylaktisk med FVIII-preparater, vil få den samme behandlingsoppfølgingen i helsetjenesten, uavhengig av hvilket FVIII-preparat de faktisk mottar.

Legemiddelverket godtar Bayers tilnærming.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Beregningen av legemiddelforbruk har tatt utgangspunkt i en gjennomsnittsperson på 70 kg.

Tabell 13: Gjennomsnittlige årskostnader (NOK) (maks-AUP inkl. mva.)

	Jivi	Elocta
Pris pr doseringsenhet (IE)	14,20	9,60
Gjennomsnittlig årsforbruk (IE/kg)	3750	4866,78
Gjennomsnittlige årskostnader per kg	53 250,00	46 721,04
Gjennomsnittlige årskostnader for en pasient på 70 kg	3 727 500,00	3 270 472,80

I følge Bayer sin analyse, og med de forutsetninger og antakelse som er beskrevet tidligere, vil gjennomsnittlige behandlingkostnader per pasient per år være om lag 3,7 millioner NOK ved bruk av

damoktokog alfa pegol (Jivi) versus om lag 3,3 millioner NOK ved bruk av efmoroktokog alfa (Elocta) når maks-AUP inkl. mva. for begge legemidlene legges til grunn. Når gjennomsnittlig dosering i henhold til preparatomtalen legges til grunn, framgår det at damoktokog alfa pegol har ca. 23 % lavere gjennomsnittlig årsforbruk sammenliknet med efmoroktokog alfa.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket er i prinsippet enig i Bayers forutsetninger for analysen, men har gjort noen endringer knyttet til FVIII-prisene. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse vises i Tabell 14 under.

Gjennomsnittlige behandlingstkostnader per pasient per år er om lag 3 millioner NOK ved bruk av damoktokog alfa pegol (Jivi) versus om lag 2,6 millioner NOK ved bruk av efmoroktokog alfa (Elocta) når maks-AUP uten mva. for begge legemidlene legges til grunn.

Tabell 14: Gjennomsnittlige årskostnader (NOK) (maks-AUP uten mva.)

	Jivi	Elocta
Pris pr doseringsenhet (IE)	11,40	7,70
Gjennomsnittlig årsforbruk (IE/kg)	3750	4867
Gjennomsnittlige årskostnader per kg	42 750,00	37 475,90
Gjennomsnittlige årskostnader for en pasient på 70 kg	2 992 500,00	2 623 313,00

For FVIII-preparatene som inngår i LIS-anbud, er det egne anbudspriser som gjelder og ikke maksimal AUP. Med tilbudt LIS-rabatt (uten mva.) blir gjennomsnittlige behandlingstkostnader per pasient per år om lag [REDACTED] NOK ved bruk av efmoroktokog alfa.

Som tidligere omtalt, er efmoroktokog alfa rangert som sistevalg i det gjeldende LIS-anbudet for blodkoagulasjonsfaktorer (LIS 1912). Ettersom damoktokog alfa pegol vil kunne bli del av et framtidig LIS-anbud, og det i en kostnadsminimeringsanalyse vil være sammenlikningen mot anbudsvinneren som primært vil bli hensyntatt, har Legemiddelverket valgt å presentere resultater fra tilsvarende sammenlikning mot anbudsvinneren i dette LIS-anbudet, som er moroktokog alfa (ReFacto). Tabell 15 under viser LIS-AUP (både med og uten mva.), samt LIS-pris per doseringsenhet (IE) (uten mva.) for dette legemidlet.

Tabell 15: Rabattert pris (NOK) for moroktokog alfa (ReFacto AF) (gjeldende fra 01.09.2019)

Preparat	Styrke	LIS-AUP (inkl. mva.)	LIS-AUP (uten mva.)	LIS-pris per doseringsenhet (IE) uten mva.
ReFacto AF	1000 IE moroktokog alfa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Som langtidsprofylakse mot blødning hos pasienter med alvorlig hemofili A, er vanlig dose 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller à to-tre dager. Som det framgår av Tabell 16 under, vil laveste årsforbruk da være 2433 IE/kg, mens høyeste årsforbruk vil være 7300 IE/kg. Dette gir et gjennomsnittlig årsforbruk per pasient på 4867 IE/kg for moroktokog alfa.

Tabell 16: Aktuelle doseringsregimer og tilsvarende årlig forbruk av moroktokog alfa (ReFacto)⁵

Behandlingsalternativ	ReFacto	
Doseringsregimer		
Intervall	Hver 2. dag	Hver 3. dag
Dose	20-40 IE/kg	20-40 IE/kg
Minimum forbruk		
IE/injeksjon	20	20
Antall årlige injeksjoner	182,5	121,67
Årlig dosering (IE/kg)	3650	2433
Maksimum forbruk		
IE/injeksjon	40	40
Antall årlige injeksjoner	182,5	121,67
Årlig dosering (IE/kg)	7300	4867
Gjennomsnittlig årsforbruk (IE/kg)	4867	

Som vist i Tabell 17 under, blir gjennomsnittlige behandlingskostnader per pasient per år om lag [REDACTED] NOK ved bruk av moroktokog alfa når LIS-AUP uten mva. legges til grunn.

Tabell 17: Gjennomsnittlige årskostnader (NOK) (LIS-AUP uten mva.)

	ReFacto
Pris pr doseringsenhet (IE)	[REDACTED]
Gjennomsnittlig årsforbruk (IE/kg)	4867
Gjennomsnittlige årskostnader per kg	[REDACTED]
Gjennomsnittlige årskostnader for en pasient på 70 kg	[REDACTED]

Med dagens priser, vil en eventuell innføring av damoktokog alfa gi en merkostnad per pasient per år på i underkant av [REDACTED] NOK, når man sammenlikner mot det billigste behandlingsalternativet i LIS-ansbudet.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Bayers alternative analyse

Som en alternativ analyse har Bayer benyttet årlig legemiddelforbruk som i de pivotale kliniske studiene PROTECT-VIII (11) og A-LONG (20).

I PROTECT-VIII-studien ble gjennomsnittlig årsforbruk for de enkelte profylaktiske behandlingsregimene med damoktokog alfa pegol beregnet, og vises i Tabell 18 under.

⁵ Basis for beregningene: Hver 2. dag: $365/2 = 182,5$ injeksjoner årlig; Hver 3. dag: $365/3 = 121,67$ injeksjoner årlig.

Tabell 18: Gjennomsnittlig årsforbruk for de enkelte profylaktiske behandlingsregimene i PROTCT-VIII-studien (11)

Prophylaxis regimen	Mean annual consumption (IU/kg)
2x per week, not eligible for randomization (n=13)	4497.8
2x per week, eligible but not randomized (n=11)	3341.1
Every 5 days (n=43)	3671.8
Every 7 days, all patients (n=43)	3466.0

Gjennomsnittlig årsforbruk per pasient ut fra dette er da ca. 3744 IE/kg for damoktokog alfa pegol, og medfører gjennomsnittlige behandlingskostnader per pasient per år på om lag 3 millioner NOK når maks-AUP uten mva. legges til grunn.

I A-LONG-studien var gjennomsnittlig *ukentlig* forbruk av efmoroktokog alfa for pasientene som ble behandlet med det godkjente behandlingsregimet (hver 3.-5. dag) 85,4 IE/kg per pasient. Dette tilsvarer et gjennomsnittlig årsforbruk per pasient på ca. 4441 IE/kg, som medfører gjennomsnittlige behandlingskostnader per pasient per år på om lag 2,4 millioner NOK når maks-AUP uten mva. legges til grunn, og om lag [REDACTED] NOK når LIS-AUP uten mva. legges til grunn.

Når gjennomsnittlig årsforbruk per pasient baseres på data fra de pivotale studiene PROTECT-VIII og A-LONG, framgår det at damoktokog alfa pegol har ca. 16 % lavere gjennomsnittlig årsforbruk sammenliknet med efmoroktokog alfa.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om kostnadseffektivitetskriteriet

Som det framgår av analysene over er det relativt små forskjeller i gjennomsnittlig årsforbruk for damoktokog alfa pegol når gjennomsnittlig dosering i henhold til preparatomtalen legges til grunn versus når data fra den pivotale PROTECT-VIII-studien legges til grunn (hhv. 3750 IE/kg og 3744 IE/kg). Tilsvarende gjelder også for efmoroktokog alfa (4867 IE/kg ved gjennomsnittlig dosering i henhold til preparatomtalen vs. 4441 IE/kg ved data fra den pivotale A-LONG-studien).

Også i den indirekte sammenlikningen (MAIC) som Bayer har gjennomført var årlig legemiddelforbruk av tilsvarende størrelsesorden (gjennomsnittlig ukentlig forbruk av damoktokog alfa pegol var 66,5 IE/kg, som tilsvarer et årsforbruk på 3458 IE/kg per pasient, mens gjennomsnittlig ukentlig forbruk av efmoroktokog alfa var 82,2 IE/kg, som tilsvarer et årsforbruk på 4174 IE/kg per pasient) (se også Figur 3 under kapittel 3.4.1). Det er imidlertid viktig å huske på at legemiddelforbruket per pasient vil kunne variere noe fra år til år, f.eks. pga. vektendringer og individuelt tilpassede doser.

Den innsendte dokumentasjonen viser imidlertid at det er en viss forskjell i gjennomsnittlig årsforbruk per pasient mellom damoktokog alfa pegol og efmoroktokog alfa. Damoktokog alfa pegol har mellom ca. 16-23 % lavere gjennomsnittlig årsforbruk per pasient (i gjennomsnitt 19,5 %) sammenliknet med efmoroktokog alfa, avhengig av hvilken kilde som benyttes til beregning. Også i den indirekte sammenlikningen (MAIC) som Bayer har gjennomført vises en forskjell i årsforbruk mellom de to legemidlene på om lag 19 %.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket mener at innføring av Jivi (damoktokog alfa pegol) ikke vil medføre en utvidelse av pasientgrunnlaget for behandling av hemofili A og vil dermed ikke utvide bruken av faktor VIII-preparater. Det vil i stedet ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. På bakgrunn av at godkjent indikasjon er til behandling og profylakse av blødning hos tidligere behandlede pasienter ≥ 12 år med hemofili A, forventes det ikke at legemidlet i noe særlig omfang vil erstatte dagens behandling for nye pasienter, heller ikke for eksisterende pasienter på profylaktisk behandling som er tilfredsstillende behandlet, men det vil kunne bli et supplement for noen pasienter der et doseringsregime med ukentlig dosering vurderes som aktuelt og fordelaktig. Dersom prisen (årskostnader) er sammenliknbar med de andre faktor VIII-preparatene på det norske markedet, vil innføring av damoktokog alfa pegol ikke medføre budsjettkonsekvenser av betydning. Med dagens priser, vil en eventuell innføring av damoktokog alfa gi en merkostnad per pasient per år på i underkant av [REDACTED] NOK, når man sammenlikner mot det billigste behandlingsalternativet i LIS-anbudet for blodkoagulasjonsfaktorer.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av endringer i antall pasienter som får behandling med Jivi (damoktokog alfa pegol), endringer i deres helsetilstand og av framtidige LIS-priser.

6 OPPSUMMERING

Bayer har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner damoktokog alfa pegol (Jivi) med efmoroktokog alfa (Elocta) ved profylaktisk behandling av pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Det antas at effekt og sikkerhet/bivirkninger for det nye legemidlet damoktokog alfa pegol er minst like god som komparator, slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan legges til grunn.

Det er kun *profylaktisk* behandling av pasienter med hemofili A som er vurdert i denne metodevurderingen, selv om godkjent indikasjon også omfatter behandling av blødninger/behandling ved behov («on-demand»). Dette fordi profylaktisk behandling anses som standardbehandling i Norge, og utgjør det største bruksområdet. Videre er det kun legemiddelkostnadene som legges til grunn i de helseøkonomiske beregningene.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med damoktokog alfa pegol er kostnadseffektiv, kun om den kan anses å være minst like god som komparator. 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 damoktokog alfa pegol er kostnadseffektiv sammenliknet med dagens standardbehandling med rekombinant faktor VIII (rFVIII) til profylaktisk bruk dersom behandlingens kostnaden for damoktokog alfa pegol er høyere enn standardbehandlingen.

Dersom prisen til damoktokog alfa pegol er sammenliknbar med de andre faktor VIII-preparatene på det norske markedet, vil innføring av damoktokog alfa pegol ikke medføre budsjettkonsekvenser av betydning. Med dagens priser, vil en eventuell innføring av damoktokog alfa gi en merkostnad per pasient per år på i underkant av [REDACTED] NOK, når man sammenlikner mot det billigste behandlingsalternativet i LIS-anbudet for blodkoagulasjonsfaktorer.

Budsjettvirkningene vil kunne variere fra år til år ettersom disse påvirkes av forhold som endringer i antall pasienter som får behandling med damoktokog alfa pegol, endringer i deres helsetilstand, og framtidige LIS-priser.

Statens legemiddelverk, 20-09-2019

Elisabeth Bryn
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 [updated 14.03.2018. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T4.5.1>].
3. World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the Management of Hemophilia. 2nd edition 2012 [Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>].
4. Senter for sjeldne diagnoser. Hemofili A og B - alvorlig grad 2017 [updated 21.07.2017. Available from: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili%20A%20og%20B%20alvorlig%20grad/8549>].
5. European Medicines Agency. Preparatomtale (SPC): Jivi (damoktokog alfa pegol) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jivi-epar-product-information_no.pdf].
6. Sykehusinnkjøp HF (divisjon legemidler). LIS avtale 1912 - Blodkoagulasjonsfaktorer 2019 [updated 22.02.2019. Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20blodkoagulasjonsfaktorer%202019.pdf>].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Elocta (efmoroktokog alfa) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elocta-epar-product-information_no.pdf].
8. European Medicines Agency. Assessment report - Jivi 2018 [updated 20.09.2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report_en.pdf].
9. Shah A, Solms A, Wiegmann S, Ahsman M, Berntorp E, Tiede A, et al. Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Annals of Hematology*. 2019.
10. Coyle T, Reding M, Lin J, Michaels L, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(4):488-96.
11. Reding M, Ng H, Poulsen L, Eyster M, Pabinger I, Shin H, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;15:411-9.
12. Bayer. A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A (PROTECT-VIII) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01580293) ClinicalTrials.gov [updated 18.06.2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01580293>].
13. Thomson G, Holme PA, Wang M, Enriquez MM. Effective Protection for >5 Years With BAY 94-9027 Prophylaxis: Interim Results From the PROTECT VIII Extension Trial.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR HAEMOPHILIA AND ALLIED DISORDERS - 11TH ANNUAL CONGRESS - FEBRUARY 7–9, 2018; MADRID, SPAIN 2018.

14. Reding MT, Ng HJ, Tseneklidou - Stoefer D, Linardi C, Lalezari S. Safety of long - term prophylaxis with BAY 94 - 9027: Interim results of >5 years of treatment in the PROTECT VIII extension trial. *Haemophilia*. 2018;24(S5):W - P - 001 (404).
15. Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, Vashi PB, Yao Z, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. *Journal of Blood Medicine*. 2019;10:147-59.
16. European Medicines Agency. Assessment Report - Jivi (damoctocog alfa pegol) 2018 [updated 20.09.2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report_en.pdf.
17. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Efmoroktokog alfa til behandling av Hemofili A. 2016 20.05.2016.
18. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Oktokog alfa til behandling av hemofili A. 2016 27.10.2016.
19. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Rurioktokog alfa pegol (Adynovi) til behandling av hemofili A. 2018 07.03.2018.
20. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-25.
21. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2017_104 - Emicizumab (Hemlibra) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer). 2018.

Dear NoMA,

Thank you for the detailed assessment of Jivi. In general, Bayer has no objections to NoMA:s evaluation. However, we note that there is no recommendation in the report on which grounds Jivi should be included in future tenders.

Bayer would like to ask NoMA to include a specific recommendation that Jivi should be included the LIS tender in a similar way to what was done in the reports for both Idelvion (16/05670) and ReFixia (17/15105).

When Idelvion and ReFixia were evaluated by NoMA, it was found that the annual use of the products is lower compared to conventional Factor IX treatments. Hence, NoMA recommended LIS to take the lower annual consumption of Idelvion and ReFixia into account when determining the price of the products in the LIS-tender (see figure 1. below). This conclusion led to a LIS ranking of haemophilia B products according to annual costs.

Figure 1. Extract from NoMA report for Idelvion (16/05670)

Legemiddelverket anbefaler at albutrepenonakog alfa går inn gjeldende LIS-anbud, og at prisen beregnes ut fra en antakelse om at pasientene bruker 40 % av faktormengden som brukes for konvensjonell faktor IX.
--

NoMa has found that Jivi on average has a 19.5% lower annual FVIII consumption compared to Elocta, which is the only EHL-product currently used in clinical practice. Bayer is of the opinion that this should be taken into account when making a recommendation for Jivi. Thus, Bayer suggests that in addition to price per IU, annual costs should also be presented in the LIS-tender. This means that products can still be ranked according to price per IU but that information about annual cost based on their respective SPC is included. Showing the annual cost for each product is certainly relevant once Jivi is included in the tender since Jivi has a lower annual FVIII consumption compared to other Hemophilia A products.

Based on NoMAs conclusions, Bayer would like to have the following recommendation included in the assessment:

Jivi should be included in the LIS-tender, and annual cost should be presented according to the SPC.

Kind regards,

Bayer A/S