

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af nonocog beta pegol som standardbehandling til hæmofili B

Handelsnavn	Refixia
Generisk navn	Nonacog beta pegol
Firma	Novo Nordisk Scandinavia AB
ATC-kode	B02BD04
Virkningsmekanisme	Rekombinant faktor IX præparat (rFIX) med forlænget halveringstid.
Administration/dosis	Administration er intravenøs injektion. Dosis til profylakse er 40 IE/kg kropsvægt én gang ugentligt.
EMA-Indikation	Behandling og profylakse af blødninger hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat).
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter fra 12 år med hæmofili B, som tidligere er behandlet med FIX præparat i profylakse (mere end 50 behandlingsdage).
Godkendelsesdato	13. december 2017
Offentliggørelsesdato	13. december 2017
Dokumentnummer	11022
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se kapitel 7	

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af hvilke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen (hæmofili B)	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring	5
5	Resume af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg	6
8	Bilag	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet anbefaler forebyggende behandling med nonacog beta pegol (Refixia) som standardbehandling ved hæmofili B til en mindre gruppe af patienter, som har behov for et højt niveau af faktor IX i blodet (høj dalværdi). Nonacog beta pegol kan her, under hensyntagen til omkostningerne, anvendes på lige fod med albutrepenonacog alfa (Idelvion), som i øjeblikket er 1. valg til denne patientgruppe.

Nonacog beta pegol har ingen klinisk merværdi ift. eftrenonacog alfa (Alprolix), men er aktuelt dyrere. Nonacog beta pegol anbefales derfor ikke for nuværende til den generelle population med hæmofili B, som ikke har behov for høj dalværdi.

Nonacog beta pegol er ikke godkendt til børn under 12 år, hvorfor Medicinrådet ikke anbefaler lægemidlet til denne aldersgruppe.

2 Introduktion

2.1 Om indikationen (hæmofili B)

Hæmofili B skyldes mangel på faktor IX, som er nødvendig for at stoppe blødninger. Ca. 100 patienter i Danmark har sygdommen. Heraf har ca. 30 patienter faktor IX-mangel i så svær grad, at der er indikation for profylaktisk behandling.

Yderligere baggrundsinformation findes i: "*Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B*", bilag 3.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 27. juni 2017. Det vil sige efter lægemidlet blev godkendt af EU-kommissionen (den 6. juni 2017). Medicinrådet modtog den endelige ansøgning om nonacog beta pegol fra Novo Nordisk den 17. september 2017.

Medicinrådet har, som planlagt, gennemført vurderingen af nonacog beta pegol på 12 uger.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Forebyggende behandling med nonacog beta pegol (Refixia) ved hæmofili B giver:

- **Ingen klinisk merværdi** ift. eftrenonacog alfa (Alprolix) og albutrepenonacog alfa (Idelvion) (evidensens kvalitet er **meget lav**).
- **Ingen klinisk merværdi** for en mindre gruppe af patienter med behov for høj dalværdi ift. albutrepenonacog alfa (Idelvion), som er anbefalet til netop denne patientgruppe (evidensens kvalitet er **meget lav**).

Vurderingen omfatter patienter fra 12 år, som tidligere har været behandlet med et faktor IX-præparat.

4 Høring

Novo Nordisk har den 6. november 2017 meddelt, at de ikke har kommentarer til vurderingen af den kliniske merværdi og derfor ikke ønsker at gøre brug af høringsfristen.

5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

For gruppen af patienter med behov for høj dalværdi vurderer Amgros, at omkostningerne ved behandling med nonacog beta pegol er lavere end for behandling med albutrepenonacog alfa, hvorfor der er et rimeligt forhold mellem meromkostninger og klinisk merværdi.

Amgros vurderer, at omkostningerne ved at behandle med nonacog beta pegol er betydeligt højere end for behandling med eftrenonacog alfa, hvorfor der ikke er et rimeligt forhold mellem meromkostninger og klinisk merværdi for den generelle population med hæmofili B.

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger, den forhandlede pris for nonacog beta pegol samt de gældende aftalepriser for eftrenonacog alfa og albutrepenonacog alfa.

Budgetkonsekvenserne ved at ibrugtage nonacog beta pegol som standardbehandling til de gældende aftalepriser er ikke angivet i Amgros' beslutningsgrundlag. På basis af de offentliggjorte AIP-priser vurderer Amgros dog, at budgetkonsekvenserne er begrænsede. Dette skyldes dels det lave patientantal (estimeret 22 patienter per år) dels de høje priser på nuværende standardbehandlinger.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

<i>Navn</i>	<i>Indstillet eller udpeget af</i>
Formand Eva Funding, overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber (LVS) og Region Hovedstaden
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Jesper Farup Revsholm, afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen, overlæge	Region Sjælland
2 patienter	Danske Patienter
Marie Louise Schougaard Christiansen afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Olesen, farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB)
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS)
Christian Fenger-Eriksen, afdelingslæge, ph.d	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM)
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH)

Medicinrådets sekretariat

Projekt- og metodeansvarlig Dorte Glintborg	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
Fagudvalgs koordinator Ilse Linde	medicinraadet@medicinraadet.dk +45 70 10 36 00
Sekretariatets arbejdsgruppe: Dorte Glintborg, Madina Saidj, Jan Odgaard-Jensen, Ilse Linde, Kirsten Holdt Henningsen	

8 Bilag

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag til Medicinrådet
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse: Nonacog beta pegol (Refixia)
- 3) Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B 1.0
- 4) Endelig ansøgning fra Novo Nordisk
- 5) Medicinrådets Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B 1.0

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af Refixia (nonacoq beta pegol) til standardbehandling af hæmofili B. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	13-12-2017
Firma	Novo Nordisk Scandinavia AB
Lægemiddel	Refixia (nonacog beta pegol)
Indikation	Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP)

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Refixia **ikke anbefales** som standardbehandling til unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP).
- Det indstilles, at Refixia **anbefales** som standardbehandling til unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP), som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %).

Overordnet konklusion

Til populationen, hvor der ikke er behov for en høj dalværdi, vurderer Amgros, at meromkostningerne for Refixia, med udgangspunkt i tilbudspriser, ikke er rimelige sammenlignet med nuværende standardbehandling. Til subgruppen af patienter, som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %) er Refixia forbundet med rimelige årlige omkostninger sammenlignet med nuværende standardbehandling.

Amgros har indgået en aftale med Novo Nordisk om indkøb af Refixia til en tilbudspris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på tilbudsprisen for Refixia og de eksisterende tilbudspriser på Alprolix og Idelvion.

Konklusion per population

Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP) (P1).

Alprolix og Idelvion er af Medicinrådet valgt som relevante komparatorer til denne population. Af de to valgte komparatorer er Alprolix førstevalg, og behandling med Alprolix er ligeledes forbundet med færrest omkostninger til denne population. For at sikre mere sundhed for pengene skal behandlingsomkostningerne for Refixia derfor sammenlignes med behandlingsomkostningerne for Alprolix i vurderingen af, om Refixia skal anbefales som standardbehandling.

Medicinrådet har vurderet, at Refixia ikke har nogen klinisk merværdi sammenlignet med Alprolix og Idelvion til denne population. Med de, af Medicinrådet, valgte doser er Refixia forbundet med betydelige årlige meromkostninger sammenlignet med Alprolix, med udgangspunkt i tilbudspriser.

Amgros vurderer derfor, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, der er forbundet med behandling med Refixia til denne population. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet ikke anbefaler Refixia som standardbehandling til unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP).

Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP), som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %) (P2).

Idelvion er af Medicinrådet valgt som relevant komparatorer til denne population.

Medicinrådet har vurderet, at Refixia ikke har nogen klinisk merværdi sammenlignet med Idelvion til denne population. Med de, af Medicinrådet, valgte doser er Refixia forbundet med lavere årlige omkostninger sammenlignet med Idelvion, med udgangspunkt i tilbudspriser.

Amgros vurderer derfor, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, der er forbundet med behandling med Refixia til denne population. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Refixia som standardbehandling til unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP), som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %).

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på tilbudspriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem mer-omkostninger og merværdi	Kommentar	Anbefaling som standard-behandling
P1	Alprolix	Ingen klinisk merværdi (4)	Meget lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Betydeligt højere behandlingsomkostninger end Alprolix	Nej
P2	Idelvion	Ingen klinisk merværdi (4)	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Lavere behandlingsomkostninger end Idelvion	Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser (tabel 2 og tabel 3) er baseret på AIP for Refixia, Alprolix og Idelvion. Tilbudspriserne er for alle tre lægemidler lavere end AIP. Foretages analyserne på baggrund af tilbudspriser og ikke på baggrund af AIP, påvirkes resultaterne således:

- Meromkostningerne for behandlingen med Refixia sammenlignet med Alprolix er betydeligt højere end de er Amgros' afrapportering, der er præsenteret i tabel 2 (P1).
- Refixia er forbundet med lavere behandlingsomkostninger end Idelvion (P2).

De vigtigste resultater fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Refixia er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med Alprolix og Idelvion.

Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til profylaktisk behandling, mens lægemiddelomkostningerne til on-demand-behandling, med de indlagte antagelser, har mindre betydning for resultatet, og påvirker ikke den samlede konklusion. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for behandling med Refixia relativt lav.

Tabel 2 Estimerede årlige meromkostninger per patient, AIP

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, per patient, DKK (AIP)
P1	Refixia	Alprolix	321.932
P2	Refixia	Idelvion	327.524

Amgros' afrapportering - Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne er meget begrænsede. Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Refixia som standardbehandling til de to populationer vil være ca. 2 millioner DKK i år 1, ca. 2,5 millioner DKK i år 2 og ca. 3 millioner DKK i år 3 med AIP. Dette skyldes det lave antal patienter i de to populationer (ca. 22 patienter) samt den høje behandlingspris for de nuværende standardbehandlinger. De estimerede budgetkonsekvenser fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Budgetkonsekvenser per år for P1 og P2, DKK (AIP)

Budgetkonsekvenser (AIP)			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	48.582.074	51.904.515	55.226.957
Anbefales ikke	46.639.297	49.317.875	51.996.453
Total	1.942.776	2.586.640	3.230.504

Kontraktforhold

Rammeaftale for Refixia med udløb 31. august 2018, med mulighed for forlængelse. Aftalen træder i kraft 18. december 2017. Aftalens korte løbetid skyldes hensyn til kommende udbud for Alprolix, Idelvion og Refixia.

TILLÆG TIL BESLUTNINGSGRUNDLAG FOR REFIXIA TIL HÆMOFILI B



13. december 2017

Prisen for Refixia, som Novo Nordisk anvendte i ansøgningen, og som Amgros har anvendt i afrapporteringen, har vist sig ikke at være den samme pris, som Novo Nordisk nu melder ind som AIP. AIP for Refixia er ca. 25 % højere end den anvendte pris i analysen. Dette betyder, at tabellerne i beslutningsgrundlaget ikke er retvisende, når analyserne foretages på AIP-niveau. Resultatet bliver i stedet:

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, per patient, DKK (AIP)
P1	Refixia	Alprolix	1.025.496
P2	Refixia	Idelvion	1.031.088

REFIXIA (NONACOG BETA PEGOL)

HÆMOFILI B

AMGROS 13. november 2017

Opsummering

Baggrund

Refixia er et lægemiddel som har godkendt indikation til behandling og profylakse af blødninger hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat). Ca. 22 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novo Nordisk Scandinavia AB.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementale omkostninger forbundet med behandling med Refixia til to populationer:

- P1: Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP)
- P2: Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP), som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %).

For patienter i P1 sammenlignes behandling med Refixia med behandling med henholdsvis Alprolix og Idelvion. For patienter i P2 sammenlignes behandling med Refixia med behandling med Idelvion.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP for Alprolix og Idelvion og ikke reelle aftalepriser.

Inkrementale omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Refixia sammenlignet med de to komparatorer.

Sammenlignet med Alprolix er Refixia forbundet med gennemsnitlige årlige meromkostninger per patient på ca. 321.932 DKK (354.533 DKK ekskl. omkostninger til store operationer). Meromkostningerne forbundet med profylaktisk behandling alene er ca. 313.403 DKK, mens meromkostningerne til on-demand behandling er ca. 8.529 DKK.

Sammenlignet med Idelvion er Refixia forbundet med gennemsnitlige årlige meromkostninger per patient på ca. 327.524 DKK (343.006 DKK ekskl. omkostninger til store operationer). Meromkostningerne forbundet med profylaktisk behandling alene er ca. 333.757 DKK, mens omkostningerne til on-demand behandling reduceres med ca. 6.233 DKK.

Omkostninger forbundet med on-demand-behandling er forbundet med stor usikkerhed.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af Refixia som standardbehandling vil være ca. 2-3 mio. DKK.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Refixia er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med hhv. Alprolix og Idelvion. Meromkostningerne drives primært af lægemiddelomkostningerne til profylaktisk behandling.

INDHOLD

1 Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af Hæmofili B	5
1.3.1 Behandling med Refixia	5
1.3.2 Komparator	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.1.1 Modelbeskrivelse	7
2.1.2 Analyseperspektiv	7
2.1.3 Omkostninger	7
2.2 Følsomhedsanalyser	15
2.2.1 Antagelser om dosering for profylaksebehandling, ABRs og operationer	15
2.2.2 Antagelser om årlige blødning- og operationsrater	16

3 Resultater	18
3.1 Ansøgers hovedanalyse	18
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	18
3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	19
3.2 Amgros' hovedanalyse	20
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	20
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	22
3.2.3 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	23
3.2.4 Usikkerhed af resultaterne	24

4 Budgetkonsekvenser	25
4.1 Ansøgers estimater	25
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	25
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	26
4.2 Amgros' estimater	26
4.2.1 Patientpopulation og markedsandel	26
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	27

5 Diskussion	28
Referencer	29

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novo Nordisk Scandinavia AB
Handelsnavn:	Refixia
Generisk navn:	Nonacog Beta Pegol
Indikation:	Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP)
ATC-kode:	B02BD04
Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	18-09-2017
Endelig ansøgning modtaget:	25-10-2017
Endelig rapport:	13-11-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	19 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

1 BAGGRUND

Refixia er indiceret til forebyggende og akut behandling af blødning samt til brug i forbindelse med operationer hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat). Novo Nordisk Scandinavia AB (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Refixia og har den 18.09 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Refixia som standardbehandling på danske sygehuse af unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP). Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementale omkostninger forbundet med profylaktisk behandling af hæmofili B for patienter ≥ 12 år i form af de gennemsnitlige inkrementale omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Refixia som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Refixia med hhv. Alprolix og Idelvion.

1.2 Patientpopulation

Hæmofili B skyldes mangel på koagulationsfaktor IX, som er nødvendig for at stoppe blødninger. Sygdommen klassificeres i forskellige sværhedsgrader, efter hvor stor faktoraktivitet patienten har. Ved mild (faktor IX aktivitet $>5-40$ % ift. normal) og moderat (faktor IX aktivitet $1-5$ %) hæmofili B opstår blødninger primært i forbindelse med traumer og kirurgi, hvorfor diagnosetidspunktet varierer. Svær hæmofili B (faktor IX aktivitet <1 %) diagnosticeres typisk hos drenge omkring etårsalderen som følge af spontane led- og muskelblødninger. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger forårsage svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte (1).

Sygdomsprævalensen er $1/30.000$ drenge, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. I 2016 var 102 patienter med hæmofili B registreret på landets to behandlingscentre: 29 patienter var i profylaktisk behandling, mens 73 patienter var i on-demand behandling, hvor medicinen tages ved tegn på opstået blødning (2).

1.3 Behandling af Hæmofili B

1.3.1 Behandling med Refixia

Indikation

Refixia er indiceret til forebyggende og akut behandling af blødning samt til brug i forbindelse med operationer hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat) (3).

Virkningsmekanisme

Refixia er et rekombinant FIX-produkt med forlænget halveringstid. Det aktive stof i Refixia er nonacog beta pegol, som er et rekombinant FIX-molekyle konjugeret kovalent til 40 kDa polyethylenglycol (PEG) (3).

Dosering

Refixia indgives ved intravenøs bolusinjektion. Profylaktisk dosis hos både børn og voksne er 40 IE/kg én gang ugentligt (3).

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret Alprolix og Idelvion som komparatorer i sammenligningen med Refixia. De tre lægemidler er komparator i hhv. population 1 og 2 defineret af Medicinrådet.

1. TABEL 1: DEFINEREDE POPULATIONER OG KOMPARATORER

Population	Komparator
P1: Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP)	Alprolix
	Idelvion
P2: Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP), som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %)	Idelvion

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med Refixia for følgende populationer:

- Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP)
- Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP), som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %)

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en gennemsnitlig tidsperiode på 12 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Refixia med behandling med hhv. Alprolix og Idelvion (P1) og Idelvion (P2). Analysen vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser i denne afrapportering er baseret på AIP.

Amgros har gjort ansøger opmærksom på fejl i nogle af de centrale estimater i analysen samt manglende underbygning af centrale forudsætninger. Dette blev efterfølgende tilrettet, og nye analyser er blevet sendt til Amgros. Den seneste analyse danner grundlaget for denne vurdering.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter med hæmofili B fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat).

I modellen modtager patienterne profylaktisk behandling i hele perioden, og modtager i tillæg akut (on-demand) behandling ved små blødninger, større blødninger, samt mindre operationer og større operationer.

Amgros' vurdering

Da overlevelse ikke er et relevant effektmål i sammenligningen af lægemidlerne for denne patientgruppe, jf. Medicinrådets protokol, vurderer Amgros, at modeltilgangen er repræsentativ for det naturlige sygdomsforløb for patienter i profylaktisk behandling.

Amgros vurderer, at modeltilgangen er acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et hospitalsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 12 måneder.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning, om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorizonten for den kliniske merværdi er vurderet baseret på en gennemsnitlig tidshorizont på 12 måneder. Derfor mener Amgros det ligeledes er relevant, at tidshorizonten for den økonomiske analyse er 12 måneder.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Omkostningerne inkluderet i modellen består udelukkende af lægemiddelomkostninger knyttet til profylaktisk behandling samt omkostningerne til at behandle blødninger og operationer med de tre lægemidler. Dvs. at omkostningsanalysen er et estimat af de årlige omkostninger til profylaktisk lægemiddelbehandling samt on-demand lægemiddelbehandling ved blødninger og operationer per patient.

Ansøger antager, at lægemidlet ikke vil medføre en ændring i omkostningerne andre steder i sundhedsvæsenet sammenlignet med de valgte komparatorer. Denne antagelse baseres på, at patienterne selv administrerer indgivelsen af lægemidlet i hjemmet, og alle nødvendige utensilier medfølger i pakningen.

Desuden antages der ikke at være forskel i antal besøg og indlæggelser på hospital samt praktiserende læge mellem de sammenlignede lægemidler i analysen.

Enhedspriser

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

TABEL 2: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Navn	Styrke	Pris	Enhedspris	Kilde
Refixia	2000 IE	DKK 32.394,04	DKK 16,20	Novo Nordisk
Alprolix	2000 IE	DKK 22.500,00	DKK 11,25	Medicinpriser.dk*
Idelvion	2000 IE	DKK 31.826,00	DKK 15,91	Medicinpriser.dk*

* Tilgået 13. september 2017

Dosering

Dosering profylaktisk behandling

Ansøger har i hovedanalysen anvendt doseringen for profylaktisk behandling, som specificeres i Medicinrådets protokol. Denne er således:

TABEL 3: DOSERING PER KG FOR REFIXIA, ALPROLIX OG IDELVION FOR PROFYLAKTISK BEHANDLING

Behandlingsregime	Dosering
Refixia	40 IU/kg én gang ugentligt
Alprolix	50 IU/kg én gang ugentligt
Idelvion	35 IU/kg én gang ugentligt

Kilde: Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B

Ansøger har i analysen anvendt en gennemsnitlig vægt per patient på **70,4 kg**. Dette er baseret på Paradigm 2 studiet for gruppen af patienter i 40 IU/kg profylaktisk behandling med Refixia (4). Ansøger argumenterer desuden for, at denne ligger tæt op af den gennemsnitlige vægt for patienter i de andre studier af profylaktisk behandling (70,2 kg for Alprolix og 69,6 kg for Idelvion) (5) (6). På baggrund af denne vægt er den gennemsnitlige årlige dosis af hhv. Refixia, Alprolix og Idelvion til profylaktisk behandling beregnet i tabel 4 nedenfor.

TABEL 4: GENNEMSITLIG PROFYLAKTISK DOSIS PER PATIENT PER ÅR, IU

Behandlingsregime	Dosering per år (IU)
Refixia	146.826
Alprolix	183.533
Idelvion	128.473

Amgros' vurdering

Den anvendte ugentlige dosis per kg stemmer overens med doserne for profylaktisk behandling, specificeret i Medicinrådets protokol.

Den anvendte gennemsnitlige vægt per patient i profylaktisk behandling stammer fra Paradigm 2 studiet (4), hvor Refixia testes som profylaktisk behandling. Denne vægt understøttes af, at den gennemsnitlige vægt kun ligger 0,8 kg lavere for patienter i studiet, der undersøger den profylaktiske effekt af behandling med Idelvion (69,6 kg) (5). Studiet ansøger referer til for profylaktisk behandling med Alprolix opgør udelukkende medianvægten (70,2 kg), hvorfor dette ikke kan anvendes som et estimat for den gennemsnitsvægten (6).

Patienternes gennemsnitsvægt er et centralt element i omkostningerne for profylaktisk behandling, og det vil have betydning for resultatet af analysen, hvis den gennemsnitlige vægt per patient i Danmark varierer betydeligt fra det anvendte estimat. Amgros mener, at det vil være relevant at anvende den gennemsnitlige vægt for patienter i profylaktisk behandling i Danmark. Imidlertid har ikke være muligt for hverken ansøger eller Amgros at finde sådanne estimater, hvorfor den valgte tilgang må betragtes som et validt alternativ.

Amgros vurderer, at den valgte tilgang er acceptabel.

Dosering til behandling af blødninger og operationer

Ansøger har i tillæg til doseringen for profylaktisk behandling inkluderet dosering til on-demand behandling af blødninger og operationer. Dette skyldes, at patienter oplever blødningsepisoder, selvom de er i profylaktisk behandling. Dette understøttes også af de kliniske forsøg for profylaktisk behandling (4) (6) (5). Da blødningsepisoder, opstået spontant eller som følge af en operation, kan være forbundet med omkostninger, er det derfor en relevant parameter at inkludere i omkostningsanalysen.

Ansøger antager ikke, at der er forskel i den årlige blødningsrate (ABR) og det årlige antal af operationer mellem de tre sammenlignede lægemidler i analysen. De antager imidlertid, at der er forskel i dosen, der skal til for at opnå det ønskede niveau for Faktor IX aktivitet mellem de tre lægemidler.

Amgros' vurdering

I Medicinrådets protokol tages der udelukkende stilling til profylaktisk behandling, og ikke on-demand-behandling. Amgros mener dog, at det er relevant at inkludere omkostningerne forbundet med behandlingen af blødningsepisoder for patienter i profylaktisk behandling i analysen, da dette giver et mere retvisende estimat af det reelle omkostningsniveau for hvert lægemiddel.

Der foreligger ikke studier, der påviser, at der er forskel i ABRs eller frekvensen af operationer mellem de tre lægemidler. Amgros vurderer derfor, at det er rimeligt, at antage at frekvensen af on-demand behandlingen er ens for de tre lægemidler.

Amgros accepterer inklusionen af omkostninger til on-demand-behandling.

Dosering for små og store blødninger

For små og store blødninger har ansøger anvendt doseringen fra lægemidlernes SPC'er (3) (7) (8). I de tilfælde, hvor SPC'et har angivet et interval, er den gennemsnitlige dosis udregnet på baggrund af intervallet. Ved små blødningsepisoder antages det, at en enkelt dosis er tilstrækkelig som behandling, mens der for store blødningsepisoder antages at skal bruges to doser. Dosering for små og store blødninger fremgår af tabel 5 og 6.

TABEL 5: ANTAL DOSER PER PATIENT FOR SMÅ/MODERATE BLØDNINGER

Behandlingsregime	Dosering (IU/kg)	Vægt (kg)	Samlet dosis (IU)
Refixia	40	70,4	2.816
Alprolix	45	70,4	3.168
Idelvion	45	70,4	3.168

Kilde: SPC'er for Refixia, Alprolix og Idelvion. For Alprolix og Idelvion er gennemsnittet udregnet baseret på intervallet [30-60] (3) (7) (8)

TABEL 6: ANTAL DOSER PER PATIENT FOR STORE BLØDNINGER

Behandlingsregime	Dosering (IU/kg)	Yderligere dosis (IU/kg)	Total (IU/kg)	Vægt (kg)	Samlet dosis (IU)
Refixia	80	40	120	70,4	8.448
Alprolix	80	80	160	70,4	11.264
Idelvion	80	80	160	70,4	11.264

Kilde: SPC'er for Refixia, Alprolix og Idelvion. Antaget én yderligere dosis for hvert lægemiddel. For Alprolix og Idelvion er gennemsnittet udregnet baseret på intervallet [60-100] (3) (7) (8)

Dosering for små og store operationer

For små kirurgiske indgreb har ansøger anvendt dosis i SPC'erne for de tre lægemidler, da sådanne typisk kan håndteres med én eller to doser, hvilket også nævnes i de respektive SPC'er. I hovedanalysen antages det, at patienter behandles med én initial dosis samt en efterfølgende vedligeholdelsesdosis efter operationen.

For store operationer har ansøger anvendt doseringen fra de individuelle kirurgiske studier for hvert af de tre lægemidler (9) (10) (11). Dette forklares med, at intervallet og variationen i dosis per patient potentielt kan være meget stor ved store operationer, og det derfor vil være mere retvisende at se, hvilken dosis patienterne reelt skulle bruge i studierne. For at finde en sammenlignelig procedure har ansøger anvendt knæalloplastik, da det er den operation der udføres hyppigst i de tre studier jf. tabel 7.

TABEL 7: ANDEL AF KNÆALLOPLASTIK UD AF ALLE STORE OPERATIONER PER STUDIE

Behandlingsregime	Andel af knæalloplastik af alle store operationer	Studie
Refixia	5 ud af 13	Escobar et al. 2017 (9)
Alprolix	5 ud af 14	Powell et al. 2015 (10)
Idelvion	8 ud af 13	Négrier et al. 2016 (11)

Den gennemsnitlige pre-operative dosis og post-operative dosis (0-14 dage) er udregnet på baggrund af den gennemsnitlige rapporterede påkrævede dosis per patient for at behandle knæalloplastikken. De gennemsnitlige pre- og post-operative doser er herefter anvendt i analysen som et estimat for, hvilken gennemsnitlig dosis der skal anvendes per lægemiddel til at behandle store operationer. Dosering for små og store operationer fremgår af tabel 8 og 9.

TABEL 8: ANTAL DOSER PER PATIENT FOR SMÅ OPERATIONER

Behandlingsregime	Dosering (IU/kg)	Yderligere dosis (IU/kg)	Total (IU/kg)	Vægt (kg)	Samlet dosis (IU)
Refixia	40	40	80	70,4	5.632
Alprolix	45	45	90	70,4	6.336
Idelvion	65	65	130	70,4	9.152

Kilde: SPC'er for Refixia, Alprolix og Idelvion. Antaget én yderligere dosis for hvert lægemiddel. For Alprolix og Idelvion er gennemsnittet udregnet baseret på intervallerne hhv. [30-60] og [50-80] (3) (7) (8)

TABEL 9: ANTAL DOSER (0-14 DAGE) PER PATIENT FOR STORE OPERATIONER (KNÆALLOPLASTIK)

Behandlingsregime	Gennemsnitlig pre-operativ dosis (IU/kg)	Gennemsnitlig post-operativ dosis (IU/kg)	Total (IU/kg)	Vægt (kg)	Samlet dosis (IU)
Refixia	81,8	221,7	303,5	70,4	21.368
Alprolix	114,5	571,4	685,9	70,4	48.286
Idelvion	94,3	298,2	392,5	70,4	27.632

Kilde: Escobar et al. 2017 for Refixia (9), Powell et al. 2015 for Alprolix (10), og Négrier et al. 2016 for Idelvion (11). Dosering er baseret på gennemsnittet af alle knæalloplastikker i de respektive studier.

Amgros' vurdering - dosering for små/moderate og store blødninger samt små operationer

Der foreligger ikke studier, der sammenligner den nødvendige gennemsnitlige dosis for alle tre lægemidler til at behandle små/moderate og store blødninger samt små operationer. Studiet for Refixia er det eneste studie, der rapporterer den gennemsnitlige dosis, hvor studiet for Alprolix rapporterer mediandosis, mens studiet for Idelvion slet ikke rapporterer dosis for disse tre typer events (4) (5) (6). Den gennemsnitlige dosis anvendt til at behandle små/moderate blødninger for patienter i 40 IU/kg profylaktisk med Refixia i Paradigm 2 studiet var 46,2 IU/kg. Den anvendte dosis for Refixia i hovedanalysen på 40 IU/kg kan dermed potentielt underestimere den reelle nødvendige dosis, men da den gennemsnitlige dosis til at behandle små/moderate blødninger for patienter i profylaktisk behandling ikke fremgår i studierne for Alprolix og Idelvion, er det ikke muligt at vide om samme tendens gør sig gældende for disse to lægemidler. Amgros vurderer derfor, at det er rimeligt at anvende doserne, som nævnes i lægemidlernes SPC'er som et alternativ til den reelle anvendte dosis i studierne.

Antallet af nødvendige doser for store blødninger og små operationer er også forbundet med en del usikkerhed, da SPC'erne ikke specificerer antallet af doser, men derimod anbefaler yderligere doser efter behov. Det er dog ikke muligt at estimere det præcise antal doser for lægemidlerne jf. ovenstående afsnit, hvorfor Amgros vurderer det er acceptabelt at anvende SPC'et og antage at antallet af doser er ens mellem de 3 lægemidler.

Der er dog usikkerhed forbundet med doseringen for Alprolix og Idelvion, hvor SPC'et redegør for et interval frem for en nøjagtig dosis. Amgros vurderer, at det er rimeligt at anvende gennemsnittet af intervallet, som udgangspunkt i hovedanalysen. Da dette er en væsentlig faktor i det samlede resultat bliver ændringer i disse estimater præsenteret i en følsomhedsanalyse.

Amgros mener dog, at den metodiske tilgang til at udregne sammenlignelig dosis ikke er korrekt. I SPC'et for Refixia fremgår den anbefalede dosis IU/kg for Refixia til on-demand-behandling, og ansøger har anvendt de anbefalede doser for hhv. små/moderate og store blødninger samt små operationer. For Alprolix og Idelvion fremgår imidlertid kun Faktor IX-niveauet (%) (IU/dL), som kræves ved disse hændelser. I de respektive SPC'er for Alprolix og Idelvion fremgår det, hvorledes man udregner den dosis der skal indgives for at opnå det krævede Faktor IX-niveau. For begge lægemidler er udregningen således (7) (8):

Påkrævet dosis (IU/kg) = ønsket faktor IX stigning (IU/dl) x {den reciprokke værdi af den observerede recovery (IU/kg per IU/dl)}

For Alprolix baseres udregningen på, at 1 IU/kg forventes i gennemsnit at øge niveauet af faktor IX med 1 IU/dl (1 % af normalen) for patienter 12 år og derover. Dette betyder, at der for Alprolix er en 1:1 sammenhæng mellem dosen IU/kg og stigningen i faktor IX (IU/dl). Dermed betyder det ikke noget for de estimer, som ansøger har anvendt. Ansøger har dog for Alprolix anvendt intervallet 30-60 IU/dL for små/moderate blødninger. Dette bør jf. SPC'et hedde 20-60 IU/dL (7).

For Idelvion baseres udregningen på, at 1 IU/kg forventes i gennemsnit at øge niveauet af faktor IX med 1,3 IU/dl (1,3 % af normalen) for patienter 12 år og derover. Dette betyder, at dosen for Idelvion udregnes ved at multiplicere den ønskede faktor IX stigning (IU/dl) med 0,77 (den reciprokke værdi af 1,3 %). Dermed er estimerne for den påkrævede dosis for Idelvion til små/moderate og store blødninger samt små operationer overestimerede i ansøgers hovedanalyse (8).

Amgros accepterer den valgte tilgang, men har justeret de anvendte estimer for dosering.

Amgros' vurdering – dosering for store operationer

Da variationen i doser for store operationer potentielt kan være meget stor, mener Amgros det er relevant, at anvende faktiske doser fra de kliniske studier som et estimat for den forventede dosis ved sådan en hændelse i en dansk kontekst. Amgros mener dog ikke, at doserne fra studierne er direkte sammenlignelige, og er betænkelige ved den valgte tilgang. Ansøger har ikke udført en relevant indirekte analyse mellem de tre lægemidler, korrigeret for kovariater ved baseline og confounders. De tre studier varierer i deres inklusionskriterier både i forhold til patientalder og tidligere behandling med FIX-produkter. Desuden varierer studierne protokoller i forhold til doserne. Studiet for Refixia specificerer f.eks., at alle patienter modtager én dosis på 80 IU/kg præ-operativt med post-operative faste doser på 40 IU/kg, mens de andre studiers protokoller ikke er så stringente i deres dosering præ-operativt, men blot foreskriver doseringsintervaller. For Idelvion var den målsatte FIX-aktivitet præ-operativt 80-100 IU/dl, hvilket ligger i den høje ende af intervallet på 60-100 IU/dl i SPC'et. Dosering post-operativt er ligeledes ikke så stringent i protokollerne for Alprolix og Idelvion, hvor protokollerne i langt højere grad tillader at doseringen foretages på linje med lokale standarder.

Amgros mener derfor det er svært at konkludere ud fra studierne om forskellen i doser kan tilskrives lægemidlernes effektivitet eller i derimod forskellen covariater ved baseline og confounders. Det kunne potentielt tyde på, at forskellen i protokollerne har betydning for den anvendte dosis i studierne, da den præ-operative dosis for Refixia var meget tæt på den foreskrevne faste dosis i protokollen (81,8 IU/kg vs. 80 IU/kg). 80 IU/kg er den samme faste dosis, som anbefales i SPC'et for Refixia. I de to andre studier med de mindre stringente protokoller var forskellen mellem den gennemsnitlige præ-operative dosis i studiet og dosen, som foreskrives i SPC'et noget større. For Alprolix var dosen 114,5 IU/kg, hvilket er ca. 30 % højere end gennemsnittet af intervallet som SPC'et foreskriver og ca. 15 % højere end den maksimale dosis som SPC'et foreskriver. For Idelvion var dosen 94,3 IU/dl, hvilket er ca. 50 % højere end gennemsnittet af intervallet, som SPC'et foreskriver, og ca. 20 % højere end den maksimale dosis som SPC'et foreskriver.

Amgros anerkender, at det er væsentligt at inkludere omkostningerne til on-demand-behandling af store operationer. Imidlertid vurderes den valgte tilgang meget begrænset til at estimere forskelle i ressourceforbrug mellem de tre lægemidler. Amgros præsenterer derfor de samlede omkostninger med og uden omkostningerne til store operationer.

Årlig incidens af blødninger og operationer

ABRs små/moderate og store blødninger

Ansøger har for små/moderate og store blødninger anvendt ABRs fra Alprolix-studiet, da det er det eneste af de tre studier, der inddeler ABR særskilt for spontane blødninger, henholdsvis traumatiske blødninger og blødninger i led (5). Ansøger antager, at traumatiske blødninger dækker over små/moderate blødninger og blødninger i led dækker over store blødninger. ABR for Alprolix-studiet fremgår af tabel 8.

TABEL 8: ÅRLIGE BLØDNINGSRATER PER PATIENT FRA DE KLINISKE STUDIER FOR REFIXIA, ALPROLIX OG IDELVION

	Refixia	Alprolix	Idelvion	Gennemsnit
ABRs Total (minor)		2		2
ABRs Joints (major)		1		1

Kilde: Collins et al. 2014 for Refixia (4), Powell et al. 2013 for Alprolix (5), og Santagostino et al. 2016 for Idelvion (6).

Årlige rater for små og store operationer

Til estimering af årlige rater for små og store operationer har ansøger anvendt fase III-studierne for hhv. Refixia, Alprolix og Idelvion (4) (5) (6) (9) (10) (11). Fælles for de kirurgiske studier er, at de inkluderede patienter i forvejen var inkluderet i de respektive fase IIIa-programmer, og i tilfælde hvor en patient havde behov for en operation, ville patienten automatisk blive inkluderet i det specifikke kirurgiske forsøg. Derudfra har ansøger estimeret andelen af patienter, som havde behov for en operation ud af den totale population inkluderet i de respektive fase IIIa studier. På den baggrund er den årlige rate for både små og store operationer estimeret (tabel 9 og tabel 10).

TABEL 9: SMÅ OPERATIONER RAPPORTERET I DE PERIOPERATIVE KIRURGISKE STUDIER

Behandlingsregime	Patienter inkluderet i fase IIIa studiet/PPX studiet*	Patienter der gennemgår operation	Gennemsnitlige årlige hændelser per patient i de pivotale studier	Kilde
Refixia	74	#N/A	0,10	Collins et al. 2014 (4), Escobar et al. 2017 (9)
Alprolix	123	15		Powell et al. 2015 (10)
Idelvion	63	5		Santagostino et al. 2016 (6)

#N/A: Ikke tilgængelig/målt, * For Alprolix blev hele studieprogrammet på 123 patienter anvendt, som nævnt i Powell et al. 2015 (10), hvorimod for Refixia og Idelvion var antallet af deltagere baseret på antallet af patienter inkluderet i de pivotale PPx studier (9) (11).

TABEL 10: STORE OPERATIONER RAPPORTERET I DE PERIOPERATIVE KIRURGISKE STUDIER

Behandlingsregime	Patienter inkluderet i fase IIIa studiet/PPX studiet*	Patienter der gennemgår operation	Gennemsnitlige årlige hændelser per patient i de pivotale studier	Kilde
Refixia	74	13	0,18	Collins et al. 2014 (4), Escobar et al. 2017 (9)
Alprolix	123	14		Powell et al. 2015 (10)
Idelvion	63	13		Santagostino et al. 2016 (6)

* For Alprolix blev hele studieprogrammet på 123 patienter anvendt, som nævnt i Powell et al. 2015 (10), hvorimod for Refixia og Idelvion var antallet af deltagere baseret på antallet af patienter inkluderet i de pivotale PPx studier (9) (11).

Amgros' vurdering – årlig incidens af blødninger og operationer

I mangel på anden data vurderer Amgros, at valget om at anvende Alprolix-studiet som udgangspunkt for estimerede blødningsrater for de tre lægemidler er rimeligt. Der er naturligvis usikkerhed forbundet med denne tilgang, da frekvensen af blødninger potentielt kan variere mellem studierne, og den samlede frekvens kunne potentielt være højere eller lavere. Da samme frekvens er valgt for de tre lægemidler vurderer Amgros dog, at tilgangen er acceptabel.

Patienterne i de tre perioperative kirurgiske studier modtager i forvejen profylaktisk behandling med langtidsvirkende FIX-produkter. Dermed er det rimeligt at antage, at frekvensen af operationerne er nogenlunde repræsentative for det forventede antal af operationer for patienter i profylaktisk behandling i en dansk kontekst.

Valget om at antage den samme frekvens af operationer for alle tre lægemidler vurderes ligeledes som acceptabel, da denne tilgang reducerer sandsynligheden for, at kovariater ved baseline i de respektive fase III-forsøg påvirker det samlede antal operationer. Ansøger har dog ikke vægtet antallet af operationer med antallet af patienter i de respektive studier, hvilket potentielt kunne have betydning, når et af studierne inkluderer væsentligt flere patienter end de andre to. Dette har imidlertid lille betydning for det samlede resultat af omkostningsanalysen.

Amgros accepterer den valgte tilgang, men tilretter frekvenserne, således at de er vægtede.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet diverse følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale forudsætninger. Da usikkerheden i analysen primært omhandler doseringen samt frekvensen af events, så har ansøger ind-delt analyserne i ændring hhv. i dosering og årlige blødnings-og operationsrater.

2.2.1 Antagelser om dosering for profylaksebehandling, ABRs og operationer

Profylakse: Disse følsomhedsanalyser belyser betydningen af ændringer i de doser, som Medicinrådet definerede i protokollen for profylaktisk behandling.

TABEL 11: FØLSOMHED FOR ÆNDRING I PROFYLAKTISK DOSIS FOR ALPROLIX OG IDELVION

Analyse	Ændring - beskrivelse	Ændring - værdi
1	Gennemsnitlig dosis for Idelvion anvendt baseret på SPC'et	Idelvion: 42,4 IU/kg
2	Median dosis fra Idelvion-studiet for studiearmen i profylaktisk behandling én gang ugentlig anvendt (Idelvion: 40,3 IU/kg
3	Gennemsnitlig dosis for Alprolix og Idelvion inklusiv 10-14-dags intervaller fra fase III-studierne	Alprolix: 60,0 IU/kg Idelvion: 39,4 IU/kg
4	Ugentlig gennemsnitlig dosis for Alprolix og Idelvion fra RADS 10-dags-vurdering	Alprolix: 70,0 IU/kg Idelvion: 52,5 IU/kg
5	Øvre grænse for anbefalet dosis af Idelvion én gang ugentligt fra SPC'et	Idelvion: 50,0 IU/kg

Blødninger og operationer: Disse følsomhedsanalyser belyser betydningen af ændringer i estimaterne anvendt i hovedanalysen for dosering ved blødninger og operationer.

TABEL 12: FØLSOMHED FOR ÆNDRING I DOSIS FOR ABR OG OPERATIONER

Analyse	Ændring - beskrivelse	Ændring - værdi
6	ABRs og små operationer: Laveste dosis fra SPC'erne anvendt	Alprolix: 30 IU/kg for små blødninger, 60 IU/kg for store blødninger & 30 IU/kg for små operationer Idelvion: 30 IU/kg for små blødninger, 60 IU/kg for store blødninger & 50 IU/kg for små operationer
7	ABRs og små operationer: Højeste dosis fra SPC'erne anvendt	Alprolix: 60 IU/kg for små blødninger, 100 IU/kg for store blødninger & 60 IU/kg for små operationer Idelvion: 60 IU/kg for små blødninger, 100 IU/kg for store blødninger & 80 IU/kg for små operationer
8	Øget dosis til store operationer	Dosis øget for alle lægemidler med 50 %
9	Reduceret dosis til store operationer	Dosis reduceret for alle lægemidler med 50 %
10	Øget dosis til alle blødninger og operationer	Dosis øget for alle lægemidler med 50 %
11	Reduceret dosis til alle blødninger og operationer	Dosis reduceret for alle lægemidler med 50 %

2.2.2 Antagelser om årlige blødning- og operationsrater

Ansøger har undersøgt betydningen af ændring i estimaterne for årlige blødningsrater og operationer.

TABEL 13: FØLSOMHED FOR ÆNDRING I BLØDNINGSRATER OG OPERATIONS-RATER

Analyse	Ændring - beskrivelse	Ændring - værdi
12	Kun anvende ABRs fra hæmofili B-patienter med svær hæmofili	Ikke oplyst
13	1. og 3. kvartil for patienter med svær hæmofili	Ikke oplyst
14	ABRs fra et Europæisk real world evidence studie (12)	Ikke oplyst
15	Anvende årlige store blødninger fra et dansk/ hollandsk studie i hæmofili A og B patienter på profylaktisk behandling (13)	Ikke oplyst
16	Øget frekvens af ABR i forhold til hovedanalysen	Frekvens øget med 50 %
17	Reduceret frekvens af ABR i forhold til hovedanalysen	Frekvens reduceret med 50 %
18	Øget frekvens af operationer i forhold til hovedanalysen	Frekvens øget med 50 %
19	Reduceret frekvens af operationer i forhold til hovedanalysen	Frekvens reduceret med 50 %

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Dosering for profylakse: Ansøger argumenterer for, at der er usikkerhed forbundet med doseringen af den profylaktiske behandling for Alprolix og Idelvion, fordi deres SPC'er angiver et interval frem for en eksakt dosis. Amgros mener dog ikke, at det er et validt argument i denne analyse, da Medicinrådet har defineret, at det er de valgte doser i protokollen, der udgør sammenligningsgrundlaget for vurderingen af den kliniske merværdi. Fagudvalget specificerer specifikt, at udgangspunktet for sammenligningen mellem de tre lægemidler er den lavest anbefalede ugentlige dosis i SPC'et. Det samme gælder frekvensen af doseringen af Alprolix og Idelvion, hvor det specificeres, at det udelukkende er data fra den ugentlige dosering, som indgår i Medicinrådets vurdering. Derfor vil ændringer i doseringen for profylaktisk behandling ikke være relevante til at belyse usikkerheden af resultatet.

Følsomhedsanalyse nr. 2 anvender desuden mediansdosis for Idelvion, hvilket ikke kan anvendes som et estimat for gennemsnitsomkostninger.

Amgros mener derfor ikke det er relevant at inkludere ændringer i doseringen for profylaktisk behandling i følsomhedsanalyse.

Dosering for blødninger og operationer: Amgros mener, at det er relevant at undersøge følsomheden af de valgte estimater for doseringen til blødninger og operationer, da estimaterne er belagt med stor usikkerhed. De valgte analyser er relevante, om end en reducere/øgning på 50 % må betragtes som relativt betydelige ændringer i doseringen.

Årlige blødnings- og operationsrater: Amgros mener det er relevant at undersøge følsomheden af de valgte estimater for blødnings- og operationsrater. Ansøger har imidlertid udelukkende præsenteret resultatet af analyserne 12-15, og hverken præsenteret udregningerne bag analyserne eller den valgte ændring i estimaterne. Amgros har efterspurgt disse estimater, men har ikke modtaget dem. Derfor er det ikke muligt for Amgros at vurdere, hvorvidt resultaterne er korrekte.

Amgros accepterer følsomhedsanalyserne for dosering af blødninger og operationer (6-11), men korrigerer det estimerede dosisinterval for Alprolix og Idelvion jf. tidligere afsnit "Amgros' vurdering - dosering for små/moderate og store blødninger samt små operationer". Amgros accepterer desuden følsomhedsanalyse nr. 16-19. Det er udelukkende resultaterne af disse analyser, som vil blive præsenteret i denne rapport.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

- Tidshorizonten er 12 måneder.
- Det antages at ugentlig profylaktisk dosis er 40 UI/kg for Refixia, 50 UI/kg for Alprolix og 35 UI/kg for Idelvion.
- Det antages at den gennemsnitlige patientvægt er 70,4 kg.
- Doser for små/moderate blødninger, store blødninger samt små operationer er lig de gennemsnitlige anbefalede doser i SPC'erne.
- Dosis for store operationer er estimeret ud fra 3 særskilte kirurgiske studier.
- Frekvensen af årlige blødninger og operationer antages at være ens mellem de tre lægemidler.
- Forskellen i omkostningerne mellem de tre behandlingsarme er udelukkende lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling og on-demand behandling ved blødninger og operationer.

Ansøgers hovedanalyse resulterer i meromkostninger per patient per år på 311.784 DKK for Refixia sammenlignet med Alprolix og 255.549 DKK for Refixia sammenlignet med Idelvion for profylaktisk behandling samt on-demand af blødninger og operationer.

Resultaterne fra Ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analysen er AIP.

TABEL 14: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

	Refixia	Alprolix	Inkrementel omkostning
Profylaktisk behandling	2.378.147	2.064.744	313.403
Små/moderate blødninger	91.222	63.360	19.942
Store blødninger	150.516	139.392	11.124
Små operationer	9.182	7.665	2.007
Store operationer	60.910	89.840	-34.692
Total inkl. store operationer	2.689.977	2.378.193	311.784

TABEL 15: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

	Refixia	Idelvion	Inkrementel omkostning
Profylaktisk behandling	2.378.147	2.044.390	333.757
Små/moderate blødninger	91.222	100.825	-9.603
Store blødninger	150.516	197.168	-46.653
Små operationer	9.182	14.659	-5.477
Store operationer	60.910	77.386	-16.475
Total	2.689.977	2.434.428	255.549

3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

I det følgende præsenteres resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser. Resultaterne præsenteres udelukkende for de analyser, som Amgros har vurderet relevante jf. "Amgros' vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser".

TABEL 16: ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER, REFIXIA VS. ALPROLIX

Følsomhedsanalyser			+/- Omkostninger
Ansøgers grundscenario – Refixia vs. Alprolix			311.784
Dosisjustering	Blødninger og små operationer	Laveste dosis fra SPC'erne	395.121
	Blødninger og små operationer	Højeste dosis fra SPC'erne	221.575
	Store operationer	Dosis +50 %	288.635
	Store operationer	Dosis -50 %	328.062
	Alle blødninger og operationer	Dosis +50 %	315.794
	Alle blødninger og operationer	Dosis -50 %	300.902
Årlige rater	ABR	+50 %	334.623
	ABR	-50 %	282.074
	Operationer	+50 %	289.520
	Operationer	-50 %	327.176

TABEL 17: ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER, REFIXIA VS. IDELVION

Følsomhedsanalyser			+/- Omkostninger
Ansøgers grundscenario – Refixia vs. Idelvion			311.784
Dosisjustering	Blødninger og små operationer	Laveste dosis fra SPC'erne	327.178
	Blødninger og små operationer	Højeste dosis fra SPC'erne	81.700
	Store operationer	Dosis +50 %	190.959
	Store operationer	Dosis -50 %	217.919
	Alle blødninger og operationer	Dosis +50 %	151.789
	Alle blødninger og operationer	Dosis -50 %	257.089
Årlige rater	ABR	+50 %	167.378
	ABR	-50 %	241.501
	Operationer	+50 %	188.851
	Operationer	-50 %	220.027

3.2 Amgro's hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgro's hovedanalyse

Amgro har udarbejdet en analyse med udgangspunkt i den indsendte model, men har ændret følgende forudsætninger:

- Dosis for Alprolix for små/moderate blødninger er ændret til intervallet 20-60 IU/dL i stedet for 30-60 IU/dL.
- Dosis for Idelvion er korrigeret så det stemmer overens med SPC'et jf. "Amgro's vurdering - dosering for små/moderate og store blødninger samt små operationer".
- Frekvenser fra operationer er korrigeret til vægtede frekvenser på tværs af studierne.

Amgro's analyse resulterer i meromkostninger per patient per år på 321.932 DKK for Refixia sammenlignet med Alprolix og 327.524 DKK for Refixia sammenlignet med Idelvion for profylaktisk behandling samt on-demand af blødninger og operationer. Hvis omkostninger til store operationer udelades, er Refixia forbundet med meromkostninger på 354.533 DKK sammenlignet med Alprolix og 343.006 DKK sammenlignet med Idelvion.

Overordnet er meromkostningerne for Refixia sammenlignet med de to komparatorer drevet af den profylaktiske behandling, og inklusionen af omkostningerne ved on-demand-behandling ændrer ikke betydeligt ved det samlede resultat.

For store operationer ser Refixia dog ud til at være forbundet med relativt store besparelser i forhold til både Alprolix og Idelvion. Estimerne for store operationer er, som tidligere nævnt, forbundet med stor usikkerhed, hvorfor resultaterne også præsenteres med og uden disse estimer. Samtidig virker det ikke plausibelt, at Refixia er forbundet med meromkostninger sammenlignet med Alprolix for alle hændelser på nær for store operationer. Derfor bør omkostningsestimerne for især store operationer tolkes med forsigtighed.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemedelpriserne som er anvendt i analysen er AIP.

TABEL 18: RESULTAT AF AMGROS' HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

	Refixia	Alprolix	Inkrementel omkostning
Profylaktisk behandling	2.378.147	2.064.744	313.403
Små/moderate blødninger	91.222	63.360	27.862
Store blødninger	150.516	139.392	11.124
Små operationer	9.809	7.665	2.144
Store operationer	57.239	89.840	-32.601
Total ekskl. store operationer	2.629.693	2.275.161	354.533
Total inkl. store operationer	2.686.932	2.365.000	321.932

TABEL 19: RESULTAT AF AMGROS' HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

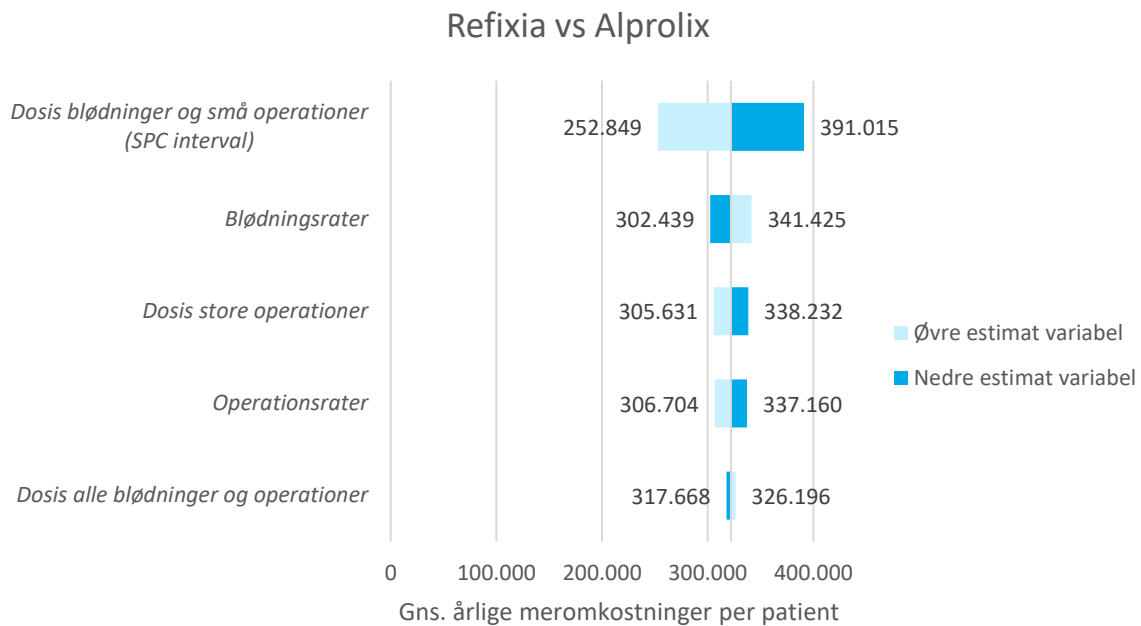
	Refixia	Idelvion	Inkrementel omkostning
Profylaktisk behandling	2.378.147	2.044.390	333.757
Små/moderate blødninger	91.222	78.419	12.802
Store blødninger	150.516	151.820	-1.304
Små operationer	9.809	12.058	-2.249
Store operationer	57.239	72.721	-15.482
Total ekskl. store operationer	2.629.693	2.286.687	343.006
Total inkl. store operationer	2.686.932	2.359.408	327.524

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

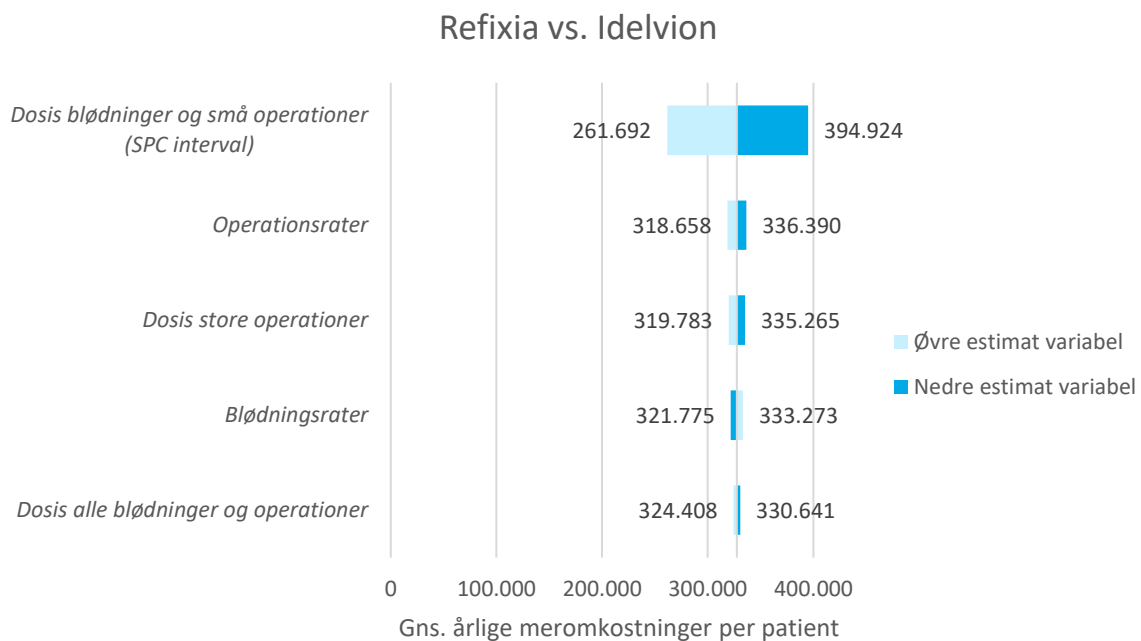
Amgros har anvendt Ansøgers følsomhedsanalyser, men korrigeret estimaterne jf. afsnit 3.2.1.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyser præsenteres i det følgende. Amgros præsenterer resultaterne af følsomhedsanalyserne i et tornado-diagram, hvor følsomhedsanalyserne er rangeret efter hvilke parametre der påvirker resultatet i højest grad.

FIGUR 1: AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER FOR REFIXIA SAMMENLIGNET MED ALPROLIX



FIGUR 2: AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER FOR REFIXIA SAMMENLIGNET MED IDELVION



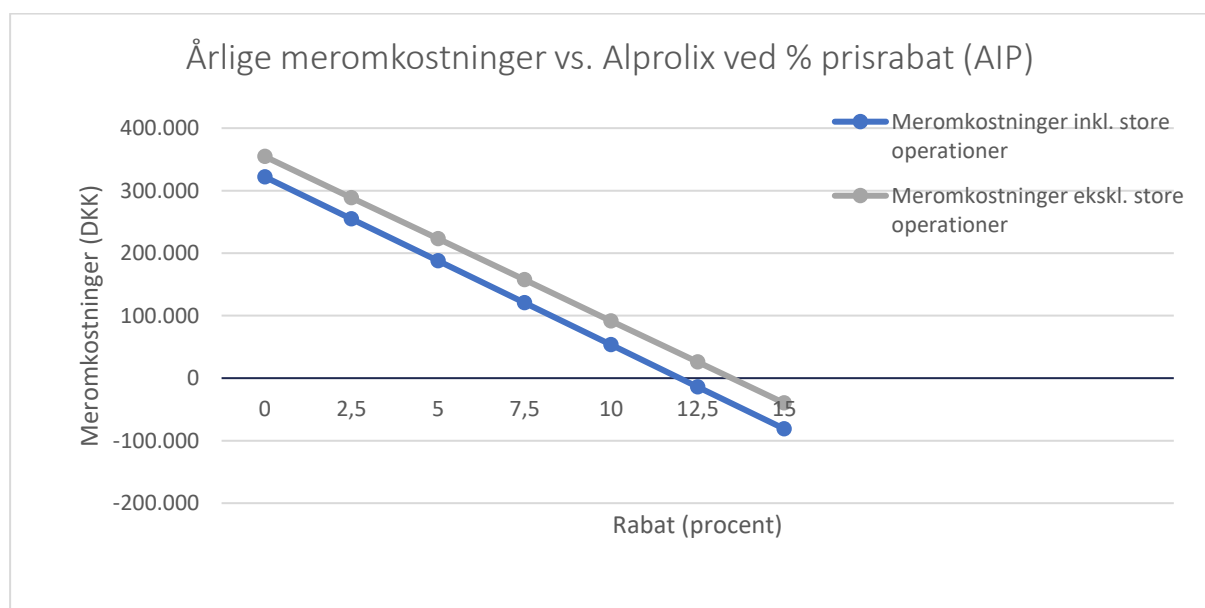
Som det ses af ovenstående følsomhedsanalyser er det ændringen til hhv. den øvre og nedre grænse for doseringen nævnt i SPC'erne for blødninger og små operationer, der har størst betydning for resultatet. Ved brug af den øvre grænse af doseringen for Alprolix og Idelvion er meromkostningerne for Refixia per patient per år hhv. 252.859 DKK og 261.692 DKK. Ved brug af den nedre grænse af doseringen for Alprolix og Idelvion er meromkostningerne for Refixia per patient per år hhv. 391.015 DKK og 394.924 DKK. Dette illustrerer, at de estimerede meromkostninger for Refixia i hovedanalysen potentielt kan reduceres eller forøges sammenlignet med Alprolix og Idelvion alt afhængig af hvilken dosis fra SPC'et man vælger at anvende til on-demand behandling af blødninger og små operationer.

Følsomhedsanalyserne illustrerer samtidig, at resultatet ikke er særligt sensitivt over for ændringer i variablerne for on-demand behandling. Selv ved den højeste godkendte dosis i SPC'erne for Alprolix og Idelvion er Refixia stadig forbundet med meromkostninger per patient per år på over 250.000 DKK sammenlignet med hhv. Alprolix og Idelvion.

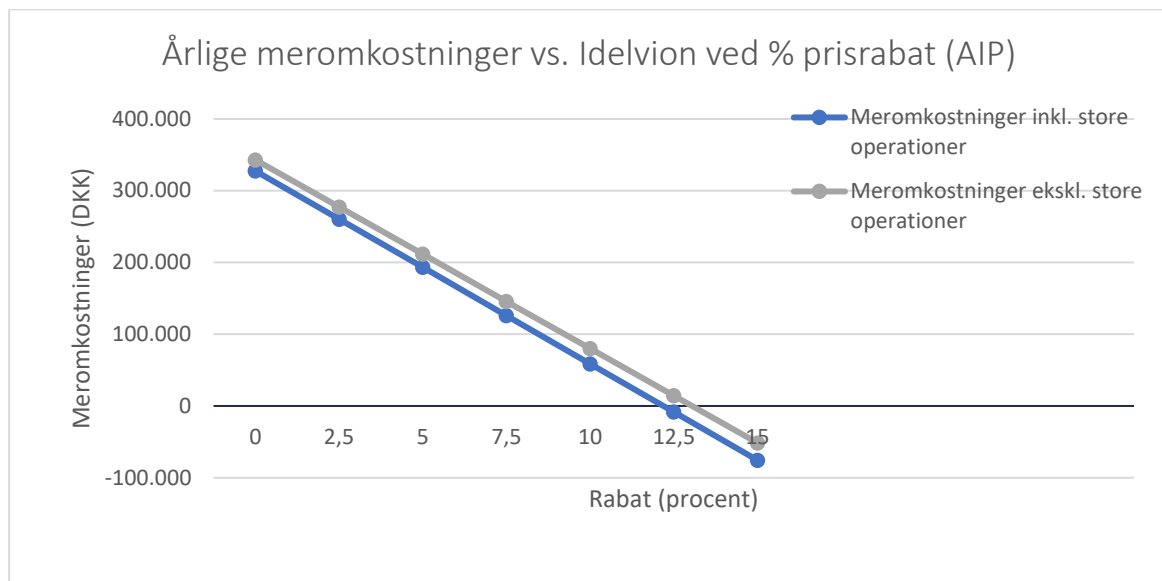
3.2.3 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Refixia har på meromkostningerne har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer. Analysen tager udgangspunkt i de lægemiddelomkostninger, som er afrapporteret i afsnittet om lægemiddelomkostninger og ressourceforbrug. Lægemiddelomkostningerne for Refixia reduceres gradvist indtil produktet leveres helt gratis af firmaet.

FIGUR 3: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT (AIP)



FIGUR 4: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT (AIP)



3.2.4 Usikkerhed af resultaterne

Medicinerådet har defineret den sammenlignede dosis for profylaktisk behandling med de tre sammenlignede lægemidler. Usikkerheden af meromkostningerne for behandling med Refixia knytter sig derfor primært til doseringen for on-demand behandling. Estimerne er forbundet med meget stor usikkerhed. Følsomhedsanalyserne illustrerede dog, at variation i estimerne havde mindre betydning for det samlede resultat.

Da alle tre lægemidlerne er doseret efter patienternes vægt er der også usikkerhed forbundet med denne parameter jf. tidligere afsnit. En reduktion/øgning på 5 kg i patientvægten reducerer/øger meromkostningerne med ca. 25.000 kr. per år for Refixia sammenlignet med de to komparatorer. Det virker ikke plausibelt at gennemsnitsvægten i Danmark er uden for dette interval, hvorfor en ændring i denne parameter har mindre lille betydning for resultatet.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne under antagelsen, at det samlede antal patienter til profylaktisk behandling (PTP) er 22 patienter. De 22 patienter antages at modtage behandling med enten Benefix (nonacog alfa) (PTP/PUP), Alprolix eller Idelvion. Ansøger har estimeret antallet af patienter ud fra RADS baggrundsnotat for behandling af hæmofili fra 2016 (version 1.2). Baggrundsnotatet estimerer, at der er 29 hæmofili B-patienter i profylaktisk behandling i Danmark. Ansøger antager, at 7 af patienterne er <12 år. Fordelingen af patienter er estimeret på baggrund af salgstal fra Global IMS. Af disse tal fremgår en markedsandel juli 2017 på 85,6 % for Benefix, 12,1 % for Idelvion og 2,3 % for Alprolix. Benefix havde til og med august 2016 100 % markedsandel, og Idelvion og Alprolix har altså sammenlagt vundet en markedsandel på 14,4 % (salgstal) fra september 2016 til juli 2017.

Ansøger antager, baseret på ovenstående estimater, at 100 % af de 22 patienter vil modtage langtidsvirkende FIX-lægemidler år 1 i analysen. Ved en anbefaling som standardbehandling antages det, at 10 patienter vil modtage Refixia år 1. Uden anbefaling antages det, at 0 patienter vil modtage Refixia, og de 22 patienter fordeles mellem Alprolix og Idelvion. Ansøgers estimater præsenteres i tabel 20.

TABEL 20: ANTAL PATIENTER ÅR 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
	År 1		År 1
Refixia	10	Refixia	0
Alprolix	4	Alprolix	5
Idelvion	8	Idelvion	17
Total	22	Total	22

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Valget om at tage udgangspunkt patientantallet estimeret af RADS er acceptabel, da dette estimat også bliver anvendt i protokollen. Amgros har desuden analyseret egne salgstal og salgstal fra DLI for Benefix seneste 12 måneder op til konkurrence fra Idelvion, og denne omsætning stemmer overens med ca. 29 patienter med antagelse af en ugentlig dose på 80 IU/kg og en gennemsnitlig patientvægt på 70,4 kg. Antagelsen om, at 7 af patienterne er <12 år virker plausibel. Dermed virker det rimeligt at antage, at 22 patienter er i profylaktisk behandling.

De 29 (22) patienter som er estimeret af RADS dækker over alle hæmofili-B-patienter i profylaktisk behandling, hvilket vil sige både PUP og PTP. Amgros mener som udgangspunkt ikke det virker plausibelt, at alle disse patienter er skiftet til PTP år 1. Amgros har analyseret egne salgstal for hhv. Idelvion og Alprolix siden de er blevet introduceret på det danske marked. Benefix har udgjort ca. 70 % af omsætningen af de tre lægemidler i perioden juni-september, men Alprolix og Idelvion har udgjort de sidste 30 %. Det virker dermed ikke plausibelt, at 100 % af patienterne (22 ud af 29) er skiftet til Alprolix og Idelvion ved starten af år 1 i analysen (midt december 2017).

Nuværende lægemiddelrekommandation på området foreskriver, at Alprolix skal anvendes til minimum 75 % af PTP populationen. Derfor vurderer Amgros ikke det er realistisk, at antage at 17 ud af de 22 patienter (77 %) vil modtage Idelvion, hvis Refixia ikke anbefales som standardbehandling.

For at adresserede ovenstående usikkerhed præsenterer Amgros budgetkonsekvenserne ved forskellige optagsrater over tid for lægemiddelfordelingen blandt de 22 patienter.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet direkte lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling samt on-demand-behandling i budgetkonsekvensanalysen.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP (ekskl. moms).

TABEL 21: ANSØGERS BUDGETKONSEKVENSER MED ANBEFALING OG UDEN ANBEFALING (AIP)

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
	År 1		År 1
Refixia	26.899.772	Refixia	0
Alprolix	9.512.773	Alprolix	11.890.967
Idelvion	19.475.427	Idelvion	41.385.283
Total	55.887.972	Total	53.276.250

TABEL 22: ANSØGERS TOTALE BUDGETKONSEKVENSER VED REFIXIA SOM STANDARDBEHANDLING (AIP)

Budgetkonsekvenser	
	År 1
Anbefales	55.887.972
Anbefales ikke	53.276.250
Total	2.611.723

4.2 Amgros' estimater

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Budgetkonsekvenser for Benefix er inkluderet, da den er en del af det nuværende lægemiddelmix. Der antages en ugentlig dosis per patient på 5632 IU. Det antages at de årlige omkostninger til on-demand er lig gennemsnittet af de tre andre lægemidlers omkostninger til on-demand (308.000 DKK per år).
- Grundet den store usikkerhed omkring optagsrater for Refixia, Alprolix og Idelvion i forhold til Benefix har Amgros ekstrapoleret tidshorisonten ud til 3 år, med stigende optagsrate per år for de tre lægemidler (Refixia, Alprolix og Idelvion). Dette tydeliggør budgetkonsekvenserne ved forskellige optagsrater op til 100 % optag ved en anbefaling som standardbehandling.
- Estimerterne for omkostningerne er korrigeret jf. omkostningsanalysen.
- Ud over patienterne der får behandling med Benefix og Refixia, antages det at ca. 75 % af de resterende patienter får behandling med Alprolix, så det ligner lægemiddelrekommandationen i højere grad

4.2.1 Patientpopulation og markedsandel

Amgros' estimerede patientantal fordelt over de fire lægemidler præsenteres herunder.

TABEL 23: AMGROS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER ÅR 1, 2 OG 3

Anbefales som standardbehandling			Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3		År 1	År 2	År 3
Refixia	6	8	10	Refixia	0	0	0
Alprolix	4	6	8	Alprolix	8	12	16
Idelvion	2	3	4	Idelvion	4	5	6
Benefix	10	5	0	Benefix	10	5	0
Total	22	22	22	Total	22	22	22

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

TABEL 24: AMGROS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENNS MED ANBEFALING OG UDEN ANBEFALING (AIP)

Anbefales som standardbehandling			Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3		År 1	År 2	År 3
Refixia	16.121.593	21.495.458	26.869.322	Refixia	0	0	0
Alprolix	9.460.001	14.190.001	18.920.002	Alprolix	18.920.002	28.380.003	37.840.004
Idelvion	4.718.816	7.078.224	9.437.633	Idelvion	9.437.633	11.797.041	14.156.449
Benefix	18.281.663	9.140.831	0	Benefix	18.281.663	9.140.831	0
Total	48.582.074	51.904.515	55.226.957	Total	46.639.297	49.317.875	51.996.453

TABEL 25: AMGROS' ESTIMAT AF TOTALE BUDGETKONSEKVENNS VED REFIXIA SOM STANDARDBEHANDLING (AIP)

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	48.582.074	51.904.515	55.226.957
Anbefales ikke	46.639.297	49.317.875	51.996.453
Total	1.942.776	2.586.640	3.230.504

Disse beregninger giver budgetkonsekvenser på ca. 2,6 millioner per år fordelt over de 3 år. Dette stemmer fint overens med resultatet i ansøgers analyse på trods af de ændrede forudsætninger. De begrænsede budgetkonsekvenser skyldes at det er relativt få patienter der modtager behandlingen.

En svaghed ved analysen er, at årlig incidens ikke er indregnet i analysen. Dette betyder dog meget lidt for den samlede konklusion.

5 DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Amgros indkøber reelt både Alprolix og Idelvion til en lavere pris end AIP. Analysens resultater afspejler derfor ikke de reelle meromkostninger, der er forbundet med behandling af Refixia sammenlignet med Alprolix og Idelvion.

Behandling med Refixia er forbundet med meromkostninger i forhold til både Alprolix og Idelvion.

Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til profylaktisk behandling, mens lægemiddelomkostningerne til on-demand-behandling, med de indlagte antagelser, har mindre betydning for resultatet.

Analysen af meromkostninger sker over et etårigt tidsperspektiv. Profylaktisk behandling er som udgangspunkt livslang, og patienterne vil modtage et givent lægemiddel indtil behandlingsophør pga. f.eks. bivirkninger, manglende effekt, død eller skift til et andet lægemiddel. Meromkostningerne beskrevet i analysen bør derfor betragtes som årlige meromkostninger forbundet med behandlingen.

Refixia er i produktresuméet godkendt som en fast ugentlig dosis på 40 IU/kg, Alprolix er godkendt med dosis på 50 IU/kg eller 100 IU/kg hver 10. dag, og Idelvion er godkendt med dosis på 35-50 IU/kg ugentlig eller 75 IU/kg hver 10. eller 14. dag. I denne analyse er lavest godkendte dosis valgt som sammenligningsgrundlag for alle tre lægemidler, da det er vurderet at disse doser afspejler dansk klinisk praksis. Imidlertid kan omkostningerne for Alprolix og Idelvion, givet spredningen i godkendt dosis, potentielt være højere end estimeret i analysen, hvis andre behandlingsstrategier vælges. Hvis Alprolix vælges som behandling hver 10. dag, vil de årlige omkostninger til behandlingen overstige omkostningerne estimeret i denne analyse. For Idelvion vil de årlige behandlingsomkostninger stige, hvis en højere dosis, eller behandling hver 10. eller 14. vælges. Disse scenarier vil reducere de årlige meromkostninger for Refixia, som er estimeret i denne analyse.

REFERENCER

1. **Peyvandi F, Garagiola I, Young.** The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet.* 2016, pp. 388:187-97.
2. **(RADS), Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin.** *Baggrundsnotat for behandling af hæmofili (version 1.2).* København : Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, 2016. p. 58.
3. **EMA, European Medicines Agency.** *Summary of Product Characteristics, Refixia (nonacog beta pegol).* s.l. : European Medicines Agency, 2017. p. 1.
4. **Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner B, et al.** Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood.* Dec 18, 2014, pp. 124(26): 3880–6.
5. **Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al.** Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2013, pp. 369(24):2313-23.
6. **Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petesich B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al.** Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood.* 2016, pp. 27(14):1761-9.
7. **EMA, European Medicines Agency.** *Summary of Product Characteristics, Alprolix (eftrenonacog alfa).* s.l. : European Medicines Agency, 2016. p. 1.
8. —. *Summary of Product Characteristics, Idelvion (albutrepenonacog alfa).* s.l. : European Medicines Agency, 2016.
9. **Escobar M. A, Tehranchi R, Karim F. A, Caliskan U, Chowdary P et al.** Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia.* 2017, pp. 23, 67-76.
10. **Powell JS., Apte S., Chambost S. et al.** Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *BJH.* 2015, pp. 168, 124-134.
11. **Négrier C., Karim FA, Lepatan LM et al.** Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia.* 2016, pp. 22, 259-266.
12. **Khachatryan A, Booth J et al.** An Assessment of Annualized Bleeding Rates and Quality of Life Among Severe Haemophilia A and B Individuals in Europe, WFH World Congress. Orlando, USA : s.n., July 24-28, 2016.
13. **al., Dijk et.** Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *British Journal of Haematology.* 2005, pp. 130, 107–112.

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B

Handelsnavn	Refixia
Generisk navn	Nonacog beta pegol
Firma	Novo Nordisk Scandinavia AB
ATC-kode	B02BD04
Virkningsmekanisme	Rekombinant faktor IX præparat (rFIX) med forlænget halveringstid.
Administration/dosis	Administration er intravenøs injektion. Dosis til profylakse er 40 IE/kg kropsvægt én gang ugentligt.
EMA-Indikation	Behandling og profylakse af blødninger hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat).
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter fra 12 år med hæmofili B, som tidligere er behandlet med FIX præparat i profylakse (mere end 50 behandlingsdage).
Godkendelsesdato	9. november 2017
Offentliggørelsesdato	9. november 2017
Dokumentnummer	9715
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter med hæmofili B fra 12 år giver:

- **Ingen klinisk merværdi** ift. eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid (meget lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi ift. rFIX-præparatet Idelvion, som er det aktuelt anbefalede lægemiddel til denne patientgruppe (meget lav evidenskvalitet).

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige data grundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales til ibrugtagning som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af hvilke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

ABR:	Annual bleeding rate, dvs. antal blødninger registreret i studieperioden omregnet til per år
CI:	95 % konfidensinterval
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
FIX:	Koagulationsfaktor IX
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System (system til vurdering af evidens)
IE:	Internationale enheder
IQR:	Interkvartil range
KIE:	Kilo internationale enheder
PEG:	Polyethylenglycol
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
PTP:	Previously treated patients, dvs. patienter, som tidligere er behandlet med FIX præparater
PUP:	Previously untreated patients, dvs. tidligere ubehandlede patienter. I praksis er tidligere ubehandlede patienter med hæmofili oftest små børn
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie
rFIX:	Rekombinant fremstillet FIX
SAE:	Serious Adverse Event, dvs. alvorlig bivirkning/hændelse

Indhold

1	Baggrund.....	5
1.1	Nonacog beta pegol (Refixia)	5
2	Formål.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Klinisk merværdi	7
5.1	Gennemgang af studier	7
5.2	Resultater og vurdering	9
5.3	Evidensens kvalitet	12
5.4	Øvrige overvejelser.....	13
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	15
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	15
8	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	16
9	Referencer	16
10	Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17
11	Bilag 2 - Evidensvurdering	19

1 Baggrund

Hæmofili B skyldes mangel på koagulationsfaktor IX, som er nødvendig for at stoppe blødninger. Sygdommen klassificeres i forskellige sværhedsgrader, efter hvor stor faktoraktivitet patienten har. Ved mild (faktor IX aktivitet >5-40 % ift. normal) og moderat (faktor IX aktivitet 1-5 %) hæmofili B opstår blødninger primært i forbindelse med traumer og kirurgi, hvorfor diagnosetidspunktet varierer. Svær hæmofili B (faktor IX aktivitet <1 %) diagnosticeres typisk hos drenge omkring etårsalderen som følge af spontane led- og muskelblødninger. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger forårsage svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte [1].

Sygdomsprævalensen er 1/30.000 drenge, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. I 2016 var 102 patienter med hæmofili B registreret på landets to behandlingscentre: 29 patienter var i profylaktisk behandling, mens 73 patienter var i on-demand behandling, hvor medicinen tages ved tegn på opstået blødning [2].

Behandlingen omfatter infusion af rekombinant koagulationsfaktor IX profylaktisk eller on-demand. Patienter med svær hæmofili tilbydes profylaktisk hjemmebehandling på tidspunktet for eller før den første ledblødning og fortsætter livslangt med henblik på at undgå gentagne ledblødninger og dermed forebygge senere ledskeer og deraf invaliditet. Alle hæmofilipatienter er tilknyttet et af de to nationale hæmofilicentre.

Iht. RADS behandlingsvejledning fra 2016 [2] anbefales langtidsvirkende rekombinant FIX (rFIX) til behandling af tidligere behandlede patienter med hæmofili B (PTP, previously treated patients), hvilket skyldes den betydelig længere halveringstid og lavere årlige blødningsrate end ved behandling med standard rFIX.

Aktuelt anvendes eftrenonacog alfa (Alprolix) som førstevalg til minimum 75 % af populationen, som opfylder kriterier for behandlingsskift. Ved behov for særlig høj dalværdi (trough value) foretrækkes albutrepenonacog alfa (Idelvion) dog fremfor Alprolix. Derudover kan der være individuelle patientforhold, som har betydning for valg af behandlingsprodukt. Behandlingsskift sker alene på lægefaglig indikation [2].

1.1 Nonacog beta pegol (Refixia)

Refixia er et rekombinant FIX-produkt med forlænget halveringstid. Det aktive stof i Refixia er nonacog beta pegol, som er et rekombinant FIX-molekyle konjugeret kovalent til 40 kDa polyethylenglycol (PEG). Refixia er indiceret til forebyggende og akut behandling af blødning samt til brug i forbindelse med operationer hos unge (12 år og derover) og voksne patienter med hæmofili B.

Refixia indgives ved intravenøs bolusinjektion over flere minutter. Profylaktisk dosis hos både børn og voksne er 40 IE/kg én gang ugentligt. Refixia er ikke indiceret til tidligere ubehandlede patienter (PUP, previously untreated patients) eller børn under 12 år, idet sikkerhed og virkning af lægemidlet hos disse ikke er klarlagt.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål at vurdere den kliniske merværdi af Refixia med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale ibrugtagning af Refixia som standardbehandling til patienter fra 12 år med hæmofili B.

3 Metode

Medicinerådet har vurderet, om ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B", som blev godkendt af Medicinerådet den 30. august 2017 (protokollen findes på Medicinerådets hjemmeside). Medicinerådet har den 18. september 2017 modtaget en endelig ansøgning.

4 Litteratursøgning

Der foreligger ikke randomiserede kontrollerede studier (RCT) af Refixia sammenlignet med relevant komparator.

Ansøgers litteratursøgning

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for Refixia, Alprolix og Idelvion, hvilket har resulteret i inklusion af de tre hovedstudier, som ligger til grund for EMA's godkendelse af lægemidlerne:

1. *Paradigm 2* studiet af Refixia (Collins 2014 [3])
2. *B-LONG* studiet af Alprolix (Powell 2013 [4])
3. *PROLONG-9FP* studiet af Idelvion (Santagostino 2016 [5]).

Derudover er der to publikationer, der specifikt rapporterer livskvalitetsdata fra ovennævnte hovedstudier af hhv. Refixia (Chowdary 2016 [6]) og Alprolix (Wyrwich 2016 [7]).

Medicinerådets sekretariat har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning.

Fra evidens til kategori

Medicinerådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål defineret i protokollen. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de mindre vigtige indgår ikke.

Kategorisering af den kliniske merværdi foretages som udgangspunkt på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Klinisk merværdi

Hvad er den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter (PTP) med hæmofili B fra 12 år og derover i forhold til de eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid?

Medicinerådet vurderer, at profylaktisk behandling med Refixia til tidligere behandlede patienter med hæmofili B fra 12 år og derover **ingen klinisk merværdi giver** for patienterne ift. eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid.
Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

5.1 Gennemgang af studier

Forsøgsdesignet for de tre inkluderede hovedstudier er i tråd med EMA's krav til godkendelse af nye hæmofilipræparater.

Forsøgsdesignet for de tre studier er forskelligt, men vurderes alle som værende observationelle data.

Studiet af Refixia har tre behandlingsarme. Patient og behandler besluttede først, om patienten skulle allokeres til profylakse eller on-demand behandling. Patienter, som valgte profylakse, blev efterfølgende randomiseret til ugentlig profylakse med Refixia 10 eller 40 IE/kg. Kun behandlingsarmen med profylakse 40 IE/kg per uge indgår i Medicinerådets vurdering.

Studiet af Alprolix er et ikke-randomiseret studie. Patienterne blev allokeret af behandleren til en af fire behandlingsarme afhængig af, hvad der var klinikens standardbehandling. Kun data for den behandlingsarm, som omfattede ugentlig profylakse med Alprolix 50 IE/kg, indgår i Medicinerådets vurdering.

Studiet af Idelvion er et ikke-randomiseret studie. Patienter, som alle tidligere havde været i profylakse, blev af behandleren allokeret til ugentlig profylakse med 35 til 50 IE/kg Idelvion. Efter 26 uger overgik en del af patienterne til dosering med 75 IE/kg hver 10. eller 14. dag. Kun data for den ugentlige dosering indgår i Medicinerådets vurdering. Studiet indeholdt desuden en behandlingsarm med on-demand behandling.

Risiko for bias

Risiko for bias i hvert studie er vurderet ved hjælp af Robins-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies – of Interventions), som er en tjekliste beregnet til observationelle studier. Robins-I skemaer for de tre hovedstudier er at finde i bilag 2: Evidensvurdering, Risk of bias.

Samlet set er der i alle tre studier grund til bekymring omkring potentiel risiko for confounding og selektion af patienter til behandling med profylakse, idet tildelingen af behandling ikke er foregået ved tilfældighed, men er en beslutning truffet i fællesskab læge-patient, hvilket kan give usikkerhed om de angivne estimater. Selektion af patienter er et mindre problem i studiet af Idelvion, hvor kun patienter, som tidligere har modtaget profylaktisk behandling, kan indgå i profylaksebehandlingsarmen. Blødningsraten er

patient-rapporteret, hvilket er forbundet med en vis usikkerhed. Risikoen for bias er samlet vurderet "moderat" for alle tre studier (se bilag 2: Evidensvurdering, Risk of bias).

Studiekarakteristika og baselinedata

Fælles for studierne var, at patienterne skulle være mindst 12 eller 13 år og tidligere behandlet med FIX-præparater svarende til mindst 100-150 eksponeringsdage. Patienterne med tidligere inhibitor, anafylaksi, tromboemboliske hændelser eller ukontrolleret HIV-infektion (CD4-celleltal < 200 celler/mikroL) blev ekskluderet.

Fagudvalgets valgte effektmål ABR, inhibitor, anafylaksi og tromboemboliske hændelser, som blev rapporteret i alle tre studier. Livskvalitet blev rapporteret for Refixia og Alprolix. Dalværdi blev rapporteret for Refixia og Idelvion.

Baseline karakteristika for de inkluderede studier er præsenteret i tabellen nedenfor.

Tablel: Karakteristika og baselinedata fra inkluderede studier:

	Refixia	Alprolix	Idelvion
Reference	Collins 2014 [3]	Powel 2013 [4]	Santagostino 2016 [5]
Studie	Paradigm 2	B-LONG	PROLONG-9FP
Inklusion af patienter			
Studiedesign	RCT ^a	Kontrolleret ^b	Kontrolleret ^c
Dosis	40 IE/kg per uge	50 IE/kg per uge	35-50 IE/kg per uge
Opfølgning	52 uger	77 uger	38 uger ^d
Patientkarakteristika			
Antal patienter	29	63	40
Alder			
Mean (SD)	30 (15,8)	-	31,6 (15,2)
Median (range)	-	28 (12-71)	-
Vægt (kg)	70,4	70,2	69,6
Hæmofili sværhedsgrad			
Moderat (1-2 IE/dl)	17 %	21 %	12 %
Svær (< 1 IE/dl)	83 %	79 %	88 %
Tidligere behandling			
Profylakse	59 %	53 %	100 %
On-demand	41 %	47 %	0
ABR median (12 mdr. før studiestart)			
Tidligere profylakse	4,0	2,5	2,0
Tidligere on-demand	12,5	23	-
Artropati i mindst ét stort led			
	43 %	57 %	53 %

^aPatienterne blev randomiseret til profylakse med Refixia 10 eller 40 IE/kg per uge. Behandlingsarmen med 40 IE/kg per uge indgår i vurderingen. ^bPatienterne blev allokere til profylakse med Alprolix 50 IE/kg per uge eller 100 IE/kg hver 10. dag. Kun patienter som fik ugentlig behandling indgår.

^cPatienterne som tidligere var behandlet profylaktisk blev allokere til profylakse med Idelvion 35 til 50 IE/kg per uge i 26 uger. Efter 26 uger fik patienterne i stabil dosering uden spontane blødninger mulighed for længere interval på 10 dage (7 patienter) eller 14 dage (21 patienter) med 75 IE/kg. Studiet forløb i alt 52 uger. Den mediane behandlingstid for patienter, som forblev i ugentlig dosering, var 38 uger.

Patienterne synes at være sammenlignelige med hensyn til alder, vægt og andel med hhv. moderat og svær hæmofili. Dog havde alle patienter i studiet af Idelvion tidligere været i profylaktisk behandling mod kun 59 % af patienterne i studiet af Refixia og 53 % af patienterne i studiet af Alprolix. Forskellen i den historisk rapporterede ABR 12 mdr. forud for studiet, er formentlig primært et udtryk for effekten af tidligere behandlingsregimer. Fagudvalget vurderer derfor at denne forskel er af mindre betydning ved sammenligning af de prospektive data.

Ækvieffektive doser

Den anbefalede ugentlige dosis af Refixia er 40 IE/kg iht. det godkendte produktresumé. Det er baseret på, at der blev anvendt en fast dosis af Refixia igennem hele studiet.

Den anbefalede ugentlige dosis af Alprolix er 50 IE/kg iht. det godkendte produktresumé. Dette er baseret på, at startdosis i studiet af Alprolix var 50 IE/kg per uge. Den mediane dosis i studiet var lidt lavere, nemlig 45,2 (25,0-74,3) IE/kg per uge.

Den anbefalede ugentlige dosis af Idelvion er 35-50 IE/kg iht. det godkendte produktresumé. Dette er baseret på, at den mediane dosis hos de patienter, som fortsatte med ugentlig dosering i studiet, var 40,3 (37,6-50,6) IE/kg per uge. Dosis i gruppen af patienter, som skiftede til dosering hver 14. dag, var 75 IE/kg, hvilket omregnet til en ugebasis svarer til 37,5 IE/kg. Den mediane ABR var 0 i begge grupper.

Da alle tre studier ligger til grund for de anbefalede doser i produktresuméerne, vurderer fagudvalget ikke, at disse relativt små dosisforskelle har betydning for vurderingen af de angivne effektmål.

Ansøger har argumenteret for, at en sammenligningsdosis på 35 IE/kg for Idelvion, som fagudvalget har fastsat i protokollen, er for lav, da den mediane dosis i studiet af Idelvion var 40 IE/kg. Fagudvalget har derfor genovervejet spørgsmålet, men finder ikke, at sammenligningsdosis for Idelvion skal ændres fra 35 til 40 IE/kg. Fagudvalget finder, at udgangspunktet for sammenligningen mellem alle tre lægemidler er den lavest anbefalede ugentlige dosis i produktresuméet. Refixia vil muligvis også kunne doseres lidt lavere hos visse patienter, men da den lavest anbefalede minimumsdosis er 40 IE/kg ifølge det godkendte produktresumé, vil denne dosis ligge til grund for sammenligningen. Fagudvalget bemærker desuden, at den mediane dosis for Alprolix var 45 IE/kg, hvilket er lavere end den anbefalede minimumsdosis på 50 IE/kg i produktresuméet.

5.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Data for de absolutte forskelle mellem Refixia og hhv. Alprolix og Idelvion beskrives narrativt iht. protokollen.

De relative forskelle vil ikke blive angivet, da der udelukkende foreligger observationelle data. De observationelle data for Refixia tillader ikke en statistisk/kvantitativ sammenligning med relevant komparator, hvorfor de relative forskelle ikke vil blive beregnet.

For uddybning af evidensens kvalitet se afsnit 5.3 og bilag 2 (Risk of bias samt GRADE evidensprofiler).

De øvrige overvejelser vedrørende lægemiddelhåndteringen af Refixia vurderes særskilt i afsnit 5.4.

5.2.1 Kritiske effektmål

Median ABR

	Prædefineret mindste klinisk relevante forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	ABR = 3	1,04 (0-4,00) vs. 3,12 (2,46-3,95)	1,04 (0-4,00) vs. 0 (0-1,87)
Klinisk merværdi		Ingen	Ingen
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Blødningsraten angivet som median ABR (interkvartil range, IQR) er hhv.:

- Refixia: 1,04 (0-4,00) [3]
- Alprolix: 3,12 (2,46-3,95) [4]
- Idelvion: 0 (0-1,87) [5]

Den mindste klinisk relevante forskel i ABR på 3 er hverken opnået for Refixia vs. Alprolix (2,08 færre blødninger ved Refixia) eller for Refixia vs. Idelvion (1.04 flere blødninger ved Refixia).

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for ABR indikerer "ingen klinisk merværdi" for Refixia sammenlignet med Alprolix eller Idelvion.

Inhibitor

	Prædefineret mindste klinisk relevante forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	1-2 hændelser i studiet	0	0
Klinisk merværdi		Ingen	Ingen
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Der er i studierne ikke set udvikling af inhibitorer for hverken Refixia, Alprolix eller Idelvion. Fagudvalget vurderer derfor, at forekomsten af inhibitorer ikke påvirker den kliniske merværdi for Refixia sammenlignet med Alprolix eller Idelvion.

Anafylaksi

	Prædefineret mindste klinisk relevante forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	1-2 hændelser i studiet	0	0
Klinisk merværdi		Ingen	Ingen
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Der er i studierne ikke rapporteret tilfælde af anafylaksi for hverken Refixia, Alprolix eller Idelvion. Fagudvalget vurderer derfor, at forekomsten af anafylaksi ikke påvirker den kliniske merværdi for Refixia sammenlignet med Alprolix eller Idelvion.

5.2.2 Vigtige effektmål

Tromboemboli

	Prædefineret mindste kliniske relevant forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	1-2 hændelser i studiet	0	0
Klinisk merværdi		Ingen	Ingen
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Der er i studierne ikke rapporteret tilfælde af tromboemboli for hverken Refixia, Alprolix eller Idelvion. Fagudvalget vurderer derfor, at forekomsten af tromboemboli ikke påvirker den kliniske merværdi for Refixia sammenlignet med Alprolix eller Idelvion.

Livskvalitet

	Prædefineret mindste kliniske relevant forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	5 point*	-6,4 ±8.5 vs. -6.5 ±8.7 #	Kan ikke estimeres
Klinisk merværdi		Ingen	Kan ikke vurderes
Evidensens kvalitet	Meget lav		

*Opnået på enten EQ-5D eller HAEMO-QOL (patienter ≤17 år) / HAEMO-A-QOL (patienter >17 år) på 'total score'.

opnået på HAEMO-A-QOL 'total score'.

For Refixia er livskvalitet rapporteret ved to spørgeskemaer: EQ-5D samt HAEMO-QOL/ HAEMO-A-QOL til brug hos hhv. børn ≤17 år og voksne >17 år. For Alprolix er data alene rapporteret for voksne ved HAEMO-A-QOL. Der er ikke publicerede data for Idelvion, hvorfor evt. forskel i livskvalitet mellem Refixia og Idelvion ikke kan estimeres.

De gennemsnitlige ændringer i livskvalitet hos voksne fra baseline (HAEMO-A-QOL 'total score' (mean reduktion, standardafvigelse; p-værdi)), hvor en negativ værdi angiver en forbedring i livskvalitet:

- Refixia: -6,4 ±8.5; p=0,017 (fra uge 0 til 52), dvs. en forbedring i livskvalitet på 6.4 point [6].
- Alprolix: -6.5 ±8.7; p=0,0001 (fra uge 0 til 26), dvs. en forbedring i livskvalitet på 6.5 point [7].

For Refixia er der ikke specifikt rapporteret data for de patienter, som var i profylaktisk behandling inden studiet [6]. For Alprolix var den gennemsnitlige ændring hos denne patientgruppe -5.5 ±6.7; p=0,0026 [7].

Forskellen er 0,1 point, og den mindste klinisk relevante forskel på 5 point er dermed ikke opnået for Refixia vs. Alprolix.

Fagudvalget vurderer derfor, at data for livskvalitet indikerer "ingen klinisk merværdi" for Refixia sammenlignet med Alprolix og Idelvion. Data kan ikke vurderes ift. Idelvion og vil derfor ikke blive tillagt vægt i den kliniske merværdi af Refixia.

Dalværdi (vigtig for subpopulation med behov for højere dalværdi)

	Prædefineret mindste kliniske relevante forskel #	Refixia vs. Idelvion*	
Tærskelværdi	Den gennemsnitlige dalværdi for lægemidlet skal være over 5 % (0,05 KIE/L)	27 % (95 % CI, 25-30 %)	20 % (IQR, 17-26 %)
Klinisk merværdi		Ingen	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Her er der ikke tale om en forskel, men at lægemidlet opnår en tærskelværdi.

* Måleusikkerheden er rapporteret forskelligt i de to studier, og det er ikke muligt at omregne fra konfidensinterval til interkvartil range, eller omvendt.

Dalværdien vurderes specifikt for subpopulationen af patienter med behov for høj dalværdi >5 % grundet en højere risiko for blødninger hos disse patienter. Værdien sammenlignes alene med Idelvion, som aktuelt er det anbefalede lægemiddel til denne patientgruppe.

Gennemsnitlig dalværdi ved steady state er for Refixia 40 IE/kg per uge opgjort til 27 % (95 % CI, 25-30 %) [3]. Til sammenligning er den gennemsnitlige dalværdi 20 % (IQR, 17-26 %) ved indgift af en median dosis af Idelvion på 40 IE/kg per uge [5].

Fagudvalget har prædefineret, at en 5 % tærskelværdi på dalværdien er klinisk relevant hos patienter med behov for en høj dalværdi. Refixia opnår således denne tærskelværdi.

Fagudvalget har prædefineret, at dalværdi over 5 % ikke i sig selv anses for klinisk relevant, da betydningen af højere dalværdi ved langtidsbehandling er ukendt. På den baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er nogen klinisk merværdi af Refixia for subpopulationen med behov for høj dalværdi >5 % sammenlignet med Idelvion.

5.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for sammenligningen af Refixia med Alprolix eller Idelvion er samlet set **meget lav**.

Data er baseret på observationelle studier, der som udgangspunkt er af lav evidenskvalitet iht. GRADE.

Fagudvalget vurderer, at de observationelle studier har moderat risiko for bias (jf. risiko for bias i afsnit 5.1. og bilag 2, Risk of bias). Dette giver anledning til nedgradering af evidenskvaliteten fra lav til meget lav evidenskvalitet iht. GRADE domænet 'risk of bias'.

Idet der kun er ét studie per lægemiddel nedgraderes evidenskvaliteten ét niveau iht. GRADE for domænet inkonsistens ('inconsistency').

Den indirekte sammenligning af studierne indbyrdes, Refixia vs. Alprolix og Refixia vs. Idelvion, giver anledning til nedgradering ét niveau iht. GRADE for domænet indirekte evidens ('indirectness').

Da der er 0 hændelser for hhv. inhibitor, anafylaksi og tromboemboli, nedgraderes ét niveau iht. GRADE for domænet unøjagtighed ('imprecision'). For ABR og livskvalitetsmålet HAEMO-A-QOL nedgraderes ét niveau på samme domæne grundet unøjagtigt effektestimater.

Observationelle data kan opgraderes, hvis der fx er store effekter eller klare dosisrespons sammenhænge, men det gælder kun, hvis der ikke er foretaget nedgradering pga. andre kriterier. GRADE evidensprofiler findes i bilag 2, GRADE evaluering af evidenskvaliteten.

5.4 Øvrige overvejelser

Ansøger har levereret oplysninger om de lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som var specificeret i protokollen for Refixia:

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitutionssystem (device)
- Infusionshastighed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)
- Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang)
- Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster).

Samlet set vurderer fagudvalget ikke, at oplysningerne om disse forhold påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi for Refixia.

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor.

Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)

Fagudvalget finder ikke anledning til bekymring omkring den anvendte virusinaktiveringsmetode ved fremstilling af Refixia.

Opbevaringsbetingelser og holdbarhed

Opbevaringsbetingelser og holdbarhed kan have betydning for patienten. Fagudvalget vurderer, at især holdbarheden uden for køleskab kan påvirke hæmofilipatientens livsstil, almindelige daglige gøremål, rejser osv. Både Refixia og Alprolix kan opbevares uden for køleskab i 6 mdr. Idelvion har en holdbarhed på 24-39 mdr. afhængig af den anvendte styrke. Fagudvalget vurderer, at 6 mdrs. holdbarhed uden for køleskab almindeligvis er tilstrækkeligt.

Holdbarheden for Refixia efter rekonstitution er 4 timer ved temperaturer over 8 grader, mens den for Alprolix og Idelvion er hhv. 6 og 8 timer. Fagudvalget vurderer, at 4 timers holdbarhed almindeligvis vil være tilstrækkeligt for de fleste patienter.

Forhold vedr. opbevaringsbetingelser og holdbarhed påvirker derfor ikke kategoriseringen af den kliniske merværdi for Refixia.

Rekonstitutionssystem (device)

Refixia leveres som et hætteglas med pulver, en adapter, samt en forfyldt sprøjte med solvens. Rekonstitution foregår ved at overføre solvensen fra den forfyldte sprøjte til hætteglasset med pulver, blande og derefter overføre opløsningen til sprøjten. Sprøjten er forsynet med en standard luer-lock kobling, hvilket giver mulighed for at skifte imellem forskellige kanyler. Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække en forfyldt sprøjte med standard luer-lock, men forskellen er ikke tilstrækkelig til at påvirke den kliniske merværdi.

Infusionshastighed

Refixia kan injiceres med op til 4 mL/min. De forskellige pakningsstørrelser muliggør blanding af opløsning med en koncentration på op til 500 IE/mL. Fagudvalget vurderer, at infusionshastigheden ikke adskiller sig fra øvrige præparater i en grad, der er klinisk betydende. Dette forhold påvirker derfor ikke den kliniske merværdi.

Tilgængelighed af forskellige styrker

Fagudvalget ønsker flest mulige antal styrker tilgængelige. Refixia findes i tre styrker 500 IE, 1000 IE og 2000 IE, men ikke i 250 eller 3000 IE. Da Refixia kun er godkendt til børn over 12 år, vurderer fagudvalget, at 250 IE er mindre relevant, men 3000 IE kan være en relevant styrke til voksne, hvorfor man hos visse patienter vil overveje et præparat, som har en styrke, der passer til patientens dosis. Fagudvalget finder dog ikke, at dette forhold alene er tilstrækkeligt til at påvirke den kliniske merværdi.

Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)

Fagudvalget vurderer, i modsætning til det angivne i produktresuméet, at rutinemæssig monitorering af faktor IX-aktivitetsniveauet med henblik på dosisjustering er nødvendig ved behandling med Refixia. Da polyethylenglycol (PEG) interfererer med forskellige aPTT-reagenser i 1-trins koagulationsanalysen, anbefales en kromogenanalyse (fx Rox Factor IX eller Biophen), når monitorering er nødvendig. Alternativt anbefales en 1-trins koagulationsanalyse med et aPTT-reagens, der er kalibreret til brug ved Refixia (f.eks. Cephascreen).

Idet begge hæmofilcentre i Danmark vil have adgang til de nødvendige analyser, vurderer fagudvalget, at analysemetoden ikke har betydning for vurderingen af den kliniske merværdi for Refixia i forhold til Aprolix/Idelvion.

Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang)

Størrelsen på Refixia pakningen er 121,5 x 71 x 44,5 mm, med et rumfang på 0,384 L og en vægt på 68 g, uanset styrke. Fagudvalget vurderer, at pakningsstørrelsen ikke har betydning for den kliniske merværdi.

Medfølgende utensilier (spritswap, kanyler, plaster)

Til injektion med Refixia skal anvendes en butterflynål, sterile swaps, gaze samt plaster, der leveres uden omkostninger i ansøgers infusionskit. Medfølgende utensilier er ikke en del af Refixiapakningen. Fagudvalget bemærker, at det er en fordel, hvis utensilier medfølger pakningen. Der kan fx være risiko for, at patienten glemmer pakken med utensilier, når patienten skal medbringe sin medicin. Pakning af utensilier på sygehusapoteket vil desuden medføre et øget ressourceforbrug. Fagudvalget vurderer, at det ikke har afgørende klinisk betydning og derfor ikke påvirker den kliniske merværdi.

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter med hæmofili B fra 12 år giver:

- **Ingen klinisk merværdi** ift. eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- **Ingen klinisk merværdi** for *subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi* ift. rFIX-præparatet Idelvion, som er det aktuelt anbefalede lægemiddel til denne patientgruppe. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

Fagudvalget har vægtet blødningsraten (ABR) og de alvorlige bivirkninger inhibitor og anafylaksi som de kritiske effektmål. Der var 0 tilfælde af de nævnte bivirkninger rapporteret i studierne. Derfor er det primært resultaterne for ABR, som fører frem til den kliniske merværdi for den samlede patientpopulation.

Fagudvalget finder, at forskellen i ABR ikke overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvorfor Refixia kan anses som ligeværdig med de øvrige FIX-præparater med forlænget halveringstid. Mht. livskvalitet, som blev defineret som et vigtigt effektmål, oversteg forskellen mellem Refixia og Alprolix ikke den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget har vurderet en række praktiske forhold, som kan være af mulig betydning for patientsikkerhed eller patientpræferencer, men konkluderer, at ingen af disse forhold påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Fagudvalget vurderer derfor, at Refixia hos den samlede patientpopulation har "ingen klinisk merværdi" i forhold til Alprolix og Idelvion, som i øjeblikket er hhv. 1. og 2. valg i RADS-vejledning fra 2016 [2,9]. Evidensen vurderes som værende af meget lav kvalitet.

For *subgruppen af patienter med behov for højere dalværdi* er den gennemsnitlige dalværdi af Refixia over den tærskelværdi, som fagudvalget har prædefineret (>5 %). Fagudvalget vurderer derfor, at Refixia anvendt til patienter med behov for højere dalværdi har "ingen klinisk merværdi" i forhold til Idelvion, som i øjeblikket er 1. valg til denne subpopulation i RADS-vejledning fra 2016. Evidensen vurderes som værende af meget lav kvalitet.

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter med hæmofili B fra 12 år giver:

- **Ingen klinisk merværdi** ift. eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- **Ingen klinisk merværdi** for *subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi* ift. rFIX-præparatet Idelvion, som er det aktuelt anbefalede lægemiddel til denne patientgruppe. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 for dette terapiområde [2]. Medicinrådet har endnu ingen terapivejledning på området.

Vurderingen af den kliniske merværdi for Refixia betyder i praksis, at Refixia kan anses for at være et klinisk ligestillet alternativ til Alprolix og Idelvion for patientpopulation fra 12 år, samt et klinisk ligestillet alternativ til Idelvion for subpopulationen af patienter fra 12 år med behov for høj dalværdi (>5 %).

9 Referencer

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016;388:187-97.
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af hæmofili (version 1.2). København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2016. 58 s.
3. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner B, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014 Dec 18; 124(26): 3880–6.
4. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-23.
5. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petesich B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761-9.
6. Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016;22(4):e267-74.
7. Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon J-L, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* 2016;22:866–72.
8. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
9. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 9 s.

10 Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Formand Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber (LVS) og Region Hovedstaden
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Jesper Farup Revsholm Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen Overlæge	Region Sjælland
2 patienter	Danske Patienter
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Olesen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB)
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS)
Christian Fenger-Eriksen Afdelingslæge, ph.d	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM)
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH)

Medicinrådets sekretariat

Projekt- og metodeansvarlig Dorte Glintborg dgl@medicinraadet.dk +45 20 85 73 49	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
Fagudvalgs koordinator Ilse Linde ili@medicinraadet.dk +45 21 34 24 90	
Sekretariatets arbejdsgruppe: Dorte Glintborg, Madina Saidj, Jan Odgaard-Jensen, Ilse Linde, Kirsten Holdt Henningsen	

11 Bilag 2 - Evidensvurdering

Risk of Bias

Cochrane risk of bias for In Non-randomised Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool [8].

Risk of bias is evaluated as **low, moderate, serious, critical or no information** within each of the domains listed below.

REFIXIA PARADIGM 2 clinical study [3,6]

Paradigm 2 is also being assessed via ROBINS-I tool, as we are not interested in comparing the two randomized prophylactic regimens of 10 IU/kg and 40 IU/kg.

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> No information, potentially serious 	Concern regarding adequate control of potential confounding factors (e.g., prior treatment regimen, age at first treatment, severe bleeding phenotype). There is no information on confounder control and methods considered to minimize this risk.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Patient and investigator decided at screening which treatment regimen (prophylaxis or on-demand) would be used, hence there is risk of self-selection (risk of overestimating results). Selection of participants is nonetheless in accordance with EMA criteria.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention (cf. supplemental appendix).
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	All assigned patients were included in analyses (n=29).
Measured outcomes		
FIX trough value	<ul style="list-style-type: none"> Low 	FIX trough value is detected via clinical laboratory test.
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Bleeding episodes and quality of life [6] are self-reported in accordance with standard practice.
Adverse events (inhibitor, anaphylaxis, thromboembolic events)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests. Anaphylaxis and thromboembolic events are treatment emergent.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Patient-reported quality of life are not predefined in the study protocol (Clinicaltrials.gov ID NCT01333111).
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Concern regarding potential confounding. The main outcome of interest, annual bleeding rate, is patient self-reported and a subjective evaluation (the course of a bleed is uncertain).

ALPROLIX B-LONG clinical study [4,7]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate, potentially serious 	Treatment assignments were performed in a nonrandomized manner. This potential of bias is acknowledged. Efforts were made to balance the prophylactic treatment groups with respect to prior, regimens and the history of bleeding.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Subgroup analyses limiting the comparison to participants who had received episodic treatment before study entry, are reported to show equivalent results. Allowing participants to elect to enter a prophylactic group may however still introduce self-selection bias (risk of overestimating results). Selection of participants is nonetheless in accordance with EMA criteria.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention (cf. supplemental material).
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	All assigned patients were included in analyses (n=63).
Measured outcomes		
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Bleeding episodes and quality of life[7] are self-reported, in accordance with standard practice.
Adverse events (inhibitor, anaphylaxis, thromboembolic events)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests. Anaphylaxis and thromboembolic events are treatment emergent.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests bias. Reported results match study protocol. (Clinicaltrials.gov ID NCT01027364)
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Efforts were done to address risk of confounding, but concern remains. The main outcome of interest, annual bleeding rate, is patient self-reported and a subjective evaluation (the course of a bleed is uncertain).

IDELVION PROLONG-9FP clinical study [5]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> No information, potentially serious 	Assignment to either a prophylaxis or on-demand group was not random. There is no information on confounder control and potential risk of confounding.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Patients were assigned to either prophylaxis or on-demand based on previous treatment regimen, only patients who were previously receiving on-demand treatment were eligible for on-demand group assignment. Selection of participants is nonetheless in accordance with EMA criteria.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	All assigned patients were included in analyses (n=40).
Measured outcomes		
FIX trough value	<ul style="list-style-type: none"> Low 	FIX trough value is detected via clinical laboratory test.
Patient reported outcome (ABR)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Bleeding episodes are self-reported, in accordance with standard practice.
Adverse events (inhibitor, anaphylaxis, thromboembolic events)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests. Anaphylaxis and thromboembolic events are treatment emergent.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests bias in selection of reported results (Clinicaltrials.gov ID NCT01496274, obs. different that the one reported in study).
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Concern regarding potential confounding. The main outcome of interest, annual bleeding rate, is patient self-reported and a subjective evaluation (the course of a bleed is uncertain).

GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af Refixia

Estimater fra observationelle studier har man som udgangspunkt lav tiltro til i GRADE, hvorfor GRADE evalueringen for begge sammenligninger starter på 'lav'.

GRADE evidensprofil for sammenligningen Refixia vs. Alprolix

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Annual Bleeding Rate (blødningsrate, median ABR)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. The difference in ABR is not considered clinical relevant as it does not exceed the MCID of median 3 bleedings per year per patient.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Inhibitor									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No inhibitors were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Alprolix.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Anaphylaxis (anafylaksi)									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No cases of anaphylaxis were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Alprolix.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Thromboembolic events (tromboemboli)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No thromboembolic events were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Alprolix.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
HAEM-A-QOL Total score (helbredsrelateret livskvalitet)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^f	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. The difference in quality of life is not considered clinical relevant, as it does not exceed the MCID of 5 points.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

- a. Due to moderate risk of bias in both studies (cf. Robins-I). Prognostic imbalance threatens the validity of the results.
- b. Due to only one study per drug.
- c. Due to indirect comparison between the two drugs.
- d. Due to outcome imprecision for Refixia.
- e. No occurrence of the outcome in the studies, few patients for adequate detection.
- f. Due to outcome imprecision in both studies.

GRADE evidensprofil for sammenligningen Refixia vs. Idelvion

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Annual Bleeding Rate (blødningsrate, median ABR)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Idelvion. The difference in ABR is not considered clinical relevant as it does not exceed the MCID of median 3 bleedings per year per patient.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Inhibitor									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No inhibitors were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Idelvion.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Anaphylaxis (anafylaksi)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No cases of anaphylaxis were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Idelvion.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Thromboembolic events (tromboemboli)									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No thromboembolic events were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Idelvion.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Trough value (dalværdi)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	not serious	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. Refixia reaches 5% trough level as Idelvion, Refixia is considered to perform as good as Idelvion.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

- a. Due to moderate risk of bias in both studies (cf. Robins-I). Prognostic imbalance threatens the validity of the results.
- b. Due to only one study per drug.
- c. Due to indirect comparison between the two drugs.
- d. Due to outcome imprecision in both studies.
- e. No occurrence of the outcome in the studies, few patients for adequate detection

Refixia[®] (nonacog beta pegol)

Endelig ansøgning til Medicinrådet

Novo Nordisk Scandinavia AB

Region Danmark
A Ørestads Boulevard 108
DK-2300 København S
Denmark

Basisinformation

Kontaktoplysninger

Novo Nordisk Scandinavia AB
Region Danmark
Ørestads Boulevard 108
DK-2300 København S
Danmark

Kasper Nørremark
Medical Advisor Biopharm & Obesity
+45 2310 9982
KPNM@NovoNordisk.com

Lægemidlets navn:

Refixia® (nonacog beta pegol)

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danmark

Tidspunkt for EMA godkendelse

6. juni 2017

Ansøgningstidspunkter til Medicinrådet

27. juni 2017 – foreløbig ansøgning

14. september 2017 – endelig ansøgning

Lægemidlet generelt

Farmakoterapeutisk klasse: Hæmostatika, koagulationsfaktor IX¹

Aktiv substans: Nonacog beta pegol (rekombinant humant faktor IX (FIX) præparat)¹

Lægemiddelform: Pulver og solvens til injektion i tre styrker 500 IE, 1000 IE og 2000 IE¹

ATC-kode: B02BD04¹

Udlevering: BEGR

Indikation

Behandling og profylakse af blødninger hos patienter fra 12 år og derover med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel).¹

Dosering¹

Til *profylakse* doseres Refixia® med 40 IE/kg kropsvægt én gang ugentligt.

Ved *on-demand* behandling afhænger dosis og behandlingsvarighed af blødningens lokation og sværhedsgrad. Der anbefales følgende:

- Tidlig hæmartrose, muskulær blødning eller oral blødning samt ved mere udbredt hæmartrose, muskulær blødning eller hæmatom: 40 IE/kg som enkeltdosis.
- Svær eller livstruende blødning: 80 IE/kg, eventuelt efterfulgt af yderligere doser á 40 IE/kg

Dosis i forbindelse med *kirurgiske indgreb* er afhængig af indgrebets karakter. Der anbefales følgende:

- Mindre indgreb, herunder tandekstraktion: 40 IE/kg, eventuelt gives yderligere doser efter behov.
- Større indgreb: 80 IE/kg præoperativt. I første uge efter indgrebet kan to gentagne doser på 40 IE/kg overvejes (med 1-3 dages interval). Grundet Refixias® lange halveringstid kan doseringshyppigheden forlænges til én gang ugentligt efter den første uge indtil blødning er ophørt og heling opnået.

Hvis dosis glemmes skal dosis tages så snart som muligt, hvorefter det ugentlige skema genoptages.

Dosering er den samme for børn og voksne.

Forkortelser

FIX	Faktor IX (9)
PTP	Tidligere behandlede patienter (previously treated patients)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
IE	Internationale enheder
IQR	Inter quartile range
ABR	Årlig blødningsrate (annual bleeding rate)
NA	Ikke undersøgt (not assessed)
BL	Baseline
EoT	Afslutning af forsøgsbehandlingen (end of treatment)
VAS	Visuel analog skala
EQ-5D	Euro Quality of Life – 5 Domain
HAEM-A-QOL	Haemophilia-specific Quality of Life
SD	Standardafvigelse (standard deviation)
NS	Ikke signifikant, statistisk (not signifikant)
CHO	Chinese Hamster Ovary
HEK	Human Embryonic Kidney
SmPC	Produktresumé (summary of product characteristics)
aPTT	Aktiveret partiel thromboplastin tid
IS	International standard
QoL	Livskvalitet (Quality of Life)

Indholdsfortegnelse

Basisinformation	2
Kontaktoplysninger	2
Lægemidlet generelt	2
Indikation.....	2
Dosering ¹	2
Forkortelser	3
Indholdsfortegnelse	4
Formål	5
Metode	5
Ad 3. Kliniske spørgsmål	5
Population	5
Primærpopulation	5
Subpopulation	5
Intervention og komparatorer (Tabel 1)	5
Effekt mål – Tabelformat (Tabel 2)	7
Kritiske effekt mål – Beskrevet og kommenteret	7
Blødningsrate (median ABR)	7
Inhibitor.....	7
Anafylaksi	8
Tromboemboli	8
Livskvalitet.....	8
Dalværdi (specifikt for subpopulationen med behov for høj dalværdi > 5%)	8
Ad 3.2 Øvrige overvejelser	9
Oversigt over fremstillingsdetaljer (Tabel 3)	9
Produktstyrker og –holdbarhed (Tabel 4)	9
Analysemetoder til potensbestemmelse (Tabel 5).....	9
Rekonstitutionssystem (device) ¹	10
Infusionshastighed ¹	10
Pakningens størrelse	10
Medfølgende utensilier ¹	10
Ad 4 Litteratursøgning	10
Ad 4.1 Databehandling/analyse	10
Paradigm 2 (Refixia®) ⁴	10
B-LONG (Alprolix®) ⁵	11
PROLONG-9FP (Phase III) (Idelvion®) ⁶	11
Konklusion	11
Referencer	12
Bilag 1. Yderligere information om Paradigm 2 ⁴	13
Bilag 2. Yderligere information om B-LONG ⁵	15
Bilag 3. Yderligere information om PROLONG-9FP ⁶	19

Formål

At belyse relevante kliniske spørgsmål vedr. nonacog beta pegol (Refixia®) med henblik på at Medicinrådet kan vurdere generel ibrugtagning af præparatet til behandling af patienter fra 12 år og op med hæmofili B, som tidligere er behandlet med faktor IX produkter.

Den endelige ansøgning indeholder data for de populationer, komparatorer, effektmål og øvrige overvejelser som Medicinrådet har efterspurgt på baggrund af den foreløbige ansøgning og fagudvalgets behov i forbindelse med vurdering af den kliniske merværdi af Refixia®.

Metode

I det følgende vil de protokollerede punkter/emner blive behandlet i den rækkefølge som protokollen foreskriver.

Novo Nordisks svar på og kommentarer til de enkelte punkter/emner er anført i dokumentet med sort skrift som nærværende afsnit, hvor de protokollerede afsnit er anført med blå skrift.

Ad 3. Kliniske spørgsmål

Population

Primærpopulation

Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet profylaktisk med et FIX præparat (PTP)

Antal patienter med hæmofili B i Danmark er opgivet til 102², hvoraf 29 er i profylaktisk behandling med et FIX præparat³. Af de i alt 102 patienter er 7% i mellem 0 og 13 år². Bivirkningsprofil, effekt og farmakokinetik for hhv. Refixia®, Alprolix® og Idelvion® i primærpopulationen er afdækket i de tre fase III studier Paradigm 2⁴, B-LONG⁵ og PROLONG-9FP (fase III)⁶, der derfor ligger til grund for nedenstående indirekte sammenligning.

I enkelte tilfælde vil fase I/II studier samt EMAs Scientific Discussion (EPAR) for de tre lægemidler blive draget ind i diskussionen.

Subpopulation

Subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %)

Der findes ikke opgørelser over subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi. Der findes ej heller i litteraturen data for subpopulationen for intervention eller komparatorer.

I data fra fase III studierne beskrevet nedenfor erkendes det dog, at Refixia®, som Idelvion® og tildels Alprolix®, er særdeles velegnet til at behandle subpopulationen af patienter med behov for høj dalværdi.

Intervention og komparatorer (Tabel 1)

	Refixia®	Alprolix®	Idelvion®
Behandlingsregime	40 IE/kg pr uge	50 IE/kg pr uge	35 IE/kg pr uge

I fase III studierne for Alprolix® og Idelvion® er behandlingsregimerne ikke identiske med de af Medicinrådets fagudvalg protokollerede.

I B-LONG justeres Alprolix® dosis med henblik på at opnå en dalværdi imellem 1 og 3 IE/dL over baseline (BL) ($BL \leq 2IE/dL$) eller højere hvis det var klinisk nødvendigt. Således opgives median dosis i løbet af hele behandlingsperioden med Alprolix® til at være 45,2

(25,0 – 74,3) IE/kg pr uge, og de sidste 3 og 6 måneder at være en anelse lavere (~40 IE/kg pr uge)⁵.

Studiepopulationen behandles altså med en lavere median dosis af Alprolix[®] end den af fagudvalget protokollerede.

I PROLONG-9FP (fase III) ⁶ gruppe 1 justeres Idelvion[®] dosis imellem 35 og 50 IE/kg pr uge i de første 26 uger af studiet. Median dosis pr uge er opgivet til 40,3 (IQR, 27,6 – 50,6) IE/kg pr uge. Efter 26 uger kan dosis og hyppighed justeres op til 75 IE/kg pr 10 eller 14 dage.

Studiepopulationen behandles altså med en højere median dosis af Idelvion[®] end den af Fagudvalget protokollerede.

Indflydelsen ovennævnte måtte have på effektmålene, vil blive kommenteret i de efterfølgende afsnit.

Effektmål – Tabelformat (Tabel 2)

Parameter	Refixia®	Aprolix®	Idelvion®
Blødningsrate (median (IQR) antal blødninger per år, ABR)	1,04 (0-4,00) ⁴	3,12 (2,46-3,95) ⁵	0 (0-1,87) ⁶
Inhibitorer	Ej rapporteret ^{4,7}	Ej rapporteret ^{5,8}	Ej rapporteret ^{6,9}
Anafylaksi	Ej rapporteret ^{4,7}	Ej rapporteret ^{5,8}	Ej rapporteret ^{3,9}
Tromboemboli	Ej rapporteret ^{4,7}	Ej rapporteret ^{5,8}	Ej rapporteret ^{3,9}
EQ-5D; signifikante ændringer fra baseline (BL) til afslutning af forsøget (EoT)			
VAS forbedring fra baseline	15 mm ⁴	NA	NA
Some/extreme problems w. 'Mobility'	BL: 51,7% EoT: 20,7%	NA	NA
Some/extreme problems w. 'Pain & discomfort'	BL: 44,8% EoT: 27,6%	NA	NA
HAEM-A-QOL; signifikante ændringer fra BL til EoT			
'Total Score' (SD)	-6,4 (8.5) p=0,017 ¹⁰	-6,5 (8.7) p=0,0001	NA
'Feeling' (SD)	-15,2 (18.3) p=0,010	NS	NA
'Physical Health' (SD)	NS	-12,9 (17,6) p<0,0001	NA
'Sports & Leisure' (SD)	-15,3 (19,0) p=0,020	-12,1 (21,2) p=0,0039	NA
'Partnerships & Sexuality' (SD)	-9,6 (15,5) p=0,031	NS	NA
Dalværdi (trough)			
Ved steady state	27 IE/dL ⁴	NA	20 IE/dL ⁶
Enkelt dosis	~16 IE/dL ^{†1}	3,2 IE/dL ¹¹	~ 10 IE/dL* ⁶

NA: Ikke undersøgt i den relevante population, EQ-5D: Euro Quality of Life – 5 Domain, BL: Baseline; EoT: End of Treatment (afslutning af forsøget), VAS: Visuel analog skala, HAEM-A-QOL: Haemophilia A Quality of Life, SD; Standardafvigelse, NS; Not significant

‡: Regime afviger (~75 IE/kg hver 4. dag), †: 15IE/dL 12-17år og 17 IE/dL >17år, *: Estimeret ud fra data fra 52 patienter 7 dage efter indgift af enten 25 IE/kg (~7 IE/dL) eller 50 IE/kg (~14 IE/dL) (figur 3D i referencen).

Kritiske effektmål – Beskrevet og kommenteret

I det følgende vil de kritiske og vigtige effektmål blive beskrevet og kommenteret for intervention og komparatorer i populationen.

De mindre vigtige effektmål, som vurderet af Fagudvalget, vil ikke blive yderligere beskrevet eller kommenteret i den Endelige Ansøgning for Refixia®.

Blødningsrate (median ABR)

Årlige blødning rate (ABR) median for Refixia®, Aprolix® og Idelvion® fra de tre pivotale studier er hhv. 1,04 (0-4,00)⁴, 3,12 (2,46-3,95)⁵ og 0 (0-1,87)⁶.

Den mindste klinisk relevante forskel på 3 blødninger pr år er således ikke opnået for Refixia® vs komparatorer.

At Aprolix® median ABR ligger i den høje ende skyldes muligvis at median dosis i studiet er lavere end protokolleret, da man behandler til et relativt lavt mål for dalværdi som tidligere beskrevet.

At Idelvions® median ABR ligger lavt skyldes muligvis at patienterne i PROLONG-9FP (fase III) behandles med mere end den protokollerede dosis, samt muligvis en bedre ledstatus ved baseline.

Inhibitor

Der er ikke set udvikling af inhibitorer for hverken intervention eller komparatorer i populationerne i fokus.

Anafylaksi

Der er ikke rapporteret tilfælde af anafylaksi for hverken intervention eller komparatorer i populationerne i fokus.

Tromboemboli

Der er ikke rapporteret tilfælde af tromboemboli for hverken intervention eller komparatorer i populationerne i fokus.

Livskvalitet

Patientrapporteret livskvalitet er undersøgt ved behandling med Refixia® og Alprolix® i Paradigm 2⁴ og B-LONG⁵. Der er i litteraturen ikke data for livskvaliteten hos patienter behandlet med Idelvion®.

Refixia®-behandlings indflydelse på livskvaliteten er rapporteret ved brug af EuroQual – 5 Domain 3 Level (EQ-5D) og HAEM-A-QOL.

Behandling med Refixia® 40IE/kg ugentligt giver anledning til en forbedring i VAS score fra 75mm ved baseline til 90mm efter 52 ugers behandling⁴.

Ifølge Miners et al¹² svarer VAS scoren på 90mm til baggrundsbefolkningens gennemsnitlige livskvalitetscore, hvilket antyder at hæmofili B patienter behandlet med Refixia® kan leve et ganske normalt liv.

Behandlingen med Refixia® 40IE/kg ugentligt i Paradigm 2 giver yderligere anledning til en markant og statistisk signifikant forbedring i de to EQ-5D domæner 'Mobility' og 'Pain & discomfort', hvilket er vigtige parametre for patienter med hæmofili.

Af relevante forbedringer i livskvalitet med Refixia® 40IE/kg ugentligt rapporteret med HAEM-A-QOL er Total Score, der reduceres 6,4 point i behandlingsperioden. Desuden forbedres domænerne 'Feeling', 'Sports & Leisure' og 'Partnerships & Sexuality'¹⁰ statistisk signifikant fra baseline.

For behandling med Alprolix® er livskvalitet rapporteret med HAEM-A-QOL, hvor Total Score reduceres med 6,5 point og domænerne 'Physical Health' og 'Sports & Leisure' forbedres statistisk signifikant fra baseline.

Sammenlignes forbedringerne i de patientrapporterede HAEM-A-QOL data for patienter behandlet med Refixia® med patienterne behandlet med Alprolix®, kan der ikke identificeres kliniske relevante forskelle på de to behandlinger.

Dalværdi (specifikt for subpopulationen med behov for høj dalværdi > 5%)

Gennemsnitlig dalværdi ved steady state for hhv. Refixia® og Idelvion® opgjort i Paradigm 2 og PROLONG-9FP til 27 IE/dL⁴ og 20 IE/dL⁶.

Her gøres opmærksom på at dette er på baggrund af en median dosis af Idelvion® der ligger mere end 5 IE/kg per uge højere end den protokollerede. I en sammenligning som protokolleret af Fagudvalget må derfor regnes med en lavere dalværdi end 20 IE/dL for Idelvion®.

Dalværdi ved steady state for Alprolix®, der kan bruges i sammenligning med Refixia® og Idelvion®, er ikke opgivet i litteraturen. Dette skyldes at behandlingen med Alprolix® i B-LONG justeres individuelt til en dalværdi der ligger 1-3 IE/dL højere end faktor IX aktiviteten ved baseline.

Til relevant sammenligning kan derfor anvendes dalværdi ved indgift af én enkelt dosis af Refixia® 40 IE/kg, Alprolix® 50 IE/kg og Idelvion® 35 IE/kg, på hhv. ~16 IE/dL¹, 3,2 IE/dL¹¹ og ~10 IE/dL^{6*}.

[†]For protokolleret population er dalværdien for Refixia® estimeret på baggrund af 15 IE/dL for 12-17 årige og 17 IE/dL for >17 årige¹.

^{*}For protokolleret dosis for Idelvion® er dalværdi estimeret på baggrund af doser på 25 IE/kg, men dalværdi på ~7 IE/dL eller 50 IE/kg med dalværdi på ~14 IE/dL.

Det kan af ovenstående sammenligninger af dalværdier konkluderes, at dalværdien for Refixia® uanset er højere end værdierne for både Alprolix® og Idelvion®. Dette skyldes både Refixias® clearance-rate og halveringstid, men også den høje genfindning (incremental recovery) for Refixia® på 0,018-0,019 IE/mL pr IE/kg¹.

I tillæg til den høje dalværdi med 40IE/kg Refixia® ugentligt er det vist hos patienter ≥ 13 år, at det gennemsnitlige faktoraktivitetsniveau er inden for normalområdet (>40 IE/mL) i 5,4 døgn efter indgift¹³.

Ad 3.2 Øvrige overvejelser

I det følgende beskrives øvrige forhold efterspurgt af Fagudvalget primært i tabelformat, imens Rekonstitutionssystem (device), Infusionshastighed, Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang) samt Medfølgende utensilier efterfølgende beskrives.

Øversigt over fremstillingsdetaljer (Tabel 3)

ATC	Lægemiddel	Indholdsstof	Producent	Fremstilling	Humant eller animalsk protein i cellekultur	Human albumin som stabilisator	Plasmakilde	Oprensning og virusinaktivering	Patogener som teoretisk kan findes i produktet trods inaktivering
Rekombinante FIX præparater									
B02BD04	Alprolix®	Eftrenonacog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskrømatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-
	Idelvion®	Albutrepe nonacog alfa	CSL Behring	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskrømatografi, opløsningsmiddel, nanofiltration	-
	Refixia®	Nonacog beta pegol	Novo Nordisk A/S	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskrømatografi, nanofiltration (20 nm filter) ⁷	-

Forkortelser: HEK (Human Embryonic Kidney), CHO (Chinese Hamster Ovary)

Produktstyrker og -holdbarhed (Tabel 4)

ATC	Produkt	Styrker (IE)						Holdbarhed		
		250	500	1000	1500	2000	3000	I køleskab	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
Faktor IX										
B02BD04	Alprolix®	x	x	x		x		48 mdr. 2-8°C	6 mdr. ≤30°C	6 timer ≤30°C
	Idelvion®	x	x	x		x		Ej relevant	24 mdr. ≤25°C (250/500 IE) 36 mdr. ≤25°C (1000/2000 IE)	8 timer ≤25°C
	Refixia® ¹		x	x		x		48 mdr. 2-8°C	6 mdr. ≤30°C	24 timer 2-8°C 4 timer ≤30°C

*Inden for den samlede opbevaringstid kan nogle produkter opbevares ved stuetemperatur i en begrænset periode. Når først produktet er blevet fjernet fra køleskabet, må det ikke sættes tilbage i køleskabet. I dette tilfælde udløber produktet med udgangen af de måneder, produktet kan opbevares uden for køleskab eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton. ** Produkterne bør anvendes straks men er påvist kemisk og fysisk stabile efter rekonstitution i anførte antal timer, se nærmere detalje i SmPC.

Analysemetoder til potensbestemmelse (Tabel 5)

Produkt	Indholdsstof	FIX potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Refixia®	Nonacog beta pegol	One-stage clotting med SynthAFax som aPTT reagens vs 4. IS FIX koncentrat ⁷	Nej. Anvend Cephascreen, SynthAFax eller anden aPTT reagens, der er kvalificeret til brug med Refixia® ⁷ eller chromogenic assay (Biophen or ROX Factor IX) ¹⁴

Rekonstitutionssystem (device)¹

Refixia® leveres som ét hætteglas med pulver, en adapter, samt en forfyldt sprøjte med solvens.



Billede 1. Refixia® hætteglas (500 IE) og forfyldt sprøjte med solvens.

Rekonstitution foregår ved at overføre solvensen fra den præfyldte sprøjte til hætteglasset med pulver, blande og derefter overføre opløsningen til sprøjten. Opløsningen injiceres derefter intravenøst. Sprøjten er forsynet med en standard luerlock kobling.

Infusionshastighed¹

Refixia® kan injiceres med op til 4 mL/min.

De forskellige pakningstørrelser muliggør blanding af opløsning med en koncentration på op til 500 IE/mL.

En injektion af 40 IE/kg til en patient på 70 kg kan således gennemføres i løbet af mindre end 1½ minut, såfremt patienten ikke føler ubehag ved injektionshastigheden.

Pakningens størrelse

Uanset styrke er størrelsen på Refixia® pakningen 121,5 x 71 x 44,5 mm, med et rumfang på 0,384L og en vægt på 68 g. *Disse data er endnu ikke opgivet i offentligt tilgængelige dokumenter, men er ikke konfidentielle.*

Medfølgende utensilier¹

Utensilier (spritwaps, kanyler, plaster mm) leveres uden omkostninger i Novo Nordisks Infusions Kits. Således er det ikke en del af Refixia® pakningen, hvilket kan være en opbevaringsmæssig fordel.

Ad 4 Litteratursøgning

Der er foretaget litteratursøgning i PUBMED og i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ved brug af søgetermerne: Hæmofili B, nonacog beta pegol, N9-GP, glycoPEGylated factor IX, Refixia, eftrenonacog alfa, rFIXFc, factor IX Fc fusion protein, Alprolix, albutrepenonacog alfa, rIX-FP, factor IX albumin fusion protein, Idelvion samt QoL, Quality of Life, EQ-5D, HAEM-A-QOL. Fuldtekstartiklerne af Collins et al 2014⁴, Powell et al 2013⁵ og Santagostino et al 2016⁶ blev udvalgt, da de beskriver forsøgsdesign og resultater for Paradigm 2, B-LONG og PROLONG-9FP, altså behandling af den relevante population med hhv. Refixia®, Alprolix® og Idelvion®.

Ad 4.1 Databehandling/analyse

I det følgende gives en kort narrativ beskrivelse af de tre kliniske forsøg Paradigm2, B-LONG og PROLONG-9FP, der belyser behandling af populationen i fokus, med hhv. Refixia®, Alprolix® og Idelvion®. Data der indgår som svar til Fagudvalgets protokollerede spørgsmål, er ikke behandlet nedenfor, da de allerede er taget i betragtning ovenfor.

Paradigm 2 (Refixia®)⁴

Fase 3 studie af 74 PTP uden tidl. inhibitor med FIX ≤2 %, i alderen 13 til 65 år. Forsøgspersonerne blev fulgt i op til 52 uger.

Studiet bestod af 3 arme, hvor af to blev behandlet profylaktisk med enten 10IE/kg pr uge (30 patienter) eller 40 IE/kg pr uge (29 patienter). De resterende 15 patienter blev behandlet on demand og vil ikke blive yderligere omtalt.

Ved sammenligning af de to profylakse grupper blev det konstateret, at den årlige blødningsrate for patienter i 40 IE/kg-armen var 49% lavere end blødningsraten for patienterne i 10 IE/kg-armen ($p < 0,05$).

45% af patienterne i 40 IE/kg-armen oplevede ingen blødninger. 98,6 % af blødningerne i 40 IE/kg-armen blev behandlet succesfuldt med én dosis Refixia® (40 IE/kg).

For yderligere information om Paradigm 2 se bilag 1.

B-LONG (Alprolix®)⁵

Fase 3 studie af 123 PTP uden tidl. inhibitor med FIX ≤ 2 %, i alderen 12 til 71 år.

Forsøgspersonerne blev fulgt i op til 77 uger.

Studiet bestod af 4 arme, gruppe 1 (63 patienter) og gruppe 2 (29 patienter) blev behandlet profylaktisk med en startdosis og -interval af Alprolix® på henholdsvis 50 IE/kg ugentligt og 100 IE/kg hver 10. dag.

Behandlingsmålet i dette studie er en dalværdi på 1-3 IE/dL over baseline. Således blev dosis individuelt justeret i gruppe 1 og doseringsintervallet individuelt justeret i gruppe 2, begge på baggrund af dalværdi. Median dosis i gruppe 1 er 45,2 (25,0 – 74,3) IE/kg pr uge.

Gruppe 3 blev behandlet on demand og gruppe 4 omhandler behandling under kirurgi, disse bliver ikke yderligere omtalt.

Den mediane årlige blødningsrate i gruppe 1 var 2,95 (1,01-4,35) vs 1,38 (0,00-3,43) i gruppe 2.

23 % af patienterne i gruppe 1 oplevede ingen blødninger. 90,4% af blødningerne i studiet blev behandlet succesfuldt med én injektion Alprolix® (median dosis 46,07 IE/kg).

For yderligere information om B-LONG se bilag 2.

PROLONG-9FP (Phase III) (Idelvion®)⁶

Fase 3 studie af 63 PTP uden tidl. inhibitor med FIX ≤ 2 %, i alderen 12 til 61 år.

Forsøget blev afsluttet da 50 patienter havde opnået ≥ 50 eksponeringsdage.

23 patienter fik on demand behandling i 6 måneder og derefter ugentlig profylakse med 35-50 IE/kg i 6 måneder og 40 patienter fik efter 6 måneder med ugentlig profylakse mulighed for længere interval på 10 dage (7 patienter) eller 14 dage (21 patienter) med 75 IE/kg.

Den mediane årlige blødningsrate var 0 (0-1,87) under profylakse hver 7. dag, 0 (0-1,78) hver 10. dag og 1,08 (0-2,7) ved 14-dages profylakse.

I gruppen af patienter, der blev behandlet med profylakse fra start (n=40), oplevede 25 % ingen blødninger. 92,1 % af disse blødninger kunne behandles med én enkelt injektion Idelvion® (median dosis er ikke opgivet).

For yderligere information om PROLONG-9FP (Phase III) se bilag 3.

Konklusion

Refixia® vil give patienter med hæmofili B mulighed for at leve et tilnærmelsesvist normalt liv, hvis man ser bort fra at de skal injicere 40 IE/kg én gang om ugen. Dette gøres på mindre end 1,5 minutter hos en gennemsnitlig patient på 70 kg.

Referencer

1. EMA. Summary of Product Characteristics, Refixia (nonacog beta pegol). *SmPC*: European Medicines Agency; 2017.
2. WFH. World Federation of Haemophilia Report on the Annual Global Survey 2015. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>: WFH; 2016:Tilgået: September 2017.
3. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. In: <http://www.regioner.dk/media/3616/bgn-haemofili-incl-bilag-1-2-3.pdf>, ed2016:Tilgået: juni 2017.
4. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124(26):3880-3886.
5. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2313-2323.
6. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016;127(14):1761-1769.
7. EMA. EPAR Assessment Report Refixia. European Medicines Agency; 2016.
8. EMA. EPAR Assessment Report Alprolix. European Medicines Agency; 2016.
9. EMA. EPAR Assessment Report Idelvion. European Medicines Agency; 2016.
10. Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016;22(4):e267-274.
11. EMA. Summary of Product Characteristics, Alprolix (eftrenonacog alfa). European Medicines Agency; 2016.
12. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(6):378-385.
13. Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, et al. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia*. 2017;DOI: 10.1111/hae.13191.
14. Tiefenbacher S, Bohra R, Amiral J, et al. Qualification of a select one-stage activated partialthromboplastin time-based clotting assay and twochromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(DOI: 10.1111/jth.13787):12.

Bilag 1. Yderligere information om Paradigm 2⁴

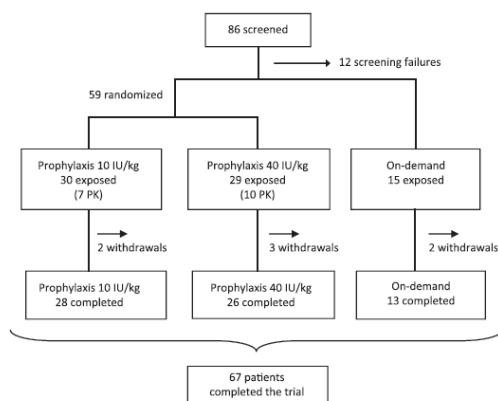


Figure 1. Patient enrolment and outcomes. A total of 86 patients were screened, of whom 12 were screening failures, leaving 74 patients who were exposed to nonacog beta pegol. At the screening visit, the patient and the investigator decided together whether the patient should be allocated to prophylaxis (59 patients) or on-demand treatment (15 patients). Patients allocated to prophylaxis were randomly assigned to once-weekly dosing of either 10 or 40 IU/kg. A total of 7 patients were withdrawn during the trial, distributed evenly between the treatment groups. None of the withdrawals were a result of adverse events. Screening failures and withdrawals together constituted 19 (22%) of the 86 screened patients. A total of 17 patients participated in a pharmacokinetic session at trial initiation, and all but 1 had a second pharmacokinetic session after 12 to 44 weeks of prophylaxis, leaving 16 patients (7 in the 10 IU/kg group and 9 in the 40 IU/kg group) with complete pharmacokinetic assessments.

Table 2. Baseline demographics and patient characteristics

Characteristics	10 IU/kg	40 IU/kg	On demand	All
Number of patients	30	29	15	74
Age, years				
Mean (SD)	32.4 (13.9)	30.0 (15.8)	32.4 (12.0)	31.4 (14.2)
Weight, kg				
Mean (SD)	75.6 (13.0)	70.4 (15.1)	76.1 (16.6)	73.7 (14.7)
Race, n (%)				
White	16 (53.3)	21 (72.4)	11 (73.3)	48 (64.9)
Asian	8 (26.7)	5 (17.2)	3 (20.0)	16 (21.6)
Black or African American	2 (6.7)	3 (10.3)	—	5 (6.8)
Other	4 (13.3)	—	1 (6.7)	5 (6.8)
Previous treatment regimen,* n (%)				
Prophylaxis	20 (66.7)	17 (58.6)	2 (13.3)	39 (52.7)
On demand	10 (33.3)	12 (41.4)	13 (86.7)	35 (47.3)
Previous prophylaxis patients, n (%)				
Recombinant FIX	11 (55.0)	10 (58.8)	—	21 (53.8)
Plasma FIX product	9 (45.0)	7 (41.2)	2 (100.0)	18 (46.2)
Classification of hemophilia,† n (%)				
Moderate (1-2 IU/dL)	7 (23.3)	5 (17.2)	2 (13.3)	14 (18.9)
Severe (<1 IU/dL)	23 (76.7)	24 (82.8)	13 (86.7)	60 (81.1)
F9 genotype,‡ n (%)				
N	27 (100.0)	24 (100.0)	15 (100.0)	66 (100.0)
Null mutations	7 (25.9)	1 (4.2)	5 (33.3)	13 (19.7)
Nonnull mutations	20 (74.1)	23 (95.8)	10 (66.7)	53 (80.3)
Arthropathy at baseline,¶ n (%)				
Yes	20 (66.7)	18 (62.1)	10 (66.7)	48 (64.9)
No	10 (33.3)	11 (37.9)	5 (33.3)	26 (35.1)
Target joints at baseline,§ n (%)				
Yes	13 (43.3)	15 (51.7)	12 (80.0)	40 (54.1)
No	17 (56.7)	14 (48.3)	3 (20.0)	34 (45.9)

FIX, coagulation factor IX; SD, standard deviation.

*Two patients receiving previous prophylaxis chose to enroll into the on-demand treatment group. These 2 patients entered the trial at a time at which the prophylaxis groups were not yet opened for enrollment because of regulatory authority requirements in the patients' country of origin.

†Classification as defined in medical records. Only patients with FIX activity 2 IU/dL or less were eligible.

‡Null mutation genotypes included large deletions/insertions, inversions, and nonsense mutations. Nonnull mutations included small deletions/insertions, splice site and missense mutations, and substitutions.¹³ Mutations in the F9 gene were determined by either laboratory analysis carried out in the trial or, alternatively, by post hoc classification of gene defects reported in patients' medical records where possible.

¶The presence and extent of arthropathy in joints at baseline was recorded at the discretion of the investigator and was based on descriptions by the patients.

§A target joint was defined as 3 or more bleeding episodes in a particular joint within a period of 6 months before trial.

Table 3. ABRs

Characteristics	10 IU/kg	40 IU/kg	On demand
All patients			
N	30	29	15
Median (IQR)	2.93 (0.99-6.02)	1.04 (0.00-4.00)	15.58 (9.56-26.47)
Estimated rate (95% CI)*	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)	—
P value†	.40	.01	
Previous prophylaxis patients			
N	20	17	2
Bleeding rate during the last 12 months before trial‡			
Median	4.75	4.00	9.50
Estimated rate	5.13	7.49	9.50
Bleeding rates during trial			
Median	2.99	1.93	25.69
Estimated rate	4.68	3.33	29.4
Previous on-demand patients			
N	10	12	13
Bleeding rate during the last 12 months before trial‡			
Median	14.0	12.5	15.0
Estimated rate	17.9	21.2	22.7
Bleeding rates during trial			
Median	2.06	0.52	13.0
Estimated rate	4.30	1.32	17.6
All patients by type of bleed			
Spontaneous bleeding episodes			
Median (IQR)	0.97 (0.00-4.01)	0.00 (0.00-0.98)	11.1 (7.16-15.8)
Estimated rate (95% CI)*	3.14 (1.78-5.56)	1.22 (0.48-3.10)	
Traumatic bleeding episodes			
Median (IQR)	0.98 (0.00-1.93)	0.00 (0.00-2.04)	1.73 (0.00-8.95)
Estimated rate (95% CI)*	1.35 (0.81-2.24)	1.29 (0.76-2.19)	

*Estimated rates for prophylaxis patients are based on a Poisson regression model with dose as a factor, allowing for overdispersion and using treatment duration as an offset.

†P values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the estimated rate is at least 4.8, evaluated at the 2.5% level.

‡Bleeding rate during the last 12 months before trial on that particular treatment regimen.

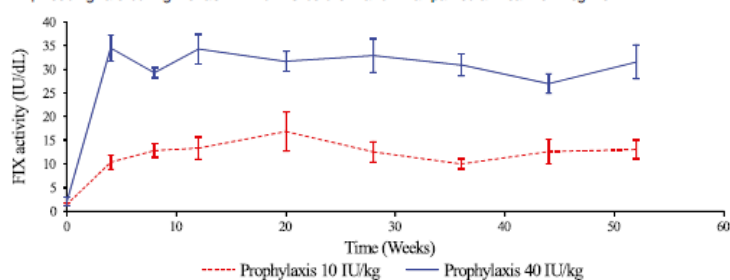


Figure 2. Mean predose FIX activity during trial. The graph shows the mean (\pm standard error of the mean) FIX activity in predose samples for the 10 IU/kg and 40 IU/kg prophylaxis groups. A 1-stage clotting assay was used to determine the FIX activity (IU/dL) in predose blood samples collected at clinical visits during the trial. Analysis was performed at a central laboratory, using a product-specific reference standard for calculation of the FIX activity.

Bilag 2. Yderligere information om B-LONG⁵

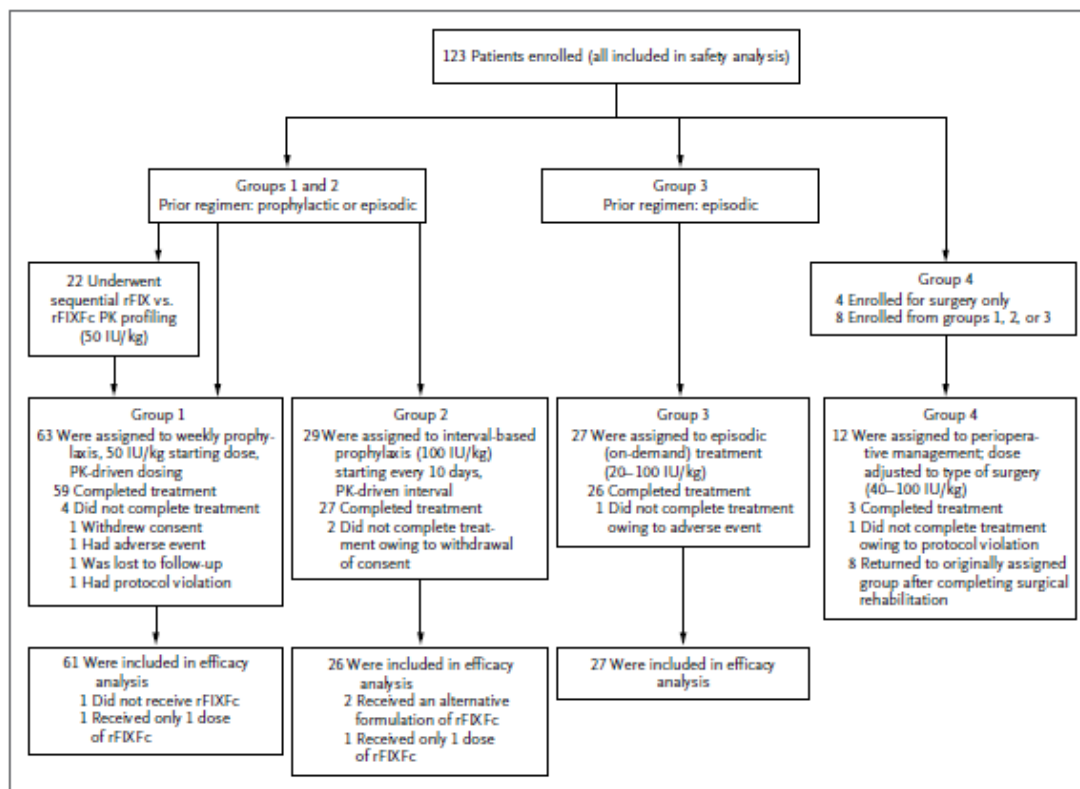


Figure 1. Numbers of Patients Who Were Enrolled, Assigned to a Study Group, and Included in the Efficacy Analysis.

After screening, patients who had been receiving a prophylactic regimen could enroll in group 1 or 2, whereas those who had been receiving episodic treatment could enroll in any treatment group. The regimen history was unknown for 1 participant in group 1. Participants meeting the criteria for study inclusion who required major surgery could enter group 4 either directly or from group 1, 2, or 3. Complete pharmacokinetic (PK) profiles for recombinant factor IX (rFIX) and recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) were available for 22 participants at baseline. Two participants were withdrawn from the study because of adverse events (an infection and a motorcycle accident); both participants were hospitalized in countries where the study drug could not be imported; therefore, the study treatment was discontinued and the patients were withdrawn from the study. Owing to a change in the manufacturing process for rFIXFc, participants who had received only an earlier form of rFIXFc were excluded from the efficacy analysis.

Refixia® (nonacog beta pegol) Endelig ansøgning til Medicinrådet

Characteristic	Group 1: Weekly Prophylaxis (N=63)	Group 2: Interval-Adjusted Prophylaxis (N=29)	Group 3: Episodic Treatment (N=27)	Total (N=119)†
Age—yr				
Median	28	33	36	30
Range	12–71	12–62	14–64	12–71
Weight—kg				
Median	70.2	76.0	65.0	72.0
Range	45.2–186.7	50.0–128.0	45.0–91.7	45.0–186.7
Race or ethnic group — no. (%)				
White	41 (65.1)	18 (62.1)	11 (40.7)	70 (58.8)
Black	7 (11.1)	2 (6.9)	1 (3.7)	10 (8.4)
Asian	7 (11.1)	7 (24.1)	14 (51.9)	28 (23.5)
Other‡	8 (12.7)	2 (6.9)	1 (3.7)	11 (9.2)
Geographic location — no. (%)				
Europe	21 (33.3)	12 (41.4)	2 (7.4)	35 (29.4)
North America	18 (28.6)	7 (24.1)	11 (40.7)	36 (30.3)
Other§	24 (38.1)	10 (34.5)	14 (51.9)	48 (40.3)
Factor IX level — no. (%)				
<1 IU/dl	50 (79.4)	22 (75.9)	26 (96.3)	98 (82.4)
1–2 IU/dl	13 (20.6)	7 (24.1)	1 (3.7)	21 (17.6)
Prestudy factor IX therapy — no. (%)¶				
Prophylaxis	33 (53.2)	15 (51.7)	0	48 (40.7)
Episodic treatment	29 (46.8)	14 (48.3)	27 (100.0)	70 (59.3)
Estimated no. of bleeding episodes in prior 12 mo				
Overall				
Median	10.5	10.0	18.0	12.0
Range	0–70	0–100	5–50	0–100
With prior prophylaxis				
Median	2.5	2.0	NA	2.0
Range	0–21	0–7	NA	0–21
With prior episodic treatment	23.0 (6–70)	25.0 (10–100)	18.0 (5–50)	22.0 (5–100)
≥1 Target joint — no. (%)	36 (57.1)	8 (27.6)	14 (51.9)	58 (48.7)
HIV-positive — no. (%)	5 (7.9)	1 (3.4)	2 (7.4)	8 (6.7)
HCV-positive — no. (%)	38 (60.3)	15 (51.7)	14 (51.9)	67 (56.3)

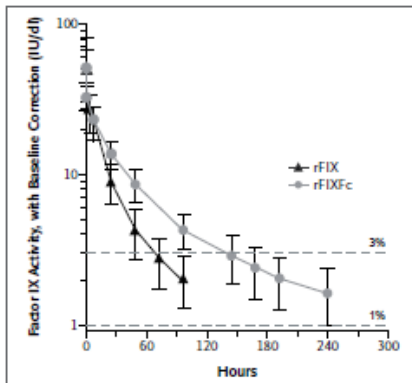


Figure 2. Duration of Factor IX Activity with Recombinant Factor IX and rFIXFc at a Dose of 50 IU per Kilogram of Body Weight.

The data presented represent factor IX activity (mean \pm SD) for each treatment group. The dashed lines indicate factor IX trough levels of 1 IU per deciliter (1%) and 3 IU per deciliter (3%). Pharmacokinetic measures were assessed for 22 participants at baseline. The terminal half-life of rFIXFc (geometric mean, 82.1 hours) was significantly longer than that of rFIX (geometric mean, 33.8 hours, based on a 96-hour sampling schedule) ($P < 0.001$). The half-life of rFIX, calculated on the basis of the traditional 48-hour pharmacokinetic sampling schedule, was 17.04 hours (95% confidence interval [CI], 15.89 to 18.26), which is similar to previously reported 48-hour data.²⁵ Clearance was significantly lower for rFIXFc (3.2 ml per hour per kilogram of body weight; 95% CI, 2.8 to 3.6) than for rFIX (6.3 ml per hour per kilogram; 95% CI, 5.6 to 7.1). The dose-normalized area under the curve was 31.3 IU \times hour per deciliter per international unit per kilogram (95% CI, 27.9 to 35.2) and 15.8 IU \times hour per deciliter per IU per kilogram (95% CI, 14.0 to 17.7) for rFIXFc and rFIX, respectively. Times to 1 and 3 IU per deciliter above baseline were 11.2 days (95% CI, 10.2 to 12.4) and 5.8 days (95% CI, 5.1 to 6.6), respectively, for rFIXFc versus 5.1 days (95% CI, 4.6 to 5.7) and 2.8 days (95% CI, 2.6 to 3.1), respectively, for rFIX ($P < 0.001$).

Table 2. Efficacy End Points for Weekly Prophylaxis, Interval-Adjusted Prophylaxis, and Episodic Treatment.

End Point	Group 1: Weekly Prophylaxis (N=61)	Group 2: Interval-Adjusted Prophylaxis (N=26)	Group 3: Episodic Treatment (N=27)
Annualized bleeding rate (95% CI)*	3.12 (2.46–3.95)	2.40 (1.67–3.47)	18.67 (14.01–24.89)
Reduction in annualized bleeding rate vs. group 3 — %*	83 (<0.001)	87 (<0.001)	
Annualized bleeding rate			
Overall	3.0 (1.0–4.4)	1.4 (0.0–3.4)	17.7 (10.8–23.2)
Spontaneous	1.0 (0.0–2.2)	0.9 (0.0–2.3)	11.8 (2.6–19.8)
Traumatic	1.0 (0.0–2.1)	0.0 (0.0–0.8)	2.2 (0.0–6.8)
Joint	1.1 (0.0–4.0)	0.4 (0.0–3.2)	13.6 (6.1–21.6)
Spontaneous	1.0 (0.0–2.1)	0.0 (0.0–1.7)	5.1 (2.6–17.3)
Traumatic	0.0 (0.0–1.1)	0	1.3 (0.0–3.6)
Muscle	0.0 (0.0–1.0)	0	4.0 (1.0–6.8)
Spontaneous	0	0	1.0 (0.0–3.6)
Traumatic	0	0	1.1 (0.0–2.7)
Baseline trough level of factor IX†			
<1 IU/dl			
Median	2.6	1.1	18.5
Interquartile range	1.0–4.1	0.0–2.9	13.2–23.2
1–2 IU/dl			
Median	4.5	3.4	7.7
Interquartile range	0.0–6.4	0.0–5.7	7.7–7.7

Table 2. (Continued.)

End Point	Group 1: Weekly Prophylaxis (N=61)	Group 2: Interval-Adjusted Prophylaxis (N=26)	Group 3: Episodic Treatment (N=27)
Dose for weekly prophylaxis — IU/kg‡			
Overall			
Median	45.2		
Range	25.0–74.3		
Last 6 mo in study			
Median	40.7		
Range	21.3–82.7		
Last 3 mo in study			
Median	40.5		
Range	16.7–87.6		
Interval for interval-adjusted prophylaxis — no. of days‡			
Overall			
Median		12.5	
Range		7.8–15.9	
Last 6 mo in study			
Median		13.8	
Range		7.8–19.1	
Last 3 mo in study			
Median		14.0	
Range		7.7–20.8	

* Annualized bleeding rates (the number of bleeding episodes per participant divided by the number of days in the efficacy period, multiplied by 365.25) were calculated with the use of the negative binomial regression model to control for participants' time in the study. CI denotes confidence interval. P<0.001 for the rate reductions in groups 1 and 2 as compared with group 3.

† The baseline trough level was the minimum factor IX level measured in screening and baseline laboratory tests. In groups 1, 2, and 3, the numbers of participants with trough levels of less than 1 IU per deciliter were 48, 21, and 26, respectively, and the numbers with levels between 1 and 2 IU per deciliter were 13, 5, and 1, respectively.

‡ Changes in pharmacokinetically driven dosing for groups 1 and 2 were allowed to achieve trough levels that were 1 to 3 IU per deciliter above baseline. If participants had two breakthrough spontaneous bleeding episodes in a rolling 3-month period, the dose (in group 1) or the interval (in group 2) could be adjusted to provide more protection. The numbers of participants who remained in the study for 9 or more months were 58 in group 1 and 26 in group 2; the numbers were the same for participants who remained in the study for 6 or more months.

Bilag 3. Yderligere information om PROLONG-9FP⁶

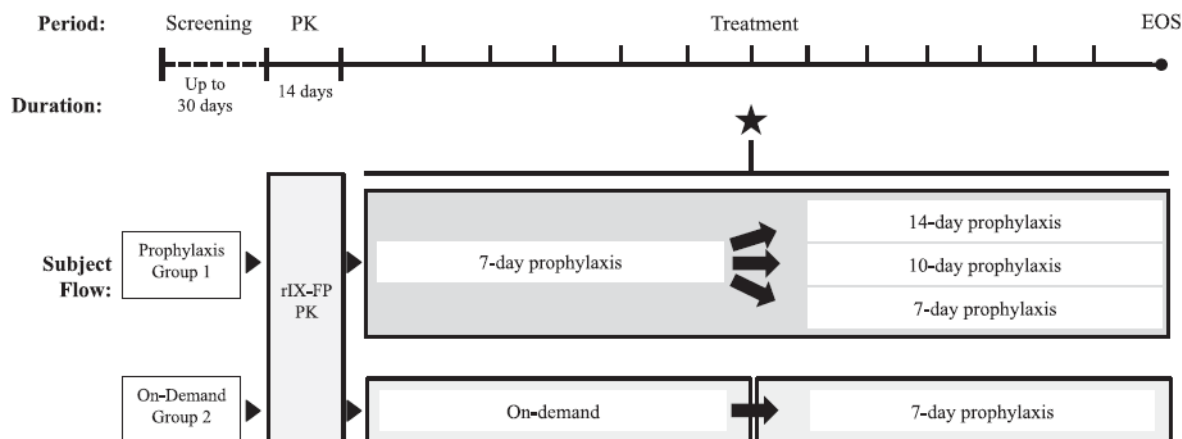


Figure 1. Study design. The study consisted of a 1-month screening period, 14-day PK assessment, followed by active treatment of at least 12 months. Patients were assigned to either prophylaxis treatment (group 1) or on-demand treatment (group 2) based on previous treatment regimen. Group 1 patients received weekly prophylaxis for 26 weeks and then were evaluated for eligibility to switch to a longer treatment interval (star). Group 2 received on-demand treatment of the first 26 weeks followed by weekly rIX-FP prophylaxis for an additional 26 weeks or longer. Subjects were required to have no spontaneous bleeds for at least 1 month and be on a stable dose of ≤ 40 IU/kg or ≤ 50 IU/kg rIX-FP to switch to a 14-day or 10-day treatment interval, respectively. Subjects continued on 7-, 10-, or 14-day prophylaxis for the remaining treatment period. A subset of subjects in group 1 (the first 15 patients naive to rIX-FP to enroll) repeated the PK assessment of 50 IU/kg rIX-FP at approximately week 26, prior to switching to a longer treatment interval. EOS, end of study.

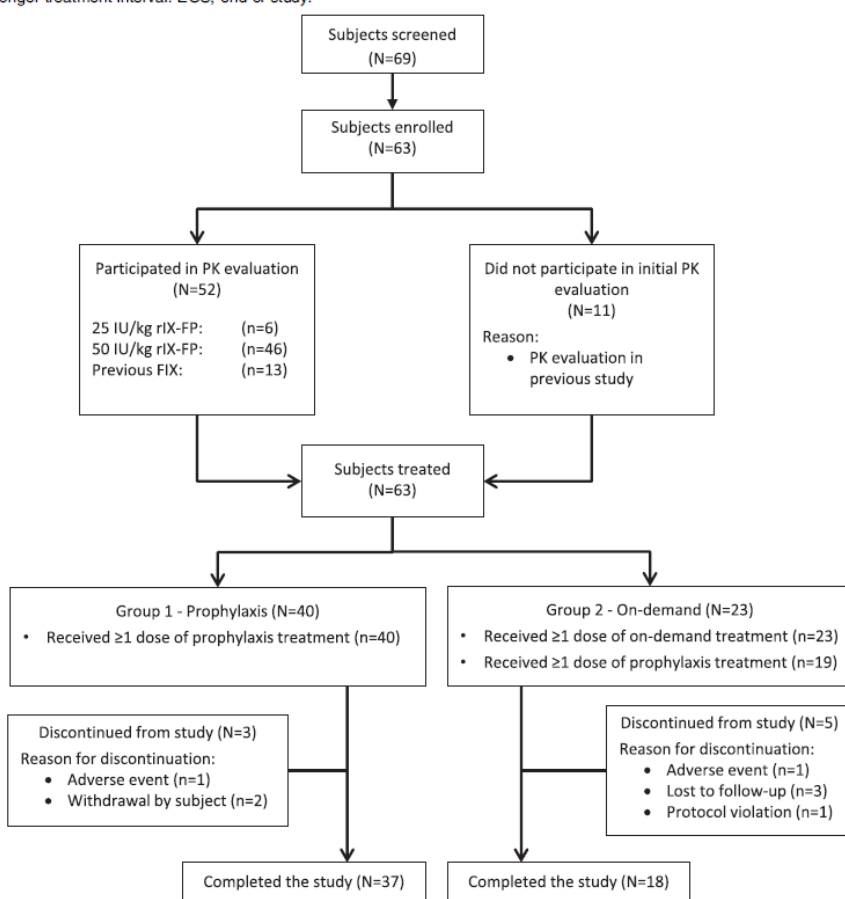


Figure 2. Patient enrollment and study flow diagram. The diagram shows the flow and disposition of patients in the trial. Following screening, 63 subjects were enrolled in the study. All subjects who had not previously undergone PK analysis of rIX-FP in a previous study participated in PK evaluation of 25 IU/kg (n = 6) or 50 IU/kg rIX-FP (n = 46). A subset of subjects (n = 13) also participated in a PK evaluation of their previous FIX product (pdFIX or rFIX). A subset of subjects (n = 15) repeated PK analysis of 50 IU/kg rIX-FP at approximately week 26. Subjects were assigned either weekly prophylaxis (group 1) or on-demand treatment (group 2) with rIX-FP, based on their prior treatment regimen. Eight subjects discontinued from the study for the following reasons: AEs (n = 2), subject decision (n = 2), lost to follow-up (n = 3), and protocol violation (n = 1, unwillingness to switch to prophylaxis after on-demand treatment).

Table 1. Baseline demographics and patient characteristics

Characteristics	Prophylaxis (N = 40)	On-demand (N = 23)	Overall (N = 63)
Age, y			
Mean (SD)	31.6 (15.2)	35.3 (11.1)	33.0 (13.9)
Adolescents (12-17 y), n	7	0	7
Race, n (%)			
White	33 (82.5)	19 (82.6)	52 (82.5)
Asian	6 (15.0)	4 (17.4)	10 (15.9)
Black/African American	1 (2.5)	0	1 (1.6)
Weight, kg			
Mean (SD)	69.6 (14.4)	75.1 (20.7)	71.6 (17.0)
Geographic location, n (%)			
Asia	6 (15.0)	4 (17.4)	10 (15.9)
Europe	21 (52.5)	15 (65.2)	36 (57.1)
Middle East	11 (27.5)	0	11 (17.5)
North America	2 (5.0)	4 (17.4)	6 (9.5)
Previous treatment regimen			
On-demand	0	23 (100.0)	23 (36.5)
Prophylaxis	40 (100.0)	0	40 (63.5)
Previous FIX product			
rFIX	20 (50.0)	7 (30.4)*	27 (42.8)
pdFIX	9 (22.5)	12 (52.2)	21 (33.3)
rIX-FP†	11 (27.5)	4 (17.4)	15 (23.8)
Classification of hemophilia, n(%)			
≤1 IU/dL	35 (87.5)	20 (87.0)	
≤2 IU/dL	40 (100.0)	23 (100.0)	63 (100.0)
HIV positive	7 (17.5)	5 (21.7)	12 (19.0)
HBV positive	1 (2.5)	1 (4.3)	2 (3.2)
HCV positive	10 (25.0)	13 (56.5)	23 (36.5)
Chronic hemarthrosis/target joint§, n (%)	21 (52.5)	14 (60.9)	35 (55.6)
Total ABR 			
Mean (SD)	3.4 (3.8)	24.3 (7.3)	
Median (IQR)	2.0 (0, 4.5)	23.5 (22, 28)	
Spontaneous ABR 			
Mean (SD)	1.5 (2.2)	16.6 (8.6)	
Median (IQR)	0 (0, 2)	17.0 (10, 24)	
Nontrauma ABR ¶			
Mean (SD)	1.7 (2.5)	18.3 (6.7)	
Median (IQR)	1.0 (0, 2)	21.0 (12, 24)	

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.
 *Includes 1 subject previously on an investigational rFIX product.
 †Patients previously enrolled in phase 2 study with rIX-FP.¹³
 ‡FIX activity level (IU/dL) as recorded in subject medical records or measured at screening. All subjects had FIX activity ≤2 IU/dL in order to be eligible for the study.
 §Percentages are based on the number of patients with chronic hemarthrosis in at least 1 major joint (ankle, knee, or elbow) or a target joint, defined as at least 3 spontaneous bleeding episodes in the same joint in a 6-month period.²⁰
 ||Bleeding episodes in the 12 months prior to study entry.
 ¶Nontrauma defined as spontaneous and unknown cause bleeding episodes.

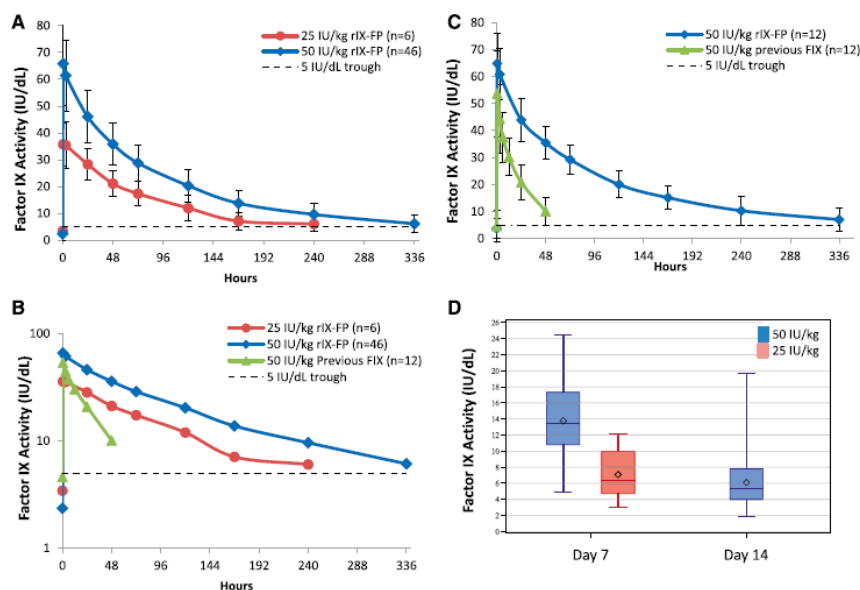


Figure 3. FIX activity after injection of a single dose of rFIX or previous FIX product (PK population). Mean baseline-uncorrected plasma FIX activity after administration of a single infusion of 25 or 50 IU/kg of rIX-FP or 50 IU/kg previous FIX product (pdFIX or rFX). Linear (A) and semilog (B) plots of rIX-FP over time. (C) Matched-pair plot patients who participated in both 50 IU/kg rIX-FP and 50 IU/kg previous FIX product. FIX activity was measured in international units per deciliter. Vertical bars represent SD. A horizontal dotted line represents the 5 IU/dL FIX activity level. (D) Box plot of FIX activity of rIX-FP at day 7 and day 14; the bar within the box represents the median, diamond represents the mean, the ends of the box are the IQR, and whiskers represent minimum and maximum values. FIX activity levels are not available for a dose of 25 IU/kg rIX-FP at day 14.

Table 3. ABRs of 7-, 10-, and 14-d prophylaxis regimens

	Prophylaxis (group 1) across-treatment regimens			Prophylaxis (group 1)* within-subject comparison		
	7-d Regimen (N = 40)	10-d Regimen (N = 7)	14-d Regimen (N = 21)	7-d Regimen (N = 21)	14-d Regimen (N = 21)	7-d vs 14-d Regimen
AsBR						
Median (IQR)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 1.0)	0 (0, 0)	0 (0, 1.0)	
Estimated rate†	0.65	0.56	0.83	0.29	0.83	0.35
95% CI‡	0.37, 1.13	0.27, 1.17	0.38, 1.77	0.068, 1.198	0.385, 1.771	0.076, 1.575
Mean difference (95% CI)‡						-0.79 (-1.780, 0.197)
Total ABR						
Median (IQR)	0 (0, 1.87)	0 (0, 1.78)	1.08 (0, 2.7)	0 (0, 1.53)	1.08 (0, 2.70)	
Estimated rate†	1.58	1.69	1.61	0.69	1.61	0.43
95% CI‡	1.02, 2.44	0.87, 3.28	0.93, 2.80	0.296, 1.626	0.930, 2.801	0.162, 1.138
Mean difference (95% CI)‡						-1.25 (-2.562, 0.070)
Joint ABR						
Median (IQR)	0 (0, 1.53)	0 (0, 0.88)	0 (0, 1.04)	0 (0, 0)	0 (0, 1.04)	
Estimated rate†	1.13	0.92	1.11	0.41	1.11	0.36
95% CI‡	0.70, 1.84	0.41, 2.04	0.51, 2.41	0.141, 1.161	0.513, 2.414	0.111, 1.199
Mean difference (95% CI)‡						-0.97 (-2.197, 0.249)
Treatment duration, wk						
Median (IQR)	38.4 (30.0, 82.3)	34.3 (21.3, 58.6)	55.1 (37.0, 63.6)			

The median assigned doses for the 7-, 10-, and 14-d prophylaxis regimens were 40, 75, and 75 IU/kg, respectively.

*Includes subjects with a minimum of 12 wk of treatment on both 7-d and 14-d prophylaxis.

†The estimated rate was calculated assuming a Poisson distribution.

‡95% CI based on Student *t* test from matched pairs design.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

The purpose of this form is to provide an overview of the basic information, literature search, study and analysis results that will serve as basis for the drug appraisal as new standard treatment*.

This form is to be regarded as a template of the minimum required information needed for the appraisal.

Because some analyses and results do not easily fit into the template, it is accepted that the template can be adjusted in order to fit the information and some information can be submitted as appendices i.e. search terms, study results and comparative analyses.

Medicinrådet (The Danish Medicines Council) will, as the project owner, distribute the sections related to the cost analysis to Amgros I/S.

In cases where confidential data is submitted please highlight the data with yellow and write a comment stating when it is expected that these data will be public. If confidential data is submitted in an appendix please also highlight these in yellow and remember to watermark the document as "confidential".

*"New standard treatment" means a treatment that is readily available at the hospitals, and not necessarily as "golden standard".

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Basic information *basisinformation*

Contact information <i>kontaktoplysninger</i>	
Name	Kasper Nørremark
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical Affairs Biopharm & Obesity
Phone	4523109982
Email	kpnm@novonordisk.com
Name	Christian Klyver Tikkanen
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Health economy and market access
Phone	4530753296
Email	ctik@novonordisk.com
Name	Markus Peter Hochmut
Title	MAPA and Business Unit Director Biopharm & Obesity
Area of responsibility	Market Access, Public Affairs
Phone	4530757516
Email	mrph@novonordisk.com

Overview of the Technology <i>oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name <i>generisk navn</i>	Nonacog beta pegol
Proprietary name <i>handelsnavn</i>	Refixia®
Marketing authorisation holder in Denmark <i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>	Novo Nordisk A/S Novo Allé 2880 Bagsværd Danmark
Pharmacotherapeutic group <i>farmakoterapeutisk klasse</i>	Hæmostatika, koagulationsfaktor IX
Active substance(s)	Nonacog beta pegol (rekombinant humant faktor IX (FIX) præparat)

<i>aktivt stof</i>	
Pharmaceutical form(s) <i>lægemiddelform</i>	Pulver og solvens til injektion i tre styrker 500 IE, 1000 IE og 2000 IE
ATC code <i>ATC kode</i>	B02BD04
Mechanism of action <i>virkningsmekanisme</i>	Refixia® er et oprenset rekombinant humant faktor IX (rFIX) med en 40 kDa polyetylene-glycol (PEG) selektivt koblet til specifikke N-linkede glykaner i rFIX's aktiverings peptid. Ved aktivering af Refixia vil aktiveringspeptidet indeholdende PEG-delen blive spaltet fra, og efterlader herved nativt aktiveret FIX (FIXa), der indgår i koagulationskaskaden. Den primære aminosyre sekvens af rFIX i Refixia er identisk med humant vild-type plasma-oprenset FIX. Der er ingen tilsætning af humant materiale eller materiale af dyreoprindelse i cellekulturen, oprensingsprocessen, konjugeringsprocessen, eller formuleringen af Refixia.
Therapeutic indication <i>terapeutisk indikation</i>	Behandling og profylakse af blødninger hos patienter fra 12 år og derover med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel)
Patient population(s) <i>patientpopulation(er)</i>	<i>Primærpopulation</i> Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet profylaktisk med et FIX præparat (PTP) Antal patienter med hæmofili B i Danmark er opgivet til 102, hvoraf 29 er i profylaktisk behandling med et FIX præparat. Af de i alt 102 patienter er 7% i mellem 0 og 13 år. <i>Subpopulation:</i> Subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %) Der findes ikke opgørelser over subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi.
Will dispensing be restricted to hospitals? <i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i>	Ja. (BEGR)
Dosage regimen <i>dosering</i>	Profylakse: 40IE/kg kropsvægt én gang pr uge. En gennemsnitlig patient på 70 kg skal således behandles med 145,600 IE årligt i profylakse.
Combination therapy and/or co-medication <i>kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i>	Ikke relevant
Packaging - types, sizes/number of units and concentrations <i>pakninger - typer, størrelser/antal enheder og styrker</i>	500 IE pulver og opløsning til injektion svarende til ca. 125 IE Refixia® per mL efter rekonstitution 1000 IE pulver og opløsning til injektion svarende til ca. 250 IE Refixia® per mL efter rekonstitution 2000 IE pulver og opløsning til injektion svarende til ca. 500 IE Refixia® per mL efter rekonstitution

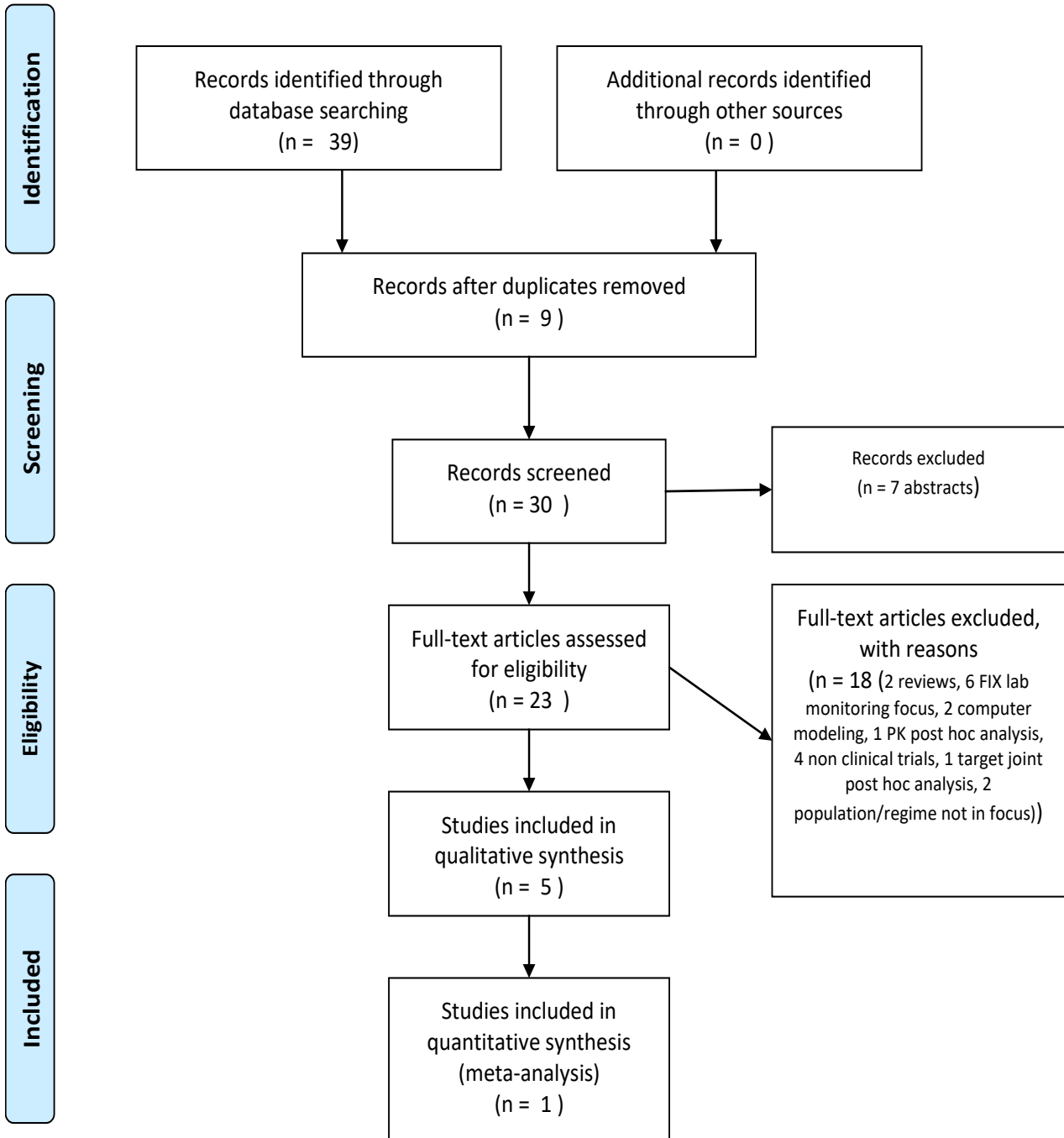
Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

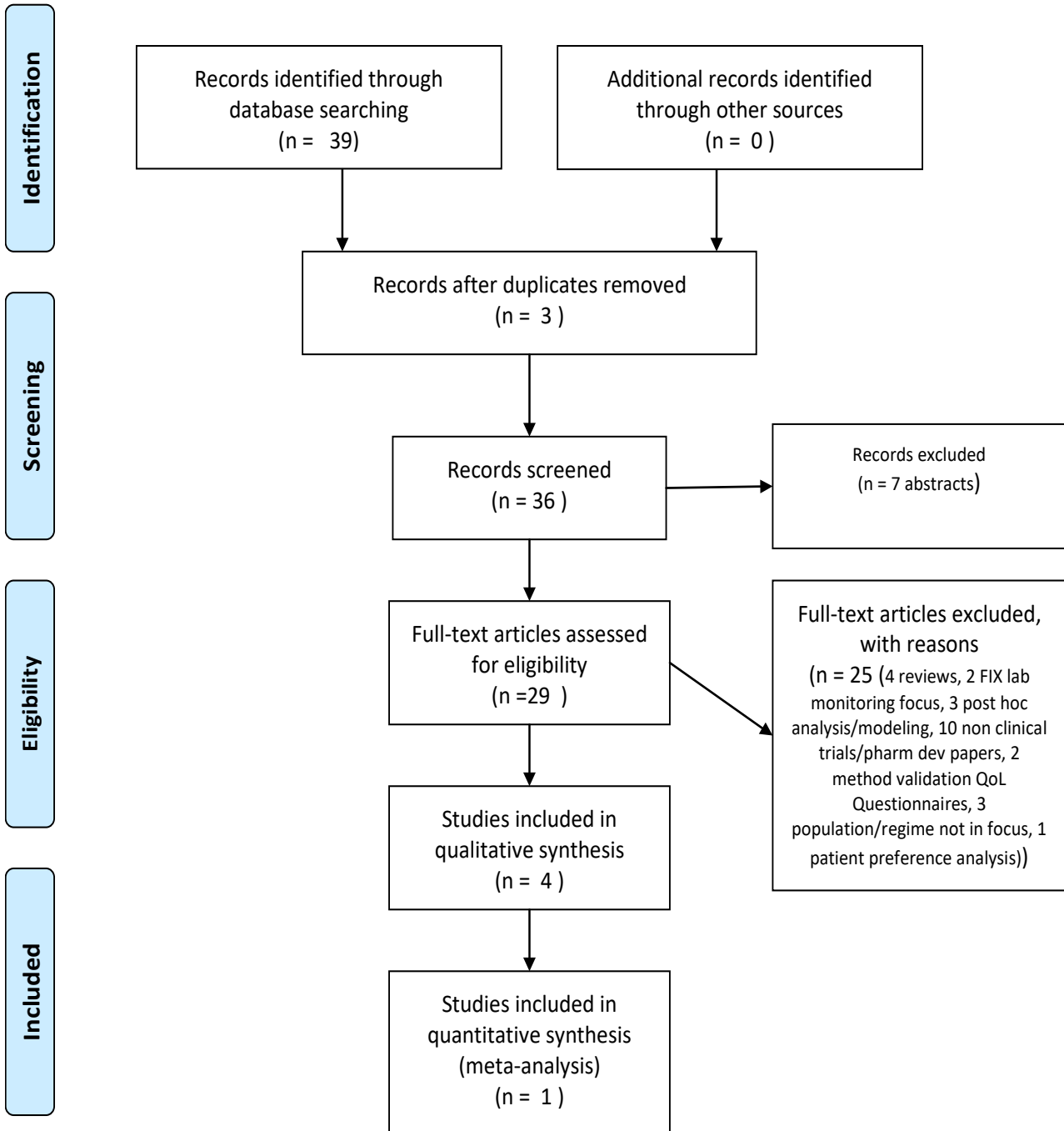
Literature search litteratursøgning

Databases and search terms <i>databaser og søgetermer/søgestreng</i>	<i>Der er foretaget litteratursøgning i PUBMED og i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ved brug af søgetermerne: Haemophilia B, nonacog beta pegol, N9-GP, glycoPEGylated factor IX, Refixia. Haemophilia B, eftrenonacog alfa, rFIXFc, factor IX Fc fusion protein, Alprolix. Haemophilia B, albutrepenonacog alfa, rIX-FP, factor IX albumin fusion protein, Idelvion.</i>
Date of search <i>dato for søgning</i>	<i>Søgningerne blev gennemført i september 2017</i>
Methods for literature selection <i>metode for litteraturselektion</i>	<i>Der blev søgt efter kliniske forsøg i den af Fagudvalg definerede population (Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet profylaktisk med et FIX præparat (PTP) samt patienter med behov for høj dalværdi. Ikke-fuldtekstartikler blev fravalgt. Desuden blev post-hoc analyser, biokemisk monitorering/laboratorie fokuserede arbejder, reviews, non-kliniske forsøg, metode/validerings/pharmaceutical development arbejder, patient preference undersøgelser samt forsøg udenfor interventionens eller komparatorers regime eller population i fokus valgt fra. Til brug i den kvantitative analyse blev udvalgt de tre fase III arbejder af Collins et al, 2014, Powell et al, 2013 og Santagostino et al 2016, da de dækker populationen og regimerne i fokus. I enkelte tilfælde bliver Fase I/II resultater draget ind i analysen.</i>
PRISMA flow diagram for literature selection <i>PRISMA flow diagram for litteraturselektion</i>	<i>Søge resultater og udvælgelse ses på de følgende tre ark (Lit(Refixia), Lit(Alprolix) og Lit(Idelvion)).</i>

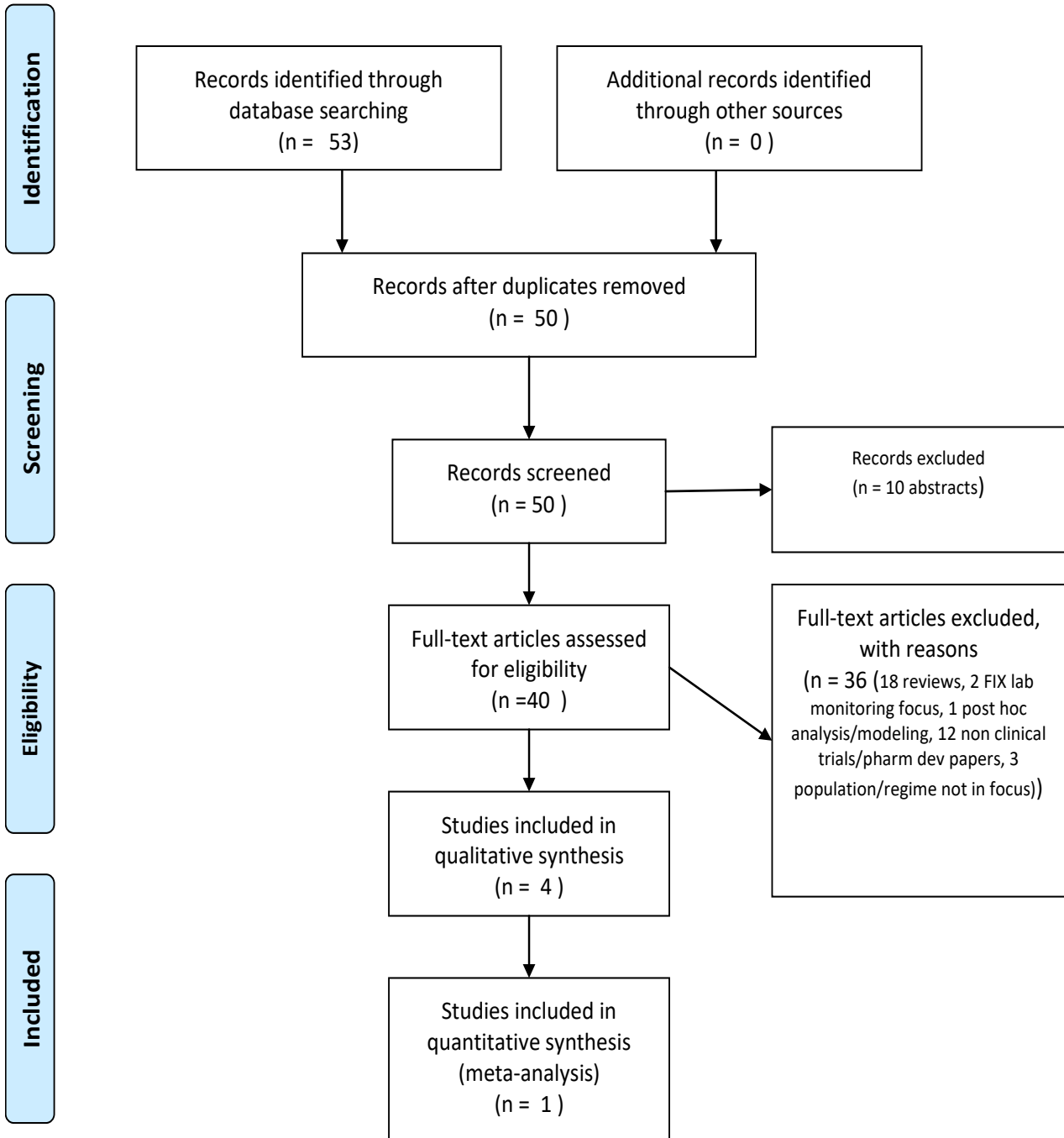
Refixia® litteratursøgning - PRISMA



Alprolix® litteratursøgning - PRISMA



Idelvion® litteratursøgning- PRISMA



Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	<i>Paradigm 2</i>
NCT-number	<i>NCT01333111</i>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	<i>Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood. 2014;124(26):3880-3886. i.e. Comparing XXX vs ZZZ in refractory patients, Andersen et al., NEJM, 2016</i>
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<i>Afsluttet multinationalt, randomiseret, single-blind fase III forsøg. Single-blind meant patients and investigators were blinded to the prophylaxis dose, but the investigator could become unblinded if the FIX activity needed to be measured.</i>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	<i>52 uger</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<i>Inclusion Criteria: Male patients with moderately severe or severe congenital haemophilia B with a factor IX activity of 2% or below according to medical records History of at least 150 exposure days to other factor IX products Patients currently treated on-demand with at least 6 bleeding episodes during the last 12 months or at least 3 bleeding episodes during the last 6 months, or patients currently on prophylaxis</i>
Intervention (n=74)	<i>Studiet bestod af 3 arme, hvor af to blev behandlet profylaktisk (randomiseret til) med enten 10IE/kg pr uge (30 patienter) eller 40 IE/kg pr uge (29 patienter). De resterende 15 patienter blev behandlet on demand og vil ikke blive yderligere omtalt.</i>
Comparison (n=) <i>komparator</i>	<i>Ikke relevant</i>
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>Primary Outcome Measures: Incidence of Inhibitory Antibodies Against Factor IX Defined as Titre Equal to or Above 0.6 BU (Bethesda Units) [Time Frame: 52 weeks after treatment start for patients on prophylaxis] Inhibitors were analysed with either the Nijmegen modified factor IX Bethesda assay or a heat/cold Nijmegen modified factor IX Bethesda assay. Number of subjects who developed</i>
Method of analysis <i>analysemodel</i>	<i>The analyses are based on all patients exposed to nonacog beta pegol.</i>
Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i>	<i>Ikke relevant</i>
Trial	<i>B-LONG</i>
NCT-number	<i>NCT01027364</i>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	<i>Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med. 2013;369(24):2313-2323. 6. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. Blood. 2016;127(14):1761-1769</i>
Design/study type	<i>Afsluttet fase 3, ikke-randomiseret, open-label study</i>

Design/studietype	<p>Studiet bestod af 4 arme, gruppe 1 (63 patienter) og gruppe 2 (29 patienter) blev behandlet profylaktisk med en startdosis og -interval af Alprolix® på henholdsvis 50 IE/kg ugentligt og 100 IE/kg hver 10. dag.</p> <p>Behandlingsmålet var en dalværdi på 1-3 IE/dL over baseline. Således blev dosis individuelt justeret i gruppe 1 og doseringsintervallet individuelt justeret i gruppe 2, begge på baggrund af dalværdi.</p> <p>Gruppe 3 blev behandlet on demand og gruppe 4 omhandler behandling under kirurgi, disse bliver ikke yderligere omtalt.</p>
Follow-up opfølgningstid	Forsøgspersonerne blev fulgt i op til 77 uger.
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<p>Inclusion Criteria:</p> <p>Male and 12 years of age and older and weigh at least 40 kg</p> <p>Diagnosed with hemophilia B (baseline Factor IX level less than or equal to 2%)</p> <p>History of at least 100 exposure days to any Factor IX product</p> <p>Platelet count $\geq 100,000$ cells/μL</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <p>History of Factor IX inhibitors</p> <p>Kidney or liver dysfunction</p> <p>Diagnosed with another coagulation defect other than hemophilia B</p> <p>Prior history of anaphylaxis associated with any Factor IX or intravenous (IV) immunoglobulin administration</p>
Intervention (n=123)	Alprolix, forebyggende (dosisjusteret og doseringsintervaljusteret), on demand eller under kirurgi. De to sidst nævnte vil ikke blive betragtet yderligere.
Comparison (n=)	Ikke relevant
Primary and secondary endpoints primære og sekundære endepunkter	<p>Primary Outcome Measures:</p> <p>Number of Participants With Potentially Clinically Significant Laboratory Abnormalities [Time Frame: up to 52 weeks \pm 1 week]</p> <p>Number of Participants With Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) and Treatment-emergent Serious Adverse Events (TESAEs) [Time Frame: up to 52 weeks + 30 days \pm 1 week]</p> <p>Number of Participants With Non-serious Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) During the Surgical / Rehabilitation Period [Time Frame: up to 52 weeks + 30 days \pm 1 week]</p> <p>Number of Participants With Treatment-emergent Serious Adverse Events (TESAEs) During the Surgical / Rehabilitation Period [Time Frame: up to 52 weeks + 30 days \pm 1 week]</p> <p>Incidence Rate of FIX Inhibitor Development [Time Frame: up to 52 weeks \pm 1 week]</p> <p>Annualized Bleeding Rate [Time Frame: up to 52 weeks \pm 1 week (efficacy period as defined in description)]</p> <p>Comparison of Annualized Bleeding Rates [Time Frame: up to 52 weeks \pm 1 week (efficacy period as defined in description)]</p> <p>Secondary Outcome Measures:</p> <p>Participant Assessment of Response to Injections to Treat a Bleeding Episode [Time Frame: up to 52 weeks \pm 1 week]</p> <p>Physicians' Global Assessments of Participants' Response to Treatment With rFIXFc [Time Frame: up to 52 weeks \pm 1 week]</p> <p>Annualized rFIXFc Consumption Per Participant [Time Frame: up to 52 weeks \pm 1 week (efficacy period as defined in description)]</p>
Method of analysis analysemodel	Efficacy analyses were performed with the use of data from participants who received one or more doses of rFIXFc during the efficacy period, not including the perioperative or surgical rehabilitation period
Subgroup analyses	Ikke relevant

subgrubeanalyse

Trial	<i>PROLONG-9FP</i>
NCT-number	<i>NCT0101496274</i>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift,</i>	<i>Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. Blood. 2016;127(14):1761-1769.</i>
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<i>Afsluttet ikke-randomiseret, multinationalt, open-label fase 3 study.</i>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	<i>Forsøget blev afsluttet da 50 patienter havde opnået ≥ 50 eksponeringsdage.</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og</i>	<i>Forsøget er ikke at finde på www.clinicaltrials.gov. In- og eksklusionskriterierne er således taget fra publikationen. Male patients, 12 to 65 years of age, with hemophilia B (FIX activity #2 IU/dL), at</i>
Intervention (n=63)	<i>23 patienter fik on demand behandling i 6 måneder og derefter ugentlig profylakse med 35-</i>
Comparison (n=) <i>komparator</i>	<i>Ikke relevant</i>
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>The primary efficacy objective of the study was to evaluate the efficacy of rIX-FP to prevent bleeding episodes, as assessed by an intraindividual comparison of the annualized spontaneous bleeding rate (AsBR) during 7-day prophylaxis with the AsBR during the on-demand treatment period in group 2. The primary safety objective of the study was to evaluate the safety of rIX-FP, as assessed by the occurrence of inhibitors against FIX in all patients who received dose(s) of rIX-FP. The secondary objectives of the study were to evaluate the PK, the hemostatic efficacy of rIX-FP for the prevention and treatment of bleeding episodes, and the overall clinical safety of repeated dosing of rIX-FP. The secondary efficacy end points included the annualized bleeding rates (ABRs) in all prophylaxis regimens (once every 7, 10, and 14 days), the number of rIX-FP injections required to achieve hemostasis when treating bleeding episodes, and the investigator's assessment based on a 4-point scale (see footnote of Table 4 for details). Safety was determined by evaluating the frequency, severity, and relatedness of adverse events (AEs), development of noninhibitory antibodies against rIX-FP and Chinese hamster ovary (CHO) cell proteins, local tolerability, laboratory safety parameters, physical exam, and vital</i>
Method of analysis <i>analysemodel</i>	<i>The efficacy and safety populations consisted of all patients who received at least 1 dose of rIX-FP.</i>
Subgroup analyses <i>subgrubeanalyse</i>	<i>Ikke relevant</i>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Dette ark er modificeret

Trial	Paradigm 2	B-LONG	PROLONG-9FP
NCT-number	NCT01333111	NCT01027364	NCT0101496274
Population	Profylakse 40 IE/kg/Uge (N=29)	Ugentlig profylakse 50 IE/kg (N=63)	Profylakse (N=40)
Baseline characteristics			
Alder:	30 (15,8) Mean (SD)	28 (12-71) Median (range)	31.6 (15.2) Mean (SD)
Vægt:	70,4 (15,1) Mean (SD)	70.2 Median (range)	69.6 (14.4) Mean (SD)
Tidligere behandling:			
Profylakse:	17 (58.6) N (%)	33 (53.2) N (%)	40 (100.0) N (%)
On demand:	12 (41.4) N (%)	29 (46.8) N (%)	0 N (%)
Sværhedsgrad :			
Moderat (1-2 IE/dL):	5 (17.2) N (%)	13 (20.6) N (%)	40 (100.0) N (%)
Svær (<1 IE/dL):	24 (82.8) N (%)	50 (79.4) N (%)	35 (87.5) N (%)
Arthropaty ved baseline	20 (66.7) N (%)	N/A N (%)	21 (52.5)* N (%)
Målløst ved baseline	13 (43.3) N (%)	36 (57.1) N (%)	N (%)
			*arthropaty + målløst

*Applicants
conclusion*

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Denne oversigt er ikke relevant da der ikke findes sammenlignende studier, og derfor er indsat en indirekte sammenligning af de efterspurgte effektparametre. Indsatte table kan ses i rette kontekst i Den endelige ansøgning.

Method
metode

may be

Results per outcome
resultater per outcome

please c
Results.

Effekt mål – Tabelformat (Tabel 2)

Parameter	Refixia®	Aprolix®	Idelvion®
Blødningsrate (median (IQR) antal blødninger per år, ABR)	1,04 (0-4,00) ⁴	3,12 (2,46-3,95) ⁵	0 (0-1,87) ⁶
Inhibitorer	Ej rapporteret ^{4,7}	Ej rapporteret ^{5,8}	Ej rapporteret ^{6,9}
Anafylaksi	Ej rapporteret ^{4,7}	Ej rapporteret ^{5,8}	Ej rapporteret ^{3,9}
Tromboemboli	Ej rapporteret ^{4,7}	Ej rapporteret ^{5,8}	Ej rapporteret ^{3,9}
EQ-5D; signifikante ændringer fra baseline (BL) til afslutning af forsøget (EoT)			
VAS forbedring fra baseline	15 mm ⁴	NA	NA
Some/extreme problems w. 'Mobility'	BL: 51,7% EoT: 20,7%	NA	NA
Some/extreme problems w. 'Pain & discomfort'	BL: 44,8% EoT: 27,6%	NA	NA
HAEM-A-QOL; signifikante ændringer fra BL til EoT			
'Total Score' (SD)	-6,4 (8,5) p=0,017 ¹⁰	-6,5 (8,7) p=0,0001	NA
'Feeling' (SD)	-15,2 (18,3) p=0,010	NS	NA
'Physical Health' (SD)	NS	-12,9 (17,6) p<0,0001	NA
'Sports & Leisure' (SD)	-15,3 (19,0) p=0,020	-12,1 (21,2) p=0,0039	NA
'Partnerships & Sexuality' (SD)	-9,6 (15,5) p=0,031	NS	NA
Dalværdi (trough)			
Ved steady state	27 IE/dL ⁴	NA	20 IE/dL ⁶
Enkelt dosis	~16 IE/dL ¹	3,2 IE/dL ¹¹	~10 IE/dL ^{*6}

Difference in effect

CI p-value

Comment

Example:
median overall
survival

XXX

ZZZ

Insert outcome 2

Interve

Compa

Insert outcome 3

Interve

Compa

Insert outcome 4

Interve

Compa

Insert outcome 5

Interve

Compa

Insert outcome 6

Interve

Compa

Insert outcome 7

Interve

NA: Ikke undersøgt i den relevante population, EQ-5D: Euro Quality of Life – 5 Domain, BL: Baseline; EoT: End of Treatment (afslutning af forsøget), VAS: Visual analog skala, HAEM-A-QOL: Haemophilia A Quality of Life, SD: Standardafvigelse, NS: Not significant
¹: Regime afviger (~75 IE/kg hver 4. dag), ¹¹: 15IE/dL 12-17år og 17 IE/dL >17år, *: Estimeret ud fra data fra 52 patienter 7 dage efter indgift af enten 25 IE/kg (~7 IE/dL) eller 50 IE/kg (~14 IE/dL) (figur 3D i referencen).

	Comparator			
<i>Insert outcome 8</i>	Intervention			
	Comparator			
<i>Applicant's conclusion</i>				

Fra: KPNM (Kasper Nørreremark) [mailto:kpnm@novonordisk.com]
Sendt: 6. november 2017 14:59
Til: Dorte Glintborg <DGL@medicinraadet.dk>
Cc: MRPH (Markus Peter Hochmuth) <mrph@novonordisk.com>
Emne: RE: Høring for Medicinrådets udkast til vurderingsrapport for Refixia

Kære Dorte,

Mange tak for fremsendte dokument.

Vi har ikke nogle kommentarer til vurderingen af den kliniske merværdi, og ønsker derfor ikke at gøre brug af høringsfristen.

Vi vil i vores dialog med AMGROS påpege den inkonsistente brug af dosis for komparator (Idelvion), hvor data for bl.a. blødningsrater og dalværdi er vurderet ud fra en højere dosis end den af medicinrådet protokolleret. Denne diskrepans vil kunne have indflydelse på de årlige udgifter til behandlingen.

Med venlig hilsen,

/Kasper

Kasper Nørreremark
Medical Advisor Biopharm & Obesity

Novo Nordisk Scandinavia AB
Region Danmark
Ørestads Boulevard 108
DK-2300 København S
Denmark
+45 4588 0800 (phone)
+45 2310 9982 (mobile)
KPNM@NovoNordisk.com

[Facebook](#) | [Twitter](#) | [LinkedIn](#) | [Youtube](#) | [Pinterest](#)

This e-mail (including any attachments) is intended for the addressee(s) stated above only and may contain confidential information protected by law. You are hereby notified that any unauthorized reading, disclosure, copying or distribution of this e-mail or use of information contained herein is strictly prohibited and may violate rights to proprietary information. If you are not an intended recipient, please return this e-mail to the sender and delete it immediately hereafter. Thank you.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B

Handelsnavn	Refixia
Generisk navn	Nonacog beta pegol
Firma	Novo Nordisk Scandinavia AB
ATC kode	B02BD04
Virkningsmekanisme	Rekombinant faktor IX præparat (rFIX) med forlænget halveringstid.
Administration/dosis	Administration er intravenøs bolusinjektion. Dosis til profylakse er 40 IE/kg kropsvægt én gang ugentligt.
EMA Indikation	Behandling og profylakse af blødninger hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat).
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter fra 12 år med hæmofili B, som tidligere er behandlet med FIX præparat i profylakse (mere end 50 behandlingsdage).
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer Projektansvarlige (Fagudvalgets sammensætning se bilag 2)	30. august 2017 31. august 2017 4126 1.0 Dorte Glintborg og Madina Saidj

Indhold

1	Baggrund.....	4
1.1	Nuværende behandling.....	4
1.2	Nonacog beta pegol (Refixia)	4
2	Formål.....	5
3	Klinisk spørgsmål: Hvad er den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter (PTP) med hæmofili B fra 12 år og derover i forhold til de aktuelt markedsførte rFIX-produkter med forlænget halveringstid i Danmark?.....	5
3.1	Valg af effektmål.....	6
3.2	Øvrige overvejelser.....	9
4	Litteratursøgning	9
4.1	Databehandling/analyse.....	10
5	Referencer	10
6	Bilag	11

Forkortelser

EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System (system til vurdering af evidens)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
SAE:	Serious Adverse Event dvs. alvorlig bivirkning/hændelse

Fagspecifikke forkortelser og definitioner

ABR:	Annual Bleeding Rate, dvs. antal blødninger registreret i studieperioden omregnet til per år
FIX:	Koagulationsfaktor IX
IE:	Internationale enheder
KIE:	Kilo internationale enheder
PEG:	Polyethylenglycol
PTP:	Previously treated patients, dvs. patienter som tidligere er behandlet med FIX præparater med over 50 behandlingsdage
PUP:	Previously untreated patients, dvs. tidligere ubehandlede patienter. I praksis er tidligere ubehandlede patienter med hæmofili oftest små børn
rFIX:	Rekombinant fremstillet FIX

Protokollen definerer hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af nonacog beta pegol (Refixia) med henblik på generel ibrugtagning til patienter fra 12 år med hæmofili B (medfødt mangel på faktor IX), som tidligere er behandlet med FIX-produkter (PTP). I protokollen defineres de populationer, komparatorer, effektmål og øvrige overvejelser, som virksomheden skal præsentere i den endelige ansøgning. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning for Refixia modtaget 23.06.2017. Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning og vurderingen af den kliniske merværdi af Refixia.

1 Baggrund

Hæmofili B skyldes mangel på koagulationsfaktor IX, som er nødvendig for at stoppe blødninger. Sygdommen klassificeres i forskellige sværhedsgrader, efter hvor stor faktoraktivitet patienten har. Ved mild (faktor IX aktivitet >5-40 % ift. normal) og moderat (faktor IX aktivitet 1-5 %) hæmofili B opstår blødninger primært i forbindelse med traumer og kirurgi, hvorfor diagnosetidspunktet varierer. Svær hæmofili B (faktor IX aktivitet <1 %) diagnosticeres typisk hos drenge omkring etårsalderen som følge af spontane led- og muskelblødninger. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger forårsage svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte [1].

Sygdomsprævalensen er 1/30.000 drenge, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. I 2016 var 102 patienter med hæmofili B registreret på landets to behandlingscentre: 29 patienter var i profylaktisk behandling, mens 73 patienter var i on-demand behandling, hvor medicinen tages ved tegn på opstået blødning [2].

1.1 Nuværende behandling

Behandlingen omfatter infusion af rekombinant koagulationsfaktor IX profylaktisk eller on-demand. Patienter med svær hæmofili tilbydes profylaktisk hjemmebehandling på tidspunktet for eller før den første ledblødning og fortsætter livslangt. Alle hæmofilipatienter er tilknyttet et af de to nationale hæmofilcentre.

Iht. RADS behandlingsvejledning fra 2016 [2] anbefales langtidsvirkende rekombinant FIX (rFIX) til behandling af tidligere behandlede patienter med hæmofili B (PTP, previously treated patients), hvilket skyldes den betydelig længere halveringstid og lavere årlige blødningsrate end ved behandling med standard rFIX.

Aktuelt anvendes eftrenonacog alfa (Alprolix) som førstevalg til minimum 75 % af populationen, som opfylder kriterier for behandlingsskift. Ved behov for særlig høj dalværdi (trough value) foretrækkes albutrepenonacog alfa (Idelvion) dog fremfor Alprolix. Derudover kan der være individuelle patientforhold, som har betydning for valg af behandlingsprodukt. Behandlingsskift sker alene på lægefaglig indikation [2,3].

1.2 Nonacog beta pegol (Refixia)

Refixia er et rekombinant FIX-produkt med forlænget halveringstid. Det aktive stof i Refixia er nonacog beta pegol, som er et rekombinant FIX-molekyle konjugeret kovalent til 40 kDa polyethylenglycol (PEG). Refixia er indiceret til forebyggende og akut behandling af blødning samt til brug i forbindelse med operationer hos unge (12 år og derover) og voksne patienter med hæmofili B [4].

Refixia indgives ved intravenøs bolusinjektion. Profylaktisk dosis hos både børn og voksne er 40 IE/kg én gang ugentligt. Refixia er ikke indiceret til tidligere ubehandlede patienter (PUP, previously untreated patients) eller børn under 12 år, idet sikkerhed og virkning af lægemidlet hos disse ikke er klarlagt.

2 Formål

At vurdere den kliniske merværdi af Refixia til profylaktisk behandling hos patienter (≥ 12 år) med hæmofili B (medfødt mangel på faktor IX), som tidligere er behandlet med FIX-produkter (PTP), sammenlignet med aktuelt markedsførte FIX præparater med forlænget halveringstid med henblik på, om Medicinrådet bør anbefale Refixia til generel ibrugtagning.

3 Klinisk spørgsmål:

Hvad er den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter (PTP) med hæmofili B fra 12 år og derover i forhold til de aktuelt markedsførte rFIX-produkter med forlænget halveringstid i Danmark?

Population

Populationen omfatter:

- Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet profylaktisk med et FIX præparat (PTP).

Populationen omfatter kun PTP og ikke PUP. Fagudvalget finder, at det ikke er relevant at vurdere den kliniske merværdi af Refixia specifikt hos patienter, som aktuelt er i on-demand behandling med et standard FIX præparat. En eventuel fordel ved at skifte patienter i on-demand behandling til et langtidsvirkende præparat vurderes at være lille og skal desuden afvejes imod de mulige risici og ressourcer, der er forbundet med at skifte behandling [2].

Da nogle patienter (iht. RADS-vejledning) kan have behov for en højere dalværdi, vil fagudvalget også vurdere den kliniske merværdi af Refixia specifikt hos:

- Subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi (faktor IX aktivitet $>5\%$).

Intervention

Refixia 40 IE/kg én gang ugentligt. Intravenøs injektion.

Komparator

De to aktuelt markedsførte rFIX-produkter med forlænget halveringstid på det danske marked er anbefalet af RADS som ligeværdige til PTP med behov for behandlingsskift og er derfor begge relevante komparatorer for den samlede patientpopulation. Kun Idelvion er anbefalet til subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi, og Idelvion er derfor den relevante komparator for denne patientgruppe [2,3].

Dosering ved profylakse er ifølge de godkendte produktresuméer for Alprolix (per 24.11.2016) og Idelvion (per 30.5.2017):

- Alprolix: 50 IE/kg ugentligt eller 100 IE/kg hver 10. dag. Intravenøs injektion.
- Idelvion: 35-50 IE/kg ugentligt eller 75 IE/kg hver 10. eller 14. dag. Intravenøs injektion.

På baggrund af de godkendte produktresuméer har fagudvalget valgt at sammenligne en ugentlig dosering af Refixia 40 IE/kg med hhv. Alprolix 50 IE/kg og Idelvion 35 IE/kg per uge. Fagudvalget finder her, at Idelvion 35 IE/kg per uge er den godkendte dosis, der bedst afspejler brugen i dansk klinisk praksis.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i det efterfølgende afsnit.

Derudover finder fagudvalget, at der er en række lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser, som kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer, og som derfor også må tages i betragtning (se afsnit 3.2).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel
For den totale population			
Blødningsrate (median antal blødninger per år, ABR)	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	3 blødninger per år per patient
Inhibitor	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	1-2 hændelser i studiet
Anafylaksi	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	1-2 hændelser i studiet
Tromboemboli	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	1-2 hændelser i studiet
EQ-5D	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	5 point
HAEMO-QOL/HAEMO-A-QOL	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	5 point
For subpopulationen med behov for højere dalværdi			
Dalværdi (trough value)	Vigtig	<i>Surrogat mål for ABR. Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Den gennemsnitlige dalværdi for lægemidlet skal være over 5 % (0,05 KIE/L) #
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid # Her er der ikke tale om en forskel, men at lægemidlet opnår en tærskelværdi			

Tabel 1: Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt placering i de tre kategorier (alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger). De angivne mindste klinisk relevante forskelle er specifikt gældende for den konkrete protokol.

3.1 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

Blødningsrate (median ABR)

Formålet med profylaktisk behandling ved hæmofili er forebyggelse af både livstruende blødninger og gentagne ledblødninger med deraf følgende ledskader og senere invaliditet ved at sikre et konstant faktor-IX niveau i blodet. Ledskade (hæmofiliartropati) som følge af gentagne ledblødninger udvikles over årtier og er derfor ikke et realistisk effektmål i prospektive kliniske studier. I stedet opgør studierne den mediane ABR, som reflekterer det samlede antal blødninger pr. år herunder både spontane blødninger, ledblødninger og livstruende blødninger.

ABR accepteres af EMA som et surrogatmål for effekten af profylaktisk behandling, men rapporteringen, som i praksis foretages af patienten, kan være forbundet med en vis usikkerhed.

Da der gennemgående er en lav ABR i studier af FIX med forlænget halveringstid, finder fagudvalget, at en forskel i median ABR på 3 er klinisk relevant.

Fagudvalget finder, at ABR skal vurderes på basis af den mediane ABR og ikke den gennemsnitlige ABR, da enkelte patienter med en meget høj ABR vil have stor indflydelse på den gennemsnitlige værdi. Herudover skal ABR opgøres som det samlede antal blødninger.

Inhibitor

Forekomsten af inhibitor reflekterer udvikling af antistoffer mod behandlingen. Ved højt titret inhibitor er faktorproduktet uvirksomt, hvorfor risiko for udvikling af ledskede og invaliditet pga. gentagne ledblødninger er stor. Dertil kommer krævende immuntolerancebehandling med daglig faktorinjektion i gennem måneder til år og i svære tilfælde også immunsupprimerende behandling. Inhibitor forekommer hos ca. 1-2 % af patienter med hæmofili B [2].

Idet forekomsten af inhibitor i en selekteret studiepopulation, hvor bl.a. patienter med tidligere inhibitor er ekskluderet, er ekstrem sjælden ved PTP med hæmofili B (ingen tilfælde rapporteret i tidl. studier med FIX-produkter med forlænget halveringstid), vil ét tilfælde i studier af denne størrelse og varighed derfor vække stor bekymring, men det kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk.

Fagudvalget finder derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er ét til to tilfælde af inhibitor.

Anafylaksi

Anafylaksi udgør en vigtig bivirkning med risiko for udvikling af nefropati og kan gøre det svært at fortsætte med behandling. Især patienter med faktor IX-inhibitorer kan have øget risiko for anafylaksi ved efterfølgende eksponering for faktor IX. Idet forekomsten af anafylaksi er ekstrem sjælden ved PTP med hæmofili B (ingen tilfælde rapporteret i tidl. studier med FIX-produkter med forlænget halveringstid), vil ét tilfælde i studier af denne størrelse og varighed derfor vække stor bekymring, men det kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk. Ligesom for inhibitorer finder fagudvalget derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er ét til to tilfælde af anafylaksi.

Vigtige effektmål

Tromboemboli

Der er en potentiel risiko for tromboemboliske episoder efter behandling med FIX-produkter. De rekombinante FIX-produkter er dog sjældent forbundet med sådanne bivirkninger. Fagudvalget finder derfor, at 1-2 tilfælde i den samlede patientgruppe uden kardiovaskulære risikofaktorer vil blive vurderet klinisk relevant.

Livskvalitet

Et studie af hæmofili B patienters livskvalitet indikerer en lille men signifikant forbedring af livskvalitet, når patienten skifter fra behandling med standard faktor IX til behandling med faktor IX med forlænget virkningsvarighed [5].

Den foreløbige ansøgning for Refixia refererer to studier, hvor der er opgjort data for livskvalitet målt med to forskellige redskaber.

1. **EQ-5D** (EuroQoL 5 Dimensions) er et generisk spørgeskema til vurdering af livskvalitet. Det består af 5 spørgsmål om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, som patienten scorer på en visuel analog skala (VAS) fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).

Almindeligvis anses en stigning på 5 point som en lille forbedring, hvorfor fagudvalget finder, at en statistisk signifikant forskel på 5 point er mindste klinisk relevante forskel ift. en af de to relevante komparatorer.

2. **HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL** er et sygdomsspecifikt spørgeskema udviklet i to versioner henholdsvis til børn/unge (4-16 år) og til voksne (+17 år). Det omfatter bl.a. spørgsmål om fysisk helbred, generelt velbefindende, forhold til familie og venner, sport, behandling mv. Patientens score måles på en skala fra 0 (bedst tænkelige helbred) til 100 (værst tænkelige helbred). Fagudvalget finder som for EQ-5D, at en statistisk signifikant forskel på 5 point i den totale score er mindste klinisk relevante forskel ift. en af de to relevante komparatorer.

Dalværdi (specifikt for subpopulationen med behov for høj dalværdi >5 %)

Dalværdi (trough level) reflekterer det laveste koncentrationsniveau af produktet inden næste infusion og er udtryk for lægemidlets tilstrækkelige terapeutiske niveau. Dalværdien kan således anses som en surrogatmarkør for risikoen for blødning, om end der ikke er vist nogen sikker sammenhæng ift. prædiktions af ABR eller senere ledskader.

Dalværdi vurderes som niveauer af faktor IX-aktivitet (KIE/L) målt umiddelbart inden næste dosis (7-10 dage efter dosering) ved steady state. Dalværdi angives som middelniveauet af målingerne. Hos den almindelige patient tilstræber man at holde plasmafaktorniveauet i området over 1 %, hvilket kan opnås med begge de eksisterende rekombinante FIX-præparater med lang halveringstid, hvorfor dalværdi er et mindre vigtigt effektmål hos denne patientgruppe, som derfor ikke vil blive tillagt vægt i den samlede vurdering af nonacog beta pegol.

Der kan dog være patienter, som er i højere risiko for blødning, og hvor man derfor ønsker en højere dalværdi (5 %). Disse patienter vil i dag blive tilbudt behandling med Idelvion fremfor Alprolix, da Idelvion i den anbefalede dosis medfører en dalværdi på 13 % ved ugentlig dosering [6] mod 1-2 % ved Alprolix [7].

Fagudvalget finder, at en 5 %tærskelværdi på dalværdien er klinisk relevant hos patienter med behov for en høj dalværdi.

Dalværdi over 5 % anses ikke i sig selv for klinisk relevant, idet betydningen af højere dalværdi ved langtidsbehandling er ukendt.

Mindre vigtige effektmål

Langtidsbivirkninger af polyethylenglycol (PEG)

Fagudvalget har diskuteret risikoen for langtidsbivirkninger af PEG. Betydningen skyldes, at metaboliseringsvejen for PEG ikke er klarlagt, og der ikke er erfaring med livslang eksponering. EMA har godkendt anvendelse af Refixia med 40 kDa PEG til patienter fra 12 år og opefter, og fagudvalget følger denne indikation.

Non-inhiberende antistoffer

Forekomsten af non-inhiberende antistoffer rapporteres i studierne. Betydningen af non-inhiberende antistoffer er ukendt. Der er dog ikke fundet korrelation mellem forekomst af antistoffer og bivirkninger. Fagudvalget finder derfor, at dette er et mindre vigtigt effektmål, og det vil ikke blive tillagt vægt i vurderingen.

Alvorlige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger (serious adverse events, SAEs) omfatter enhver alvorlig hændelse, som ikke nødvendigvis er årsagsrelateret til behandlingen. De mest hyppige alvorlige bivirkninger er inhibitordannelse og anafylaksi, som fagudvalget derfor har valgt at vurdere særskilt.

Adhærens

Spørgsmålet vedr. de langtidsvirkende produkters betydning for adhærens har været drøftet i RADS-vejledningen. Konklusionen er, at det endnu er uafklaret, hvilken betydning produkter med længere halveringstid vil have i relation til adhærens. Der er dog almindeligvis konsensus blandt eksperter om, at infusion hver uge eller sjældnere frem for hvert 3.-4. døgn reducerer behandlingsbyrden for den enkelte patient væsentligt, hvilket teoretisk kan bidrage til at bedre både adhærens til behandlingen samt livskvalitet.

Det er desuden muligt, at patienter, der i dag kun behandles on-demand grundet manglende mulighed for at leve op til hyppige doseringsintervaller, i fremtiden vil kunne overgå til profylaktisk behandling med præparater med forlænget halveringstid. Dette vil potentielt kunne reducere antallet af blødningsepisoder, forbedre sygdomskontrollen og bidrage til at mindske antallet af senfølger hos denne gruppe patienter.

Det er fagudvalgets opfattelse, at en relevant forskel i adhærens vil afspejle sig som en bedre effekt i form af færre blødninger. Adhærens vil derfor ikke blive vurderet som et selvstændigt effektmål.

3.2 Øvrige overvejelser

I RADS behandlingsvejledningen er der foretaget en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer. Fagudvalget finder fortsat, at disse er relevante.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for Refixia:

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitutionssystem (device)
- Infusionshastighed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)
- Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang)
- Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster).

Oplysningerne kan med fordel indsættes i de medfølgende skemaer i bilag (uddrag fra RADS-vejledning).

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i MEDLINE og i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Derudover skal EMAs European Public Assessment Report (EPAR) konsulteres for både lægemidlet og komparatorer.

Produktresumet skal konsulteres for oplysninger om de nævnte forhold vedr. lægemiddelhåndtering (afsnit 3.2)

Søgetermer

Søgningen skal indeholde indikation, generisk navn og handelsnavn for henholdsvis lægemidlet og komparatorer. Både indekseringstermer (Medical Subject Headings) og fritekstsøgninger skal anvendes.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en retfærdig sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

4.1 Databehandling/analyse

Som for øvrige hæmofilipræparater, foreligger der ikke randomiserede eller kontrollerede studier af Refixia.

De fundne studier skal derfor beskrives kvalitativt (narrativt) og i tabelform opsummere studiepopulation, studiedesign og studieresultater for de i protokollen specificerede effektmål for alle inkluderede studier (intervention + komparatorer).

Forskelle i patient- og studiekarakteristika (dvs. baseline karakteristika og studiekontekst) mellem studier skal vurderes. Data for både Refixia og komparatorer skal præsenteres i tabelform for hvert effektmål. Oplysninger til tabellerne i bilag skal også rapporteres.

Oplysning om, hvor data for hvert effektmål stammer fra, samt begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR skal tydeligt fremgå.

De to populationer, den totale population og subpopulationen med behov for højere dalværdi skal vurderes separat.

5 Referencer

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016;388:187-97.
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af hæmofili (version 1.2). København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2016. 58 s.
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 9 s.
4. EMA, European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics, Refixia (nonacog beta pegol). European Medicines Agency. 2017. 1 s.
5. Wyrwich KW., Krishnan S, Auguste P, Poon J-L, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* 2016;22:866–72.
6. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761-9.
7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-23.

Bilag

Bilag 1: Tabeloversigter over aktuelt markedsførte rFIX-produkter med forlænget halveringstid i Danmark til behandling af hæmofili B.

Tabel 1: Oversigt over fremstillingsdetaljer (bilag 3 i RADS-vejledning [2]).

ATC	Lægemiddel	Indholdsstof	Producent	Fremstilling	Humant eller animalsk protein i cellekultur	Human albumin som stabilisator	Plasmakilde	Oprensning og virusinaktivering	Patogener som teoretisk kan findes i produktet trods inaktivering
Rekombinante FIX præparater									
B02BD04	Alprolix	Eftrenonacog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-
	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	CSL Behring	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltration	-
	Refixia								

Forkortelser: CHO (Chinese Hamster Ovary), HEK (Human Embryonic Kidney)

Tabel 2: Produktstyrker og –holdbarhed (ifølge oplysninger fra produktresuméerne) (tabel 9.1 i RADS-vejledning [2])

ATC		Styrke						Holdbarhed		
		250 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	3000 IE	I køleskab	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
Faktor IX										
B02BD04	Alprolix	x	x	x		x	x	48 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤30°C	6 timer ≤30°C
	Idelvion							Ej relevant	24 mdr. ≤25°C (250/500 IE) 36 mdr. ≤25°C (1000/2000 IE)	8 timer ≤25°C
	Refixia									

*Inden for den samlede opbevaringstid kan nogle produkter opbevares ved stuetemperatur i en begrænset periode. Når først produktet er blevet fjernet fra køleskabet, må det ikke sættes tilbage i køleskabet. I dette tilfælde udløber produktet med udgangen af de måneder, produktet kan opbevares uden for køleskab eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

** Produkterne bør anvendes straks men er påvist kemisk og fysisk stabile efter rekonstitution i anførte antal timer, se nærmere detalje i SPC.

Tabel 3: Analysemetoder til potensbestemmelse (tabel 9.2 i RADS-vejledning [2]).

Produkt	Indholdsstof	FIX potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Refixia			

Bilag 2: Fagudvalgets sammensætning

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

Navn	Udpeget af
Formand Eva Funding Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
Har ikke udpeget	Region Nordjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Jesper Farup Revsholm Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen Overlæge	Region Sjælland
2 patienter	Danske Patienter
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Olesen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Anne-Mette Hvas Professor, overlæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Udpegning i gang	Dansk Pædiatrisk Selskab
Christian Fenger-Eriksen Afdelingslæge, ph.d	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Jørn Dalsgaard Nielsen Overlæge	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Medicinrådets sekretariat

Projekt- og metodeansvarlige Dorte Glintborg dgl@medicinraadet.dk +45 20 85 73 49 Madina Saidj msa@medicinraadet.dk +45 21 34 07 71	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
--	--

Fagudvalgskoordinator

Ilse Linde

ili@medicinraadet.dk

+45 21 34 24 90