

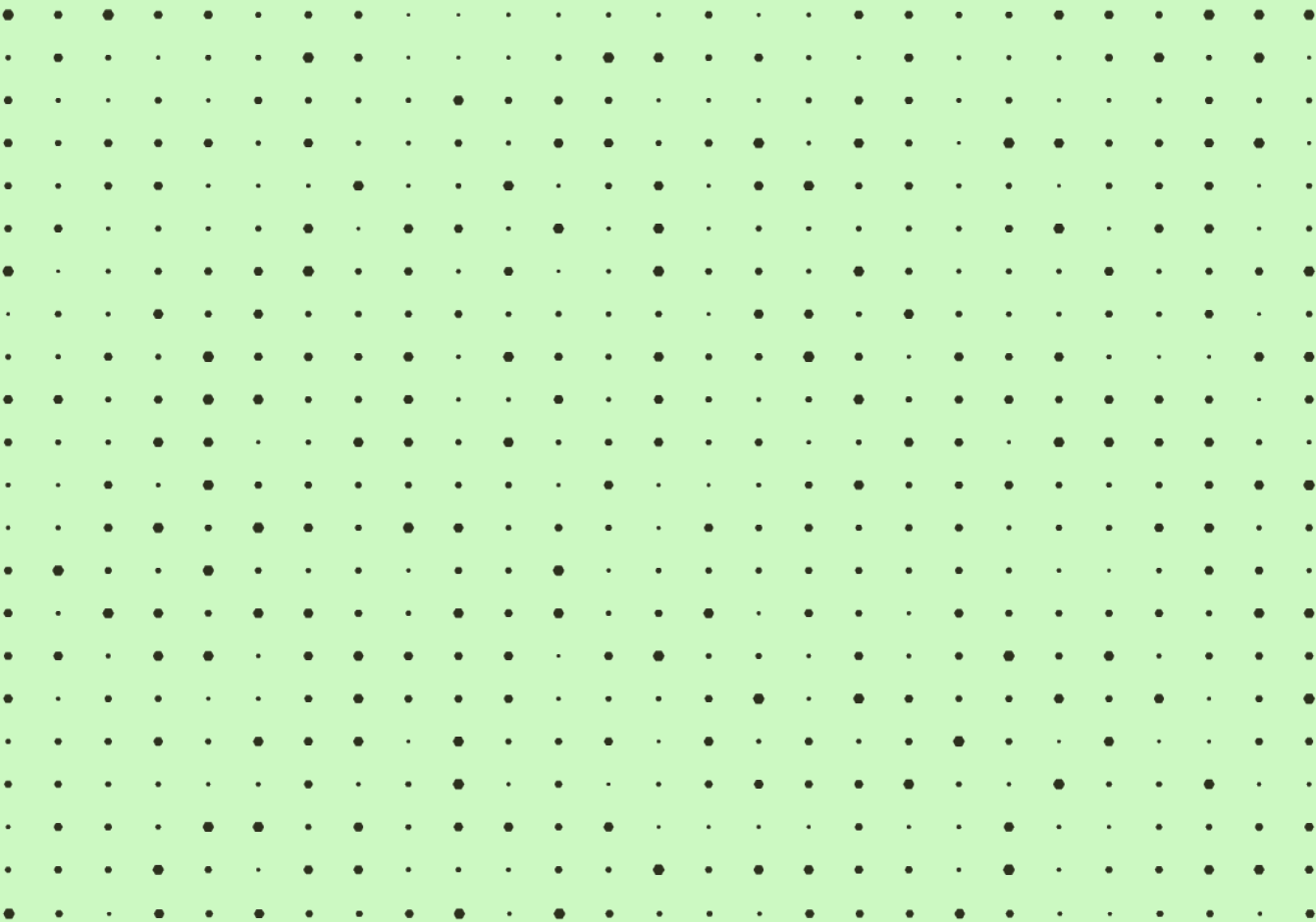
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Efanesoktokog alfa (Altuvoc)

Til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i alle aldersgrupper

ID2024_029

03.03.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Metodevurdering av ID2024_029

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Altuvoc (efanesoktokog alfa). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av efanektokog alfa ved hemofili A, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at efanektokog alfa har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Swedish Orphan Biovitrum AB, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens behandling, pasientanslag og forventet nytte av efanektokog alfa.

Oversikt over metodevurderingen (1)	
Bestilling	ID2024_029: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for efanektokog alfa (Altuvoc) til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Swedish Orphan Biovitrum AB
Preparat	Altuvoc
Virkestoff	Efanektokog alfa
ATC-kode	B02BD02
Aktuell indikasjon	Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Efanektokog alfa kan brukes i alle aldersgrupper.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen
Virkningsmekanisme	Efanektokog alfa er et rekombinant fusjonsprotein som inneholder human faktor VIII (FVIII) som mangler hos pasienter med hemofili A. Fusjonsproteinet inneholder i tillegg ulike domener som gir ytterligere økt halveringstid sammenlignet med andre faktorerstatninger med forlenget halveringstid (EHL).
Dosering	Anbefalt dose for rutinemessig profylakse hos voksne og barn er i henhold til preparatomtalen 50 IE/kg kroppsvekt administrert én gang i uken. Dosering for behandling ved behov, kontroll av blødningsepisoder og perioperativ håndtering er angitt i preparatomtalen for ulike grader av blødning og type kirurgisk prosedyre. Administreres intravenøst i løpet av 1 til 10 minutter. Kan injiseres av pasienten selv eller omsorgsperson etter opplæring. Livslang behandling.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Hemofili A (2)	
Om sykdommen	Hemofili A er en sjelden, arvelig blødersykdom hvor pasientene har delvis eller total mangel på koagulasjonsfaktor VIII (FVIII), som medfører redusert blodkoagulasjon og blødninger. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, slik at det i all hovedsak er gutter som rammes. Sykdommen kan defineres som mild, moderat eller alvorlig, når FVIII-aktiviteten er henholdsvis 5-40 %, 1-5 % eller < 1 % av gjennomsnittlig normal faktoraktivitet. Ved mild sykdom er spontane blødninger sjelden, og sykdommen oppdages kanskje først ved kirurgi eller traume. Ved ubehandlet alvorlig sykdom forekommer spontane blødninger hyppig, spesielt i muskler og ledd, noe som kan medføre smerter, kronisk betennelse og funksjonstap over tid. Intrakranielle blødninger og indre blødninger er sjeldnere, men kan være livstruende.
Pasientgrunnlag i Norge	Rundt 370 norske pasienter har hemofili A, hvorav ca. 200 har alvorlig hemofili A og 40 har moderat hemofili A.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det overordnede behandlingsmålet er å unngå blødninger og bevare leddhelse. De aller fleste pasienter med alvorlig eller moderat hemofili A får profylaktisk behandling, som består av jevnlige injeksjoner av FVIII som forebygger blødninger. Behandlingen er individuelt tilpasset etter faktornivå, blødninger, livsstil og aktivitetsnivå. Behandlingsmålet er null blødninger, og dette innebærer vanligvis en dosering som gir faktornivå > 3-5 %. Det anbefales å starte behandling ved 1 års alder (før leddblødninger oppstår). Det er i dag nesten utelukkende EHL (<i>enhanced half-life</i>, forlenget halveringstid) FVIII som benyttes framfor SHL (standard halveringstid) FVIII. EHL kan gis hver 3.-4. dag, mens SHL typisk gis annenhver dag. Valg av preparat følger anbudsanbefalingene (Blodkoagulasjonsfaktorer, avtale 2212). On demand (ved behov)-behandling: Hos pasienter med mild sykdom kan det være tilstrekkelig å kun gi behandling med FVIII når blødning oppstår, og profylaktisk ved f.eks. planlagt kirurgi. Pasienter som står på kontinuerlig profylakse vil også få ekstra injeksjoner utover grunnbehandlingen ved behov ved blødning eller kirurgi.
Plassering av efanesoktokog alfa i behandlingsalgoritmen	Det forventes at efanesoktokog alfa først og fremst vil erstatte dagens profylaktiske behandling med EHL-preparater. Hvilke legemidler som utgjør dagens behandling, kan endres ved endringer i anbuds rangeringen. Ifølge medisinsk fageksperter bruker de fleste i dag turoktokog alfa pegol, som er rangert øverst blant EHL-preparater i gjeldende anbud. Hos barn brukes i dag efmoroktokog alfa, som er rangert som nummer tre, og inntil nylig var det øverst rangerte produktet som hadde indikasjon til barn, før turoktokog alfa pegol også fikk utvidet indikasjonen til å omfatte barn < 12 år. Hvordan efanesoktokog alfa eventuelt vil inngå i et anbud er ikke kjent.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Efanesoktokog alfa er ny type rekombinant FVIII med lenger virketid enn dagens EHL-produkter. Anbefalt administrasjonshyppighet er hver 7. og hver 4. dag for hhv. efanesoktokog alfa og turoktokog alfa pegol. Færre injeksjoner kan ha betydning for pasientens livskvalitet.

Godkjent indikasjon for efanesoktokog alfa omfatter alle aldersgrupper og alvorlighetsgrader av hemofili A, både som behandling ved blødninger og som blødningsprofylakse. Ifølge medisinske fageksperter er efanesoktokog alfa hovedsakelig aktuelt som profylaktisk behandling hos pasienter

som i dag allerede mottar faktorprofylakse, både hos barn og voksne, dvs. de fleste pasienter med alvorlig og moderat hemofili A. Legemiddelet kan i tillegg være aktuelt i forbindelse med planlagte kirurgiske inngrep (forslagsvis 1-2 injeksjoner) istedenfor kontinuerlig faktorfusjon i 7-9 dager, som gis i dag, ifølge medisinsk fagekspert.

Effekt og sikkerhet av efanesoktokog alfa ble undersøkt i XTEND-1-studien. Studiepopulasjonen besto av menn med gjennomsnittsalder rundt 35 år, og er generelt representativ for norske pasienter ifølge medisinsk fagekspert. Pasienter som fikk efanesoktokog alfa 50 IE/kg kroppsvekt én gang per uke opplevde i gjennomsnitt 0,71 blødning (95 % KI 0,52-0,97) i løpet av studien som varte i 52 uker (arm A, n = 133, primært endepunkt). Tilsvarende resultater hos barn ble bekreftet i studien XTEND-Kids (n = 74). Effekt av faktorbehandling avhenger i høy grad av dosejustering og behandlingsoppfølging. Pasienter i norsk klinisk praksis mottar i dag svært god behandling og oppfølging, og har median én blødning i året.

Nytten av efanesoktokog alfa vil trolig være størst hos pasienter som opplever injeksjoner som en betydelig byrde i hverdagen. Det kan f.eks. være barn, eller eldre pasienter som motorisk har problemer med å stikke seg. Spesielt når hyppige injeksjoner fører til redusert compliance, noe som kan resultere i lavere faktornivå enn tilsiktet og økt blødningsrisiko. Med lenger halveringstid vil ikke faktoreraktivitetsnivået falle ned mot bunnivå like ofte. Et mer stabilt faktornivå vil kunne redusere blødningsrisiko hos utsatte pasienter.

Nytten vil være mindre, evt. ubetydelig, hos pasienter som i dag er godt behandlet og nesten ikke opplever blødninger, og ikke opplever injeksjonene som en spesielt stor belastning, noe som trolig gjelder flertallet av pasientene. De fleste unge menn i dag, som har fått god profylaktisk behandling fra ung alder, lever tilnærmet normale liv med liten påvirkning av sin sykdom. Det kan likevel også for disse være av betydning å kunne injisere sjeldnere og føle seg trygg for blødninger lenger tid på grunn av den lange halveringstiden.

Efanesoktokog alfa har en sikkerhetsprofil som ikke er vesentlig forskjellig fra andre FVIII-preparater.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for ett års behandling med efanesoktokog alfa er om lag 3 179 000 NOK (basert på maksimal AUP uten mva.) ved dosering som anbefalt i preparatomtalen (50 IE/kg én gang i uken), for en pasient med gjennomsnittsvikt for norske menn (86,6 kg). Ifølge medisinske fageeksperter vil denne dosen være utgangspunkt ved behandling, men både lavere og høyere forbruk kan være aktuelt. Årskostnad for et barn på 30 kg (normal vekt for et barn på 8-10 år) er 1 101 000 NOK utfra samme dose/kg i henhold til preparatomtalen. Ifølge medisinsk fagekspert forventes et litt høyere forbruk/kg hos barn, slik at kostnaden trolig blir litt høyere.

Faktorerstatning er en behandling som må fortsette livet ut.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser for komparatorene (dagens behandling). Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Merkostnad for efanesoktokog alfa sammenliknet med komparatorer, med disse konfidensielle prisene, vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Alvorlighet

Ubehandlet er hemofili A en svært alvorlig sykdom hvor pasientene blir invalidisert og dør i ung alder. Intrakranielle blødninger og indre blødninger kan være livstruende. En publisasjon viste 15 år kortere levetid hos norske hemofili-pasienter basert på data fra 1986-2018 (3), men unge menn i dag, som har fått profylaktisk behandling hele livet har tilnærmet normal livslengde. Enkelte pasienter opplever redusert livskvalitet som følge av byrden ved å måtte sette jevnlige injeksjoner, evt. smerter og

funksjonsnedsettelse etter leddblødninger og utrygghet på grunn av tanken på blødningsrisiko. De aller fleste hemofili A-pasienter lever imidlertid tilnærmet normale liv.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av hemofili A for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Budsjettvirkninger

DMP har i budsjettberegningene lagt til grunn at 225 pasienter vil behandles med efanesoktokog alfa i det femte budsjettåret. Når budsjettberegningene baseres på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen, fremkommer en besparelse ved innføring av efanesoktokog alfa i resultatene. Dette resultatet kan imidlertid ikke legges til grunn ettersom flere av legemidlene som inngår i analysen har konfidensielle, rabatterte priser. Avhengig av hvilken rabatt som eventuelt blir tilbudt av leverandøren av efanesoktokog alfa, vil budsjettberegningene vise besparelser, kostnader eller nøytralitet. Et budsjett med rabatterte konfidensielle priser på legemidlene i analysen vil komme frem i et separat dokument som DMP oversender til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Budsjettberegningene inkluderer kun legemiddelkostnader for intervensjon og komparator og er usikre og forenklete.

Usikkerhet

Det foreligger ikke dokumentasjon på om efanesoktokog alfa har en mereffekt på blødningsrate sammenlignet med dagens faktorbehandling i norsk klinisk praksis. DMP vurderer at efanesoktokog alfa trolig har en mernytte hos noen pasienter som opplever negative konsekvenser av hyppige injeksjoner, men at flertallet av pasienter trolig vil ha liten mernytte av efanesoktokog alfa. Andelen av disse pasientgruppene, betydningen av den antatt mernytten samt eventuelle ukjente effekter gjør at det er usikkert hvor stor mernytte innføring av efanesoktokog alfa vil innebære.

Beregnete legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser er også usikre på grunn av usikre anslag for faktorforbruk, eventuelle endringer i anbudsrunder over tid og pasientantall.

FVIII doseres etter kroppsvekt i tillegg til individuelle justeringer, som gjør det vanskelig å anslå en gjennomsnittsdose for populasjonen. For efanesoktokog alfa har man i tillegg ennå liten klinisk erfaring med dosering. Dosering av efanesoktokog alfa tar derfor utgangspunkt i anbefalt dosering i preparatomtalen, men kan bli lavere eller høyere enn dette i klinisk praksis. For eksempel vil injeksjonshyppigheten kunne forlenges ytterligere ved vedvarende høye farmakokinetikkverdier. Hos barn kan dosering variere enda mer enn hos voksne. Barn trenger generelt høyere dosering per kg kroppsvekt enn voksne, på grunn av raskere nedbryting.

Antall pasienter som vil bruke efanesoktokog alfa er kun et anslag, og om det vil være 90 % som bytter til efanesoktokog alfa, slik som estimert, er usikkert. Hvordan efanesoktokog alfa evt. vil inngå i et anbud vil også påvirke pasientantallet.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	1
Metodevurdering av ID2024_029	2
Metode	2
Sykdom	3
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	3
Innholdsfortegnelse.....	6
Logg.....	7
1. Klinisk evidensgrunnlag	9
1.1 Oversikt over relevante studier	9
1.2 Resultater	11
1.2.1 Effekt fra XTEND-1.....	11
1.2.2 Livskvalitet.....	13
1.2.3 Sikkerhet	13
1.2.4 DMPs vurdering av nytte.....	14
2. Legemiddelkostnader	17
2.1 Legemiddelpriser	17
2.2 Dosering	17
2.3 Årlige legemiddelkostnader	18
2.4 Andre kostnader	18
3. Budsjettberegninger.....	19
3.1 Pasientantall	19
3.2 Budsjettkonsekvenser	19
Referanser.....	21
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent.....	22

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	17-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	17-06-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	09-07-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	27-08-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	22-11-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	24-01-2025
Rapport ferdigstilt	03-03-2025
Total tid hos DMP ¹	237 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	230 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	136 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Christian Qvigstad	Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ane Funderud	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Reidun Husteli	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ailan Phan	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevante studier

EMA har vurdert at efanesoktokog alfa har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av hemofili A hos alle aldersgrupper.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er XTEND-1. Studien XTEND-Kids var designet for å bekrefte effekt hos barn, og den pågående studien XTEND-ed undersøker effekt og sikkerhet over lenger tid. Studiene er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

XTEND-1 (4;5)	
Studie ID	NCT04161495
Design	Fase III, åpen, multisenter
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter ≥ 12 år med alvorlig hemofili A (< 1 % endogen FVIII-aktivitet) uten antistoffer mot faktor VIII, som tidligere har mottatt behandling (profylaktisk eller ved behov) i minst 150 dager
Intervensjon	Arm A (Pasienter som fikk profylaktisk behandling før studien): Efanesoktokog alfa 50 IE/kg én gang i uken i 52 uker n = 133 Arm B (Pasienter som fikk behandling ved behov før studien): Efanesoktokog alfa 50 IE/kg ved behov ved blødningsepisoder uke 1-26, deretter profylaktisk (50 IE/kg én gang i uken) til uke 52. n = 26
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Estimert gjennomsnittlig blødningsrate (ABR) per 52 uker i arm A
Viktige sekundære endepunkter	- Intrapasient sammenligning av blødningsrate med efanesoktokog alfa profylakse versus profylaktisk behandling før studien - Endring i Haem-A-QoL, smerteintensitet (PROMIS) og HJHS-skår - Andel pasienter med FVIII-aktivitet > 1 %, 5 %, 10 %, 15 % og 20 %
Observasjonstid	52 uker
Datakutt	Studiestart: 19.11.2019 Studieslutt: 03.02.2022

Haem-A-QoL, spørreskjema for måling livskvalitet hos pasienter med hemofili A, PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, HJHS, Hemophilia Joint Health Score

XTEND-Kids (6)	
Studie ID	NCT04759131
Design	Fase III, åpen, multisenter
Studielokasjon	Global

Populasjon	Pasienter < 12 år med alvorlig hemofili A (< 1 % endogen FVIII-aktivitet) med kroppsvekt over 10 kg, som tidligere hadde fått behandling med FVIII-produkter i minst 150 dager, og minst 50 dager for pasienter under 6 år. N = 74
Intervensjon	Efanesoktokog alfa 50 IE/kg kroppsvekt én gang per uke i 52 uker Arm A: pasienter under 6 år Arm B: pasienter 6-12 år
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Antall pasienter som utvikler antistoffer mot FVIII
Viktige sekundære endepunkter	ABR (blødninger som ble behandlet) ABR (alle blødninger) ABR etter blødningstype og -lokasjon
Observasjonstid	Ca. 60 uker (maksimalt 8 uker screening og 52 uker behandling)
Datakutt	Studiestart: 19. februar 2021 Studieslutt: 18. januar 2023

XTEND-ed (Pågående studie)	
Studie ID	NCT04644575
Design	Fase III, åpen
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter med alvorlig hemofili A (< 1 % endogen FVIII-aktivitet) uten antistoffer mot faktor VIII, som tidligere hadde deltatt i en efanesoktokog alfa-studie inkludert XTEND-1 og XTEND-Kids
Intervensjon	Efanesoktokog alfa 50 IE/kg én gang per uke
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Antall pasienter som utvikler antistoffer mot efanesoktokog alfa (målt ved Nijmegen modifisert Bethesda assay)
Viktige sekundære endepunkter	ABR (alle blødninger, behandlede blødninger, etter blødningstype og lokasjon) Andel pasienter med FVIII-aktivitet > 1 %, 5 %, 10 %, 15 % og 20 % Endring i Haem-A-QoL, smerteintensitet (PROMIS) og HJHS-skår
Observasjonstid	Minst 100 dager (inkl. eksponering i annen studie) i opptil 4 år eller fram til kommersielt tilgjengelig legemiddel
Datakutt	Studiestart: 23. februar 2021 Estimert studieslutt: 15. januar 2027 (studien pågår)

Det pågår også en global studie (FREEDOM, [NCT05817812](#)) hvor Norge er deltakende land, med IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) som primært endepunkt, med hensikt å beskrive eventuelle endringer i fysisk aktivitet ved behandling med efanesoktokog alfa. Utfallsmål som blødninger, leddstatus, smerter og livskvalitet måles også. Pasienter fra 12 år med alvorlig hemofili A behandles med efanesoktokog alfa 50 IE/kg i 24 måneder. Studien forventes å være ferdig i mai 2026.

1.2 Resultater

1.2.1 Effekt fra XTEND-1

Tabell 2 viser pasientkarakteristika fra XTEND-1.

Tabell 2 Pasientkarakteristika fra XTEND-1 (Tabell 1 fra *von Drygalski et al, 2023* (4))

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*			
Characteristic	Group A (N=133)	Group B (N=26)	Overall (N=159)
Age			
Mean — yr	33.9±15.3	42.8±11.7	35.4±15.1
Distribution — no. (%)			
12–17 yr	25 (19)	0	25 (16)
18–64 yr	104 (78)	25 (96)	129 (81)
≥65 yr	4 (3)	1 (4)	5 (3)
Sex — no. (%)			
Male	132 (99)	26 (100)	158 (99)
Female	1 (1)	0	1 (1)
Weight — kg	78.0±19.3	80.8±18.0	78.5±19.1
Race — no. (%)†			
Asian	29 (22)	0	29 (18)
Black	3 (2)	0	3 (2)
White	71 (53)	26 (100)	97 (61)
Other	4 (3)	0	4 (3)
Not reported	26 (20)	0	26 (16)
Geographic location — no. (%)			
Asia-Pacific	33 (25)	0	33 (21)
Europe	67 (50)	14 (54)	81 (51)
North America	26 (20)	0	26 (16)
South America	7 (5)	12 (46)	19 (12)
Median age at start of first prophylaxis (range) — yr	1.0 (0–35)	3.0 (0–62)	1.0 (0–62)
Family history of factor VIII inhibitor — no. (%)			
Yes	5 (4)	0	5 (3)
No	100 (75)	25 (96)	125 (79)
Unknown	28 (21)	1 (4)	29 (18)
No. of bleeding episodes in past 12 mo	3.2±5.4	35.7±22.2	8.3±15.5
No. of episodes of bleeding into joints in past 12 mo	2.3±4.5	27.4±18.6	6.0±12.1
≥1 Target joint — no. (%)‡			
Yes	26 (20)	23 (88)	49 (31)
No	107 (80)	3 (12)	110 (69)
Hemophilia Joint Health Score§			
No. of patients evaluated	116	25	
Mean score	18.1±18.4	26.3±13.2	
Mean endogenous VWF level — %	115.9±42.9	138.1±102.5	119.5±57.2

* Plus-values are means ±SD. In group A, patients received once-weekly prophylaxis with efanesoctocog alfa (50 IU per kilogram of body weight) for 52 weeks. In group B, patients received on-demand treatment with efanesoctocog alfa for 26 weeks, followed by once-weekly prophylaxis with efanesoctocog alfa for 26 weeks. Percentages are based on the number of patients with nonmissing data in the full analysis set. VWF denotes von Willebrand factor.

† Race was reported by the patient or the patient's parent or legal guardian.

‡ A target joint was defined as a major joint with at least three spontaneous bleeding episodes in a consecutive 6-month period before study entry.

§ Values for the Hemophilia Joint Health Score range from 0 to 124, with higher scores indicating worse joint health.

Tabell 3 viser resultater for primært endepunkt og de viktigste sekundære endepunktene.

Tabell 3 Resultater for blødningsrater fra XTEND-1 (tabell 2 fra von Drygalski et al, 2023 (4))

Table 2. Annualized Bleeding Rates.*				
End Point	Group A (N=133)		Group B (N=26)	
	Prestudy Prophylaxis	Efanesoctocog Alfa Prophylaxis	On-Demand Treatment Period	Prophylaxis Period
Primary end point				
ABR for efanesoctocog alfa prophylaxis				
Median ABR (IQR)	—	0 (0–1.04)	—	—
Mean ABR (95% CI), model based†	—	0.71 (0.52–0.97)	—	—
Patients with zero bleeding episodes — no. (%)‡	—	86 (65)	—	—
Key secondary end point				
Inpatient ABR comparison				
No. of patients evaluated	78	78	—	—
Median (IQR)	1.06 (0–3.74)	0 (0–1.04)	—	—
Mean ABR (95% CI), model based§	2.96 (2.00–4.37)	0.69 (0.43–1.11)	—	—
Rate ratio vs. prestudy prophylaxis (95% CI)§	—	0.23 (0.13–0.42)	—	—
P value for superiority¶	—	P<0.001	—	—
Additional secondary efficacy end points				
Spontaneous bleeding				
Mean ABR	—	0.29±0.73	15.87±9.28	0.45±1.13
Median ABR (IQR)	—	0 (0–0)	16.69 (8.64–23.76)	0 (0–0)
Patients with zero bleeding episodes — no. (%)‡	—	107 (80)	1 (4)	22 (85)
Bleeding into joints				
Mean ABR	—	0.52±1.09	17.45±7.31	0.61±1.33
Median ABR (IQR)	—	0 (0–1.02)	18.42 (10.80–23.90)	0 (0–0)
Patients with zero bleeding episodes — no. (%)‡	—	96 (72)	0	21 (81)

* Plus–minus values are means ±SD. Percentages are based on the number of patients in each study group and treatment regimen with an efficacy period that could be evaluated. The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which patients received efanesoctocog alfa, according to the study groups and treatment regimens, excluding periods of pharmacokinetic evaluations, surgery or rehabilitation (minor and major), and long injection intervals (>28 days). Patients are included in each study group and treatment regimen in which they participated for the duration of time receiving that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. ABR denotes annualized bleeding rate, and IQR interquartile range.

† The mean ABR was estimated with the use of a negative-binomial model, with the total number of treated bleeding episodes during the efficacy period as the response variable and the log-transformed duration of the efficacy period (in years) as an offset variable.

‡ The median duration of administration of efanesoctocog alfa was 53.0 weeks (range, 2 to 63) in group A, 12.0 weeks (range, 5 to 21) during the on-demand treatment period in group B, and 26.0 weeks (range, 2 to 28) during the prophylaxis period in group B.

§ The values were estimated with the use of a negative-binomial regression model with treatment (efanesoctocog alfa prophylaxis vs. prestudy prophylaxis) as the covariate.

¶ The P value relates to the null hypothesis that the rate ratio of efanesoctocog alfa prophylaxis as compared with prestudy prophylaxis is equal to 1.

I gruppe A (133 pasienter som hadde brukt profylaktisk behandling før studien) var gjennomsnittlig ABR (antall blødninger per år) 0,71 (95 % KI 0,52–0,97), som var primært endepunkt i studien. 65 % av pasientene hadde ingen blødninger i studieperioden. Hovedsekundærendepunktet var sammenligning av ABR med ABR før behandling, hos pasienter i arm A som tidligere hadde deltatt i en observasjonsstudie hvor faktorforbruk var rapportert (n = 78). Hos disse pasientene var ABR før og etter behandling med efanesoktokog alfa henholdsvis 2,96 og 0,69 i gjennomsnitt, dvs. en reduksjon på 77 % (rate ratio 0,23, 95 % KI 0,13–0,42).

Effekt ved on demand-bruk ved blødningsepisoder ble også vist. I perioden hvor pasienter i gruppe B (n = 26) fikk on demand-behandling (26 uker) ble 97 % av blødningene stoppet ved bruk av efanesoktokog alfa 50 IE/kg.

Et annet sekundært endepunkt var andel pasienter som opprettholdt FVIII-aktivitet over prespesifiserte nivåer (> 1 %, 5 %, 10 %, 15 % og 20 %). Faktoraktivitet 7 dager etter dosering basert på 103/133 pasienter i arm A viste at (5):

99 % hadde faktoraktivitet over 5 %

84 % hadde faktoraktivitet over 10 %
41 % hadde faktoraktivitet over 15 %
18 % hadde faktoraktivitet over 20 %

Resultater fra XTEND-Kids viste samsvarende effekter hos barn (6). XTEND-ed pågår fortsatt og firma har ikke oppgitt at det er publisert effektresultater fra denne studien ennå.

1.2.2 Livskvalitet

Endring i livskvalitet (Haem-A-QoL), smerter (PROMIS) og leddhelse (HJHS, Hemophilia Joint Health Score) ble målt i XTEND-1 fra baseline til uke 52.

Haem-A-QoL er utviklet for å måle livskvalitet hos pasienter med hemofili. Det er et spørreskjema som besvares av pasienten og dekker 10 hovedtemaer; fysisk helse, følelser, selvbilde, fysisk aktivitet og fritid, arbeid og skole, hemofili-håndtering, behandling, framtiden, familieplanlegging og parforhold og seksualitet. Totalscoren går fra 0 til 100, hvor høyere tall betyr dårligere livskvalitet. Hos 104 pasienter i gruppe A var gjennomsnittsscoren $37,02 \pm 23,83$ ved baseline, og $29,33 \pm 23,40$ ved studiens slutt.

Smerter, målt ved PROMIS smerteintensitetsskår («Short Form 3a», som måler høyest smerteintensitet i løpet av de siste 7 dagene), ble noe forbedret, fra 2,47 til 2,21 fra baseline til studieslutt. Litt færre pasienter rapporterte bruk av smertestillende legemidler mot hemofilirelaterte smerter i slutten av studien (73 % versus 80 % ved baseline) (4).

HJHS-målinger gir en skår mellom 0 og 124, hvor høyere skår indikerer dårligere leddhelse. HJHS-skåren ble redusert fra baseline til studieslutt (4).

I EPAR konkluderes det med at resultatene fra Haem-A-QoL, PROMIS smerteskår og HJHS viser en positiv trend for behandling med efanesoktokog alfa, men at resultatene ikke er robuste.

1.2.3 Sikkerhet

I EPAR beskrives det at efanesoktokog alfa generelt har en sikkerhetsprofil som er i tråd med andre FVIII-produkter. Det ble ikke identifisert uventede bivirkninger, anafylaktiske eller allergiske reaksjoner eller utvikling av hemmende antistoffer mot FVIII. De fleste studiepasientene (og alle med behov for fullskala profylakse) hadde imidlertid vært eksponert for andre FVIII-produkter før studien. Det er derfor ikke kjent hvor stor andel av tidligere ubehandlede pasienter som ville utviklet inhibitorer, noe som oftest oppstår i løpet av de første behandlingsmånedene.

Det ble rapportert om tromboemboliske hendelser hos tre pasienter (mulig forventet bivirkning som følge av evt. økt blodkoagulering) i XTEND-ed, men alle tilfellene ble vurdert å ikke være relatert til efanesoktokog alfa-behandling (5).

Tabell 4 viser hyppighet av bivirkninger rapportert i XTEND-1, XTEND-Kids og XTEND-ed.

Tabell 4 Bivirkninger rapportert i kliniske studier av efanesoktokog alfa (XTEND-1, XTEND-Kids og XTEND-ed (1))

MedDRA organklassesytem	Bivirkning	Frekvenskategori
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlig ($\geq 1/10$)
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Hud- og underhudssykdommer	Eksem	Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
	Utslett	Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
	Urtikaria	Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlig ($\geq 1/10$)
	Smerter i ekstremiteter	Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
	Ryggsmerter	Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
	Reaksjon på injeksjonsstedet	Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Det lave pasientantallet i de kliniske studiene er ikke egnet til å fange opp evt. sjeldne bivirkninger. Sikkerhetsprofilen følges videre, f.eks. med tanke på at efanesoktokog alfa inneholder nye typer modifikasjoner for å redusere nedbrytningshastigheten. XTEND-ed pågår fortsatt og undersøker langtidssikkerhet.

1.2.4 DMPs vurdering av nytte

Studiepopulasjonen i XTEND-1 framstår som representativ for norske pasienter ifølge medisinsk fagekspert, f.eks. i forhold til alder (gjennomsnittsalder på 35 år) og genetisk opphav (53 % hvite). Rapporterte pasientkarakteristika som er vist i tabell 2.

Resultatene fra XTEND-1 viste at pasienter som ble behandlet med efanesoktokog alfa 50 IE/kg kroppsvekt én gang per uke hadde en godt kontrollert blødningsrate. De opplevde i gjennomsnitt 0,71 blødning i løpet av studien som varte i 52 uker (arm A, $n = 133$, primært endepunkt). Tilsvarende resultater hos barn ble bekreftet i studien XTEND-Kids ($n = 74$) (6).

XTEND-1-studien var en ukontrollert studie. Store, kontrollerte studier er imidlertid vanskelig å gjennomføre da hemofili A er en sjelden sykdom, og studiedesignet følger EMA sine retningslinjer. En sammenligning mot årlig blødningsfrekvens før deltakelse i studien var inkludert som et sekundært endepunkt i XTEND-1. Før studien var ABR 2,96 for pasientene i arm A i XTEND-1 (pasienter som hadde brukt profylaktisk behandling også før studien). Dette ga en rate ratio på 0,23 (sekundært endepunkt) for efanesoktokog alfa sammenlignet med profylaktisk standardbehandling, som betyr 77 % reduksjon i ABR. En blødningsfrekvens på 2,96 på profylaktisk behandling før studien er imidlertid betydelig høyere enn ABR norske pasienter har med dagens behandling. Ifølge medisinske fagekspert (uttalelser i forbindelse med nylig gjennomført metodevurdering, Roctavian ID2020_085) har norske hemofilipasienter median rundt én blødning i året. Tallet understøttes av en svensk registerstudie, som målte en årlig blødningsfrekvens på median 1 hos svenske pasienter med alvorlig hemofili A (7). Dvs. at norske pasienter har god blødningskontroll med dagens faktorpreparater. I Norge følges alle pasienter opp ved ett nasjonalt kompetansesenter ved Rikshospitalet. Dose og injeksjonsfrekvens tilpasses individuelt i forhold til målt faktoraktivitet og pasientens blødningsfenotype samt fysisk aktivitetsnivå og livsstil. Sammenligningen fra XTEND-1 er derfor ikke overførbar til norsk klinisk praksis.

Fordi XTEND-1-studien var en ukontrollert studie har firma også levert en indirekte sammenligning mellom XTEND-1 og studien A-LONG, som undersøkte effekt av efmoroktokog alfa (EHL-preparat),

for å belyse relativ effekt sammenlignet med dagens behandling. Studiene har ingen felles komparator, men er justert ved hjelp av individuelle pasientdata, dvs. en MAIC (matching adjusted indirect comparison). A-LONG er i likhet med XTEND-1 en global studie, hvor blødningsraten (1,6 ved individualisert profylakse) er høyere enn i norsk klinisk praksis. Effekt av faktorbehandling er i høy grad avhengig av hvordan behandlingen justeres og følges opp. DMP vurderer derfor at A-LONG ikke gir resultater som er representative for norsk klinisk praksis og har ikke vurdert den indirekte analysen nærmere.

Det foreligger derfor ikke dokumentasjon for relativ effekt av efanesoktokog alfa sammenlignet med dagens faktorbehandling i norsk klinisk praksis.

Det er imidlertid trolig at lenger halveringstid av efanesoktokog alfa medfører klinisk relevante fordeler. Ifølge medisinsk fagekspert forventes det at efanesoktokog alfa vil gi en gevinst i livskvalitet på grunn av færre injeksjoner, og mindre behov for tilrettelegging i hverdag og i jobb. Det er også av betydning at behandlingen kan gi en økt trygghet i hverdagen, fordi pasienten er vel vitende om et mer stabilt/høyere faktornivå over tid. Spesielt eldre med vansker med å stikke seg selv og de som ikke alltid følger råd om hyppighet av injeksjoner, vil ha nytte av å ligge høyere i faktornivå over lengre tid enn med dagens behandling. Hos barn er også færre injeksjoner av stor betydning. Barn er også mer aktive og har nytte av høyere faktornivå. Medisinsk fagekspert forventer at pasientene som behandles med efanesoktokog alfa generelt vil ha tilnærmet normal hemostase og være blødningsfrie, og at det for pasienter som i dag er blødningsutsatte vil være et stort framskritt.

DMP vurderer, basert på innspill fra medisinsk fagekspert, at det er trolig at den forlengede halveringstiden vil gi økt livskvalitet som følge av færre injeksjoner for noen pasienter, og evt. også som følge av mer stabilt og høyere faktornivå. Samtidig har efanesoktokog alfa en sikkerhetsprofil som ikke er vesentlig forskjellig fra dagens behandling.

Nytten av efanesoktokog alfa vil, ifølge medisinsk fagekspert, være størst hos pasienter som opplever injeksjoner som en betydelig byrde og spesielt når dette medfører redusert compliance som resulterer i lavere faktornivå enn tilsiktet og økt blødningsrisiko. Et mer stabilt faktornivå vil kunne redusere blødningsrisiko hos disse pasientene.

Nytten av efanesoktokog alfa vil være mindre, og evt. ubetydelig, for pasienter som i dag allerede er godt behandlet. Dette gjelder spesielt pasienter som svært sjeldent har blødninger og ikke opplever injeksjonene som en spesielt stor belastning, noe som trolig gjelder flertallet av pasientene. Ifølge en nylig metodevurdering av Roctavian (ID2020_059) lever unge menn med hemofili A i dag, som har fått god profylaktisk behandling fra ung alder, gode liv, og bekymrer seg lite over sykdommen sin. Også de nordiske hemofili-retningslinjene beskriver at unge menn med alvorlig hemofili i dag generelt er friske med ingen eller minimale konsekvenser av blødning (2). Ifølge medisinsk fagekspert vil imidlertid også disse pasientene trolig oppleve færre injeksjoner og trygghet ved at faktornivået holdes høyt lengre som betydningsfullt. Hvor stor betydning det evt. har å ligge på et mer stabilt og evt. noe høyere gjennomsnittlig faktornivå over tid er ikke kjent. Det er foreslått at det over tid kan ha betydning å unngå også små/usymptomatiske blødninger. Risiko ved evt. traumer og ved høy fysisk aktivitet kan også være redusert ved at faktornivået jevnt over er mer stabilt/høyere. Historisk sett har ny kunnskap ført til stadig høyere behandlingsmål for faktornivå (8;9).

I den nylige metodevurderingen av genterapi til behandling av hemofili A, Roctavian (10), som også øker faktoraktiviteten, har DMP vurdert at nytten av dette og unngåtte injeksjoner må veies opp mot eventuelle bivirkninger og forsiktighetsregler knyttet til genterapien. Behandling med genterapi innebærer livsstilsendringer den første perioden etter administrasjon og en større risiko for bivirkninger som kan påvirke den helserelaterte livskvaliteten negativt. Til forskjell fra efanesoktokog alfa var ikke genterapien foreslått brukt hos barn eller eldre pasienter som muligens kan ha større utfordringer

knyttet til hyppig administrasjon av FVIII. For efanesoktokog alfa vurderer DMP derfor at enkeltpasienter kan oppleve en noe større nytte av denne behandlingen sammenlignet med både andre EHL-preparater og genterapien.

2. Legemiddelkostnader

DMP presenterer en sammenligning av årlige legemiddelkostnader for efanesoktokog alfa og dagens behandling (turoktokog alfa pegol for voksne og efmoroktokog alfa for barn). Turoktokog alfa pegol er rangert først blant dagens EHL, og er mest brukt hos voksne pasienter, selv om en del også bruker damoktokog alfa pegol. Hos barn brukes efmoroktokog alfa i størst grad ifølge medisinsk fagekspert. Turoktokog alfa pegol fikk nylig indikasjonen utvidet til å omfatte også barn under 12 år, slik at bruk av dette hos barn kan øke i henhold til anbudsrankeringen.

Sammenligningen tar utgangspunkt i legemiddelpriser, dosering og kroppsvekt som beskrevet under.

2.1 Legemiddelpriser

Tabell 5 Legemiddelpriser (NOK)

Preparat	Paknings-størrelse og form	Kostnad pr. pakning (AUP uten mva)	Kostnad pr. IE (AUP uten mva.)
efanesoktokog alfa (Altuvact)	Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning 2 000 IE ¹	28 160,64	14,08
turoktokog alfa pegol (Esperoct)	Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning 2 000 IE ¹	19 925,84	9,96
efmoroktokog alfa (Elocta)	Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning 2 000 IE ¹	13 249,04	6,62

¹Legemidlene finnes i ulike pakningsstørrelser, med tilnærmet lik pris per IE. DMP går ut fra pris for pakningsstørrelsen 2000 IE, som er en av de midterste pakningsstørrelsene for alle legemidlene.

2.2 Dosering

Dosering av efanesoktokog alfa (Altuvact)

Voksne og barn

Preparatomtalen: 50 IE/kg én gang i uken, for både voksne og barn. Dette tilsvarer 2 607 IE/kg/år.

Norsk klinisk praksis: Ifølge medisinsk fagekspert vil 50 IE/kg én gang per uke være utgangspunktet for dosering i norsk klinisk praksis, men justeringer vil vurderes etter farmakokinetikk og individuelle faktorer. For eksempel vil injeksjonshyppigheten kunne forlenges ytterligere ved vedvarende høye farmakokinetikkverdier. Det forventes at forbruk per kg vil være høyere hos barn ifølge medisinsk fagekspert, men ettersom det foreløpig er ukjent hva dette vil tilsvare i norsk klinisk praksis har DMP antatt dosering som anbefalt i preparatomtalen.

Dosering av dagens behandling

Voksne (Esperoct):

Preparatomtalen: 50 IE/kg hver 4. dag for voksne. Dette tilsvarer 4 563 IE/kg/år.

Norsk klinisk praksis: Det ble i nylig metodevurdering (Roctavian, [ID2020_058](#)) anslått et årlig forbruk av EHL-profylakse på 4 000-4 500 IE/kg for voksne basert på innspill fra medisinske fageeksperter. DMP antar derfor et årlig forbruk på 4 250 IE/kg i kostnadsberegningene.

Barn (Elocta):

Preparatomtalen: Hyppigere eller større doser kan være nødvendig hos barn enn hos voksne (50 IE/kg hver 3.-5. dag er anbefalt dose hos voksne).

Norsk klinisk praksis: Dosering er generelt høyere hos barn enn voksne. DMP velger å benytte 65 IE/kg 2 ganger per uke i beregningen for barn, som er anbefalt dose av turoktokog alfa pegol for barn i preparatomtalen til Esperoct, og er et rimelig anslag ifølge medisinsk fagekspert.

Dosering ved behov for blødninger gitt i tillegg til profylaktisk behandling er ikke hensyntatt da blødningsraten for norske pasienter er lav slik at dette vil være svært lavt sammenlignet med det profylaktiske forbruket. Evt. profylakse ved kirurgi og lignende vil også utgjøre lite sammenlignet med profylaktisk behandling og er ikke hensyntatt i beregningene.

Kroppsvekt

DMP går ut fra en kroppsvikt på 86,6 kg, som er gjennomsnitt for norske voksne menn over 18 år (11). For barn er det valgt en gjennomsnittsvikt på 30 kg, som er typisk vekt for et barn på 8-10 år.

2.3 Årlige legemiddelkostnader

Tabell 6 Årlige legemiddelkostnader i norsk klinisk praksis

	Årlig faktorforbruk/kg	Årlig faktorforbruk	Årlig kostnad per pasient AUP uten mva.
Altuvoc (voksne)	2 607 IE/kg	225 766 (86,6 kg)	3 178 860 NOK
Altuvoc (barn)	2 607 IE/kg	78 210 (30 kg)	1 101 222 NOK
Dagens behandling voksne (Esperoct)	4 250 IE/kg	368 050 (86,6 kg)	3 666 853 NOK
Dagens behandling barn (Elocta)	6 779 IE/kg	203 370 (30 kg)	1 347 229 NOK

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

2.4 Andre kostnader

Metodevurderingen gjøres uten helseøkonomisk analyse, og belyser derfor ikke kostnader utover direkte legemiddelkostnader. Det samme årlige forbruket av FVIII fordelt på færre injeksjoner kan gi reduserte kostnader til administrasjon, men siden de aller fleste pasientene setter injeksjonene selv hjemme, vil ikke dette medføre reduserte utgifter for spesialisthelsetjenesten av særlig betydning.

3. Budsjettberegninger

3.1 Pasientantall

Firma anslår en prevalens på 337 pasienter basert på tall fra metodevurdering av Esperoct i 2020, og antar at aktuell pasientpopulasjon er pasienter som i dag får profylaktisk behandling (80 %). De antar videre at efanesoktokog alfa vil ha en markedsandel på 36 % i år 5 etter en evt. innføring.

Ifølge tall fra Senter for sjeldne sykdommer hadde rundt 370 pasienter i Norge diagnosen hemofili A i 2024, hvorav 204, 36 og 128 pasienter hadde henholdsvis alvorlig, moderat og mild sykdom. DMP antar en insidens på 2 nye pasienter årlig basert på at tall for pasienter med hemofili A-diagnose har økt jevnlig de siste årene. DMP antar videre at ca. 15 % av pasientene er barn under 12 år, basert på tall fra Statistisk sentralbyrå.

Ifølge medisinsk fagekspert bruker de fleste av pasientene med alvorlig og moderat hemofili A profylaktisk faktorbehandling i dag. Det er til sammen 240 pasienter som har moderat eller alvorlig hemofili A. Medisinsk fagekspert anslår at 80 % av disse bytter til efanesoktokog alfa. Det forventes at markedsandelen øker gradvis som vist i tabell 8.

Tabell 7 Anslag for pasienter som vil behandles de fem første årene etter innføring/ikke innføring

	I dag	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall aktuelle pasienter	240	242	244	246	248	250
Hvis Altuvocet innføres						
Antall pasienter som bruker EHL (markedsandel)	240 (100 %)	120 (50 %)	98 (40 %)	49 (20 %)	50 (20 %)	50 (20 %)
Antall pasienter som bruker Altuvocet (markedsandel)	0 0 %	120 (50 %)	146 (60 %)	197 (80 %)	198 (80 %)	200 (80 %)
Hvis Altuvocet IKKE innføres						
Antall pasienter som bruker EHL (markedsandel)	240 (100 %)	242 (100 %)	244 (100 %)	246 (100 %)	248 (100 %)	250 (100 %)
Antall pasienter som bruker Altuvocet (markedsandel)	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %

3.2 Budsjettkonsekvenser

Tabell 9 viser budsjettkonsekvensen av å innføre Altuvocet for de første fem årene etter eventuell innføring, basert pasienttallene i tabell 8 og at 15 % av dem er barn.

Tabell 8 Årlige budsjettkonsekvenser de første fem årene etter innføring (AUP inkl. mva. NOK)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Altuvøct innføres	935 651 000	902 054 000	909 448 000	902 839 000	910 120 000
Altuvøct innføres ikke	1 003 970 000	1 012 267 000	1 020 565 000	1 028 862 000	1 037 159 000
Budsjettvirkning	-68 319 000	-110 213 000	-111 117 000	-126 023 000	-127 039 000

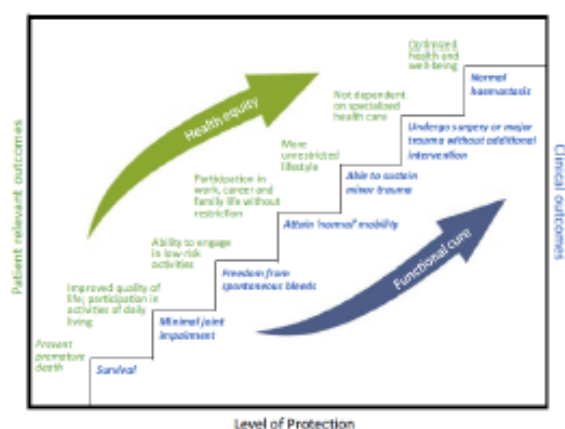
Det ovenstående budsjettet er basert på maksimalpriser (med mva.) for alle legemidlene i analysen. Komparatorene har konfidensielle rabatterte priser. Et budsjett med rabatterte, konfidensielle priser vil komme frem i et separat dokument som DMP oversender til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen. Avhengig av hvilken rabatt som eventuelt blir tilbudt av leverandøren av efanesoktokog alfa, vil de konfidensielle budsjettberegningene vise besparelser, økte kostnader eller nøytralitet.

Referanser

1. European Medicines Agency. Preparatomtale Altuvoc[t]est]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_no.pdf
2. Nordic Hemophilia Council. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hemophilia. Guidelines for congenital hemophilia A and B[est]. Tilgjengelig fra: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fguidelines.nordhemophilia.org%2Fhemophilia%2FNHC%2520Hemophilia%2520Guidelines%25202024.docx&wdOrigin=BROWSELINK>
3. Skjefstad K, Solberg O, Glosli H, von der Lippe C, Feragen KB. Life expectancy and cause of death in individuals with haemophilia A and B in Norway, 1986-2018. Eur J Haematol 2020;105(5):608-15.
4. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. N Engl J Med 2023;388(4):310-8.
5. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR)[est]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/altuvoc-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. N Engl J Med 2024;391(3):235-46.
7. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosetto A, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. Haemophilia 2017;23(1):105-14.
8. Abdelgawad HAH, Foster R, Otto M. Nothing short of a revolution: Novel extended half-life factor VIII replacement products and non-replacement agents reshape the treatment landscape in hemophilia A. Blood Rev 2024;64:101164.
9. Malec L, Matino D. Targeting higher factor VIII levels for prophylaxis in haemophilia A: a narrative review. Haemophilia 2023;29(6):1419-29.
10. Direktoratet for medisinske produkter. Metodevurdering av Roctavian (valoktogenroksparovvek)[est]. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/4a9100/contentassets/c1284eb022f640379abd3a8579175cf1/id2020_058_valoctocogene-roxaparvovec_roctavian_alvorlig-hemofili-a_metodevurdering---offentlig-versjon-oppdateret-11.10.2024.pdf
11. Abel MH TT. Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrappotering – Resultater fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020[est]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/rapport-nhus-2020.pdf>

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Sobi comments to the metodevurdering of Altuvoc (efanesoctocog alfa)



Sobi agrees with the DMP and medical expert that the longer half-life of Altuvoc will result in long-term **clinically relevant benefits due to a normalized haemostasis**. This leads to a gain in quality of life thanks to an increased protection, fewer injections and a more active lifestyle due to the higher factor levels and less need for adaptation in everyday life and at work. PwHA and their caregivers are often concerned with consequences of haemophilia – dimensions such as bleeding risk, treatment efficacy, and injection schedule add to the mental burden of disease, even if they are receiving prophylaxis (Krumb and Hermans

2021). They often feel limited and typically avoid situations and activities that they associate with risk. The majority of PwHA (78%) refrain from activities due to their haemophilia, such as sport and travel (Skinner et al. 2020). High sustained factor levels have the potential to provide improved protection from bleeds, preserve joint health, and advance closer to the **goal of achieving optimal function and health equity**, as presented in the model by Skinner et al. 2020 above. The final treatment milestone of 'normal haemostasis' involves achieving FVIII levels at normal to near-normal levels of >40 IU/dL that are sustainable over time, which can be achieved with Altuvoc.

Further on, Sobi agrees with the DMP assessment that individual patients may experience greater benefits from this treatment compared to both other EHL preparations and gene therapy. The superiority of Altuvoc over other FVIII products was even highlighted by the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) when **maintaining the orphan drug designation as the first and only therapy for haemophilia A** (European Commission 2024). As such, it constitutes a new class of treatment and an improved treatment option to other products already used in clinical practice, including SHLs and EHLs. This is in line with the Order Forum's protocol, which refers to the Sykehusinnkjøp HF specialist group assessment that the efficacy of Altuvoc and the EHLs cannot be considered comparable (Nye Metoder 2024). Sykehusinnkjøp confirmed to Sobi on November 26, 2024, that Altuvoc has been categorised under Scenario 1, *Nytt legemiddel der det ikke finnes faglig likeverdig alternativ innenfor aktuelt bruksområde*, according to the guidelines *Håndbok: Retningslinjer for innføring av legemidler i spesialisthelsetjenesten i sammenheng med anskaffelser*.

The dosing used in the budget impact calculation of the DMP (adults: 4.250 IU/kg/year; children: 6.779 IU/kg/year) however assumes a comparable efficacy and **does not take into account the added effect and value** of normalized haemostasis for the majority of the week improving long-term joint health with Altuvoc (Nye Metoder 2024). These doses aim to target FVIII levels of ca. 3-5 IU/dL and many patients remain in the range of moderate to mild haemophilia, with a low rate of clinically detectable bleedings, but still experience long term joint damage, pain, and disability due to subclinical, traumatic or spontaneous bleedings, that will not be prevented at that level. The only way to achieve protection against subclinical bleedings in patients with haemophilia A is to increase FVIII levels. Hence, to make a more relevant comparison, doses of the comparators need to be adjusted to **reflect equivalent FVIII trough levels and therefore a similar clinical benefit to Altuvoc**, as presented in Scenario 2 in the application. The calculations using pharmacokinetic information from the respective SmPC of the currently used EHL products in Norway are presented in Table 1 below (calculation method is described in the application).

Altuvoc ID2024_029

Table 1: Pharmacokinetic parameters	Children 6-12 years	Adults			
	Elocta	Elocta	Esperoct	Jivi	Adynovi
$t_{1/2\alpha}$	13,5	19	19,90	17,1	15,01
Incremental Recovery (IU/dL per IU/kg)	2,3	2,24	2,63	2,6	2,87
Hours between injections	48	56	56	56	56
Half-lives between injections	3,56	2,95	2,81	3,27	3,73
Target trough IU/dL	16,5	18	18	18	18
Peak	194	139	127	174	239
IU/kg per injection	77	54	41	60	77

The minimum doses needed to achieve a similar FVIII trough level to Altuvoc are presented in Table 2. A weight of 86,6 kg for adults is however not representative of the haemophilia population treated with EHL products in Norway and we refer to the haemophilia B ranking ("rangeringen"), which uses 75kg (Konkurransbestemmelser 2023/1689). The annual treatment cost (AUP excl VAT) of a 75 kg patient treated with Altuvoc is 2 752 992 NOK.

Table 2: Factor consumption and treatment costs (AUP excl. VAT)	Children 6-12 years		Adults				
	Altuvoc	Elocta	Altuvoc	Elocta	Esperoct	Jivi	Adynovi
Target trough IU/dL	16,5		18				
IU/kg per injection	50	77	50	54	41	60	77
Injection frequency	Once weekly	Every other day	Once weekly	3 x per week	3 x per week	3 x per week	Every other day
IU/kg per week	50	270	50	162	124	180	231
Body weight (kg)	30		86,6				
IU/kg per year	2 607	14 084	2 607	8 438	6 458	9 399	12 044
NOK/IU (AUP excl. VAT)	14,08	6,62	14,08	6,62	9,96	11,40	7,68
NOK per year	1 101 197	2 797 055	3 178 788	4 837 664	5 570 512	9 278 600	8 010 334
EHL Market Share MAT January (%)	0%	100%	0%	22%	25%	47%	6%

The patient assumptions of the DMP assume that all adult patients are being treated with Esperoct, which underestimates the current total hemophilia A budget. Further on, all new patients (2 patients/year) were assumed to be adults. Sobi suggests changing the incidence to children, who will also most likely start their treatment on Altuvoc earlier due to the benefits of fewer injections and higher trough levels. Detailed patient assumptions are presented below in Table 3.

Table 3: Patient assumptions	Today	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Number of relevant patients	240	242	244	246	248	250
Adults	204	204	205	205	206	207
Children	36	38	39	41	42	43
EHL patients MS %	100%	50%	20%	20%	10%	10%
EHL patients	240	121	49	49	25	25
EHL adults	204	102	41	41	21	21
EHL children	36	19	8	8	4	4
Altuvoc patients MS %	0%	50%	80%	80%	90%	90%
Altuvoc patients	0	121	195	197	223	225
Altuvoc adults	0	102	164	164	185	186
Altuvoc children	0	19	31	33	38	39

The budget impact calculations in Table 4 include all EHL products based on their actual market shares from Table 2.

Table 4: Budgetary impact (AUP incl VAT)	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Altuvoc introduced	1 410 568 917	1 088 735 091	1 092 336 012	987 727 808	993 787 217
Altuvoc not introduced	1 958 240 022	1 970 684 281	1 977 676 918	1 990 121 177	2 002 565 436
Difference	-547 671 105	-881 949 190	-885 340 906	-1 002 393 369	-1 008 778 220

Altuvoc offers an efficacious and cost saving treatment, demonstrated by a relevant comparison with intense dosing of current FVIII products required to achieve the same FVIII trough levels as with Altuvoc.