Forslag om nasjonal metodevurdering

**Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!**

* Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
**Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):** [x]
* Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle
 interessekonflikter» (kryss av): [x]
* Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
* Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](https://nyemetoder.no/Documents/Om%20systemet/Veiledende%20kriterier%20for%20medisinsk%20utstyr%20i%20Nye%20metoder%20%2829.06.17%29.pdf) (link) (kryss av): [ ]

## Opplysninger om forslagsstiller

|  |  |
| --- | --- |
| Navn/kontaktperson | Even Stubberud |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass | Roche Norge AS |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | Even.stubberud@roche.com |
| Dato for innsending av forslag |  |

**Opplysninger om metoden som foreslås**

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*
\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Hemlibra (Emicizumab) til profylaktisk behandling av pasienter med alvorlig grad av hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

1. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Hemlibra er et rekombinant, humanisert, bispesifikt, immunoglobulin G4 (IgG4), monoklonalt antistoff. Emicizumab gjenoppretter funksjonen til manglende aktivert faktor VIII ved å binde til aktivert faktor IX (FIXa) og faktor X (FX), som er nødvendig for effektiv homeostase. På grunn av strukturen til emicizumab, er det ikke forventet at emicizumab vil bli påvirket av eksisterende faktor VIII-inhibitorer. Legemidlet er fra tidligere indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili med antistoff mot faktor VIII.

Anbefalt dose er 3 mg/kg én gang per uke de første 4 ukene (startdose), etterfulgt av vedlikeholdsdose med enten 1,5 mg/kg én gang per uke, 3 mg/kg annenhver uke, eller 6 mg/kg hver fjerde uke. Dosen administreres som en subkutan injeksjon.

1. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Metoden har tidligere vært vurdert (ID2018\_066) og var oppe til beslutning i Beslutningsforum 27. januar 2020. Utfallet ble da en negativ beslutning. Statens legemiddelverk (SLV) fremhevet da i metodevurderingens kapittel seks (Diskusjon og oppsummering) med at “Dersom effektforskjeller mellom emicizumab og dagens standardbehandling skal kunne brukes for å forsvare en eventuell høyere behandlingskostnad for emicizumab, må i tilfelle forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse. Dette foreligger ikke per dags dato.” I tillegg ble det påpekt at “analysen er beheftet med en rekke usikkerhetsmomenter”, ref. under.

I etterkant av beslutningen har vi vært i dialog med både Sykehusinnkjøp (LIS) og SLV om videre prosess for innføring av metoden. Basert på tilbakemeldinger fra LIS har vi forstått at de oppfatter at opprinnelig innsendt dokumentasjon har en del mangler som ikke ble identifisert av SLV. Dette igjen har medført at utarbeidet metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon er mindre egnet som grunnlag for videre prosess om innføring.

De største utfordringene er slik vi har forstått det:

1. Tidsperspektivet som benyttes i metodevurderingen (2 år) og at
2. Svinn var ikke inkludert i kostnadsminimering modellen.

I tillegg til dette har det siden innsendelsen av dokumentasjon til metodevurdering (ID2018\_066) og vurdering av indikasjonsutvidelsen av EMA skjedd en innsnevring i godkjent indikasjon og mulighet for mer fleksibel dosering:

3. Indikasjonen gjelder kun for pasienter med *alvorlig* grad av Hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

4. Vedlikeholdsdose med Hemlibra kan i tillegg til ukentlig subkutan behandling (1,5 mg/kg) , nå også gis annenhver uke (3 mg/kg) eller hver fjerde uke (6 mg/kg)

Vi har derfor fått på plass en ny modell med utbedringer som adresserer utfordringene nevnt ovenfor, i tillegg til andre utbedringer som tillater større grad av fleksibilitet. Følgende har blitt utbedret / lagt til:

- **Nytteverdier inkludert** -  Oppdatert modell gjør det mulig å beregne alvorlighet, nytte og ressursbruk uttrykt i kostnad per kvalitetsjusterte leveår (kostnadseffektivitet).

- Beregninger av **svinn** er inkludert i modellen for både komparatorarm (FVIII) og intervensjonsarm (Hemlibra).

-  Inklusjon av flere kilder for estimering av viktige parametere.

- En **indirekte sammenligning (ITC)** er inkludert i modellen. Dette gjør det mulig med mer robuste beregninger av ABR (årlig blødningsrate)

- **Ny dosering** inkludert (annenhver og hver fjerde uke), noe som vil påvirke beregninger av både administrasjonskostnader og svinn.

- Modellen gjenspeiler på en bedre måte reelle kostnader over en lengre tidshorisont (mulighet til å utforske forskjellige tidshorisonter, inkludert livsperspektiv).

- Stor grad av fleksibilitet for SLV til å gjøre endringer

Med en ny/oppdatert vurdering der manglene er adressert vil vi også kunne inngi et oppdatert pristilbud som vil redusere kostnadene ytterligere enn ved forrige inngitte pristilbud.

Vi ønsker å ha en konstruktiv dialog med Nye metoder, der målet er å komme frem til en god løsning for pasientene som er aktuelle for behandling med Hemlibra.

Til tross for at dagens FVIII standard-behandling av pasienter med alvorlig hemofili uten inhibitorer er sett på som effektiv og godt tolerert, finnes det fortsatt et udekket medisinsk behov for mer effektive, fleksible og pasientvennlige behandlingsalternativer.

De viktigste medisinske behovene er:

1. Pasienter med utilstrekkelig effekt/blødningskontroll med bruk av FVIII preparater
2. Pasienter som har utfordringer med IV-administrering grunnet problematisk venøs tilgang
3. Redusere risiko for utvikling av inhibitorer
4. Redusere behandlingsbyrden for pasient og pårørende
5. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.\*

P: Pasienter med alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII (barn og voksne)

I: Den relevante intervensjonen av denne dossier er Hemlibra, en rekombinant, humanisert, bispesifikt, immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder med moderat affinitet til aktivert faktor IX (FIXa) og faktor X (FX), som etterligner ko-faktorfunksjonen til aktivert faktor VIII. Startdose på 3 mg/kg ukentlig de fire første ukene, deretter 1,5 mg/kg ukentlig, annenhver uke (3 mg/kg) eller hver fjerde uke (6 mg/kg) .

C: FVIII-preparater som inngår i gjeldende LIS-anbud, basert på fordeling av markedsandel over siste 12 måneder og dosering fra preparatomtalene for estimering av kostnader. Gjeldende klinisk praksis for behandling av hemofili A, inkludert plasma-avledede og rekombinante FVIII-preparater på profylaktisk behandlingsregime. De seks mest brukte FVIII-produkter brukt i Norge per september 2020 er Kovaltry (Bayer), Elocta (Sobi), Refacto AF (Pfizer), Nuwiq (Octapharma), Advate(Shire), og Adynovi (Shire).

O: Blødninger (behandlede blødninger, alle blødninger, behandlet og

ubehandlede leddblødninger, behandlede spontane blødninger) som måles som antall

blødninger over en gitt eksponeringstid, årlig blødningsrate (ABR), og som andel av pasientene

med null blødninger, livskvalitet og nytteverdier (HRQoL); andre utfall er helsestatus, utvikling av FVIII-hemmere og sikkerhet (uønskede hendelser/bivirkninger).

\*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

1. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Målsetningen for behandlingen av hemofili A er å forebygge (profylakse) ukontrollerte blødninger, stanse akutt blødning som har oppstått, samt på lengre sikt forebygge komplikasjoner som leddskader grunnet blødning. Behandlingen gis i dag i all hovedsak som erstatningsbehandling med rekombinante faktor VIII-preparater.

Norske kliniske eksperter vurderer at Hemlibra ikke vil erstatte dagens standardbehandling med FVIII hos pasienter med alvorlig grad av Hemofili A uten antistoff mot faktor VIII, men kun brukes unntaksvis på grunn av medisinske årsaker (f.eks. utilstrekkelig effekt/blødningskontroll, problematisk venøs tilgang etc.). Følgelig vil pasientgrunnlaget være begrenset.

1. Forslaget gjelder: Ja Nei

En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten [ ]  [ ]

En ny og innovativ metode [x]  [ ]

Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode [x]  [ ]

En sammenligning mellom flere metoder [x]  [ ]

Er metoden tatt i bruk? [x]  [ ]

 Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis [x]  [ ]

 Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving [x]  [ ]

Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis [ ]  [x]

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Hemlibra som behandling hos pasienter med alvorlig grad av Hemofili A uten antistoff mot faktor VIII er tatt i bruk i 23 land verden over, og totalt (begge indikasjoner) er ca. 8200 pasienter per oktober 2020.

I Norge er Hemlibra foreløpig kun tatt i bruk i pasienter som har utviklet antistoffer (innført indikasjon). Så vidt Roche bekjent er det per i dag få eller ingen pasienter pasienter med alvorlig grad av hemofili A uten antistoff mot faktor VIII som er behandlet med Hemlibra i Norge.

1. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel [x]

Medisinsk utstyr som er CE-merket\* [ ]

\*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket [ ]

Prosedyre [ ]

Screening [ ]

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud [ ]

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten [ ]

Annet (beskriv) [ ]

1. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? [ ]  [x]
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? [x]  [ ]

Eventuelle kommentarer:

Legemidlet er fra tidligere indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili med antistoff mot faktor VIII. For denne indikasjonen har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag.

1. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

 [ ]  [x]
Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

1. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei
 [ ]  [x]
Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:
2. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?)

Fagområde og pasienter som beskrevet i PICO over.

Ved en eventuell innføring av metoden vil både pasienter og pårørende oppleve positive konsekvenser i form av blant annet sjeldnere behandling enn ved dagens behandling (store tids-/ressursbesparelser). I tillegg vil pasienter, og pårørende til barn, oppleve positive konsekvenser i form av mer skånsom behandling da Hemlibra gis som subkutan formulering (raskere og mer skånsomt).

Utover dette kan det nevnes at de samme fordelene vil gjelde for personell som gir opplæring i intravenøs behandling.

1. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt [x]

Sikkerhet/bivirkninger [x]

Kostnader/ressursbruk [x]

Kostnadseffektivitet [x]

Organisatoriske konsekvenser [ ]

Etiske [ ]

Juridiske [ ]

1. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Hemlibra er indisert for behandling av pasienter med alvorlig hemofili A. I følge norske kliniske eksperter vil ikke Hemlibra erstatte dagens standardbehandling med FVIII, men kun brukes unntaksvis på grunn av medisinske årsaker (f.eks. ukontrollerte blødninger, problematisk venøs tilgang etc.). Følgelig vil disse pasientene ha en høyere alvorlighet enn hemofili A pasienter generelt.

Forventet effekt

Effekten av Hemlibra for rutinemessig profylakse hos pasienter med hemofili A uten FVIII inhibitorer har blitt evaluert i to fase III kliniske studier (HAVEN 3 og HAVEN 4). I tillegg ble oppdaterte langtidsdata fra HAVEN 1-4 studiene nylig presentert på ASH2020- kongressen, og resultatene vil publiseres i journalen Blood om kort tid.

HAVEN 3 var en randomisert, multisenter, åpen, klinisk fase III-studie med 152 mannlige voksne og ungdom (i alderen ≥ 12 år og > 40 kg) med alvorlig hemofili A uten FVIII-inhibitorer, som tidligere fikk enten episodisk (ved behov) eller forebyggende behandling med FVIII. Pasientene fikk subkutan Hemlibra, 3 mg/kg én gang ukentlig de første fire ukene, etterfulgt av enten 1,5 mg/kg én gang ukentlig (arm A og D) eller 3 mg/kg annenhver uke (arm B), eller ingen profylakse (arm C).

Resultater fra HAVEN 3 studien viste at pasientene som fikk Hemlibra behandling hver uke (arm A) eller annenhver uke (arm B) fikk hhv. 96% og 97% (begge p <0,001) reduksjon i årlig blødningsrate (ABR) sammenliknet med pasienter som mottok episodisk FVIII behandling (arm C). I tillegg hadde hhv. 56% og 60% av pasienter som mottok Hemlibra hver uke (arm A) eller annenhver uke (arm B) ingen behandlede blødninger sammenliknet med arm C, hvor alle pasientene hadde behandlede blødninger.

I intra-pasientanalysen for HAVEN 3 (arm D) resulterte Hemlibra i en 68% (p < 0,001) reduksjon i blødningsrate for behandlede blødninger (ABR) sammenlignet med tidligere FVIII-profylakse.



**Figur 1: Hemlibra prophylaxis reduced the annual bleeding rate (ABR) by 68 % compared to FVIII prophylaxis.**

HAVEN 4 var en enarmet, multisenter, klinisk fase III-studie med 41 mannlige voksne og ungdom (i alderen ≥ 12 år og > 40 kg) med hemofili A med FVIII-inhibitorer eller med alvorlig hemofili A uten FVIII-inhibitorer som tidligere fikk enten episodisk (ved behov) eller forebyggende behandling med bypass-midler eller FVIII. Pasientene fikk Hemlibra forebyggende – 3 mg/kg én gang ukentlig i fire uker etterfulgt av 6 mg/kg hver fjerde uke deretter. Hovedmålet med studien var å evaluere effekten av Hemlibra, gitt forebyggende hver fjerde uke, i å opprettholde tilstrekkelig blødningskontroll, basert på behandlede blødninger.

Resultater fra HAVEN 4 viste at Hemlibra administrert subkutant hver fjerde uke (Q4W) førte til klinisk relevant blødningskontroll, vist som årlig blødningsrate (ABR) for behandlende blødninger på 2,4 (95% CI 1,4–4,3). Videre hadde 56 % av pasientene ingen behandlede blødninger og omtrent alle pasientene (90%) hadde 0-3 behandlede blødninger.

Resultatene fra HAVEN 4 viste tilstrekkelig blødningskontroll selv ved administrering av Hemlibra hver fjerde uke, noe som kan ytterligere redusere behandlingsbyrden. For mer informasjon om effekt, se godkjent Hemlibra preparatomtale og referanser nedenfor.

Sikkerhet og bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert i ≥ 10 % av pasientene behandlet med minst én dose emicizumab var: reaksjoner på injeksjonsstedet (20 %), artralgi (15 %) og hodepine (14 %). De mest alvorlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med emicizumab var trombotisk mikroangiopati og trombotiske hendelser, inkludert kavernøs sinustrombose og overfladisk venetrombose samtidig med hudnekrose.

For mer informasjon om sikkerhet og bivirkninger, se godkjent Hemlibra preparatomtale og referanser nedenfor.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

I Norge er det om lag 330 personer med hemofili A, hvorav rundt 200 pasienter har hemofili A av alvorlig grad (<1% FVIII). I følge norske kliniske eksperter vil et mindretall av disse pasientene være aktuelle for behandling med Hemlibra, grunnet medisinske årsaker som f.eks utilstrekkelig effekt/blødningskontroll, utfordringer med venøs tilgang ved IV-infusjon (f.eks. nydiagnostiserte barn) etc. Følgelig vil pasientgrunnlaget være begrenset. Roche estimerer at rundt 40 non-inhibitor pasienter kan være aktuelle for behandling med Hemlibra ett år etter innføring.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ref. punkt 11 i dette innspillsskjemaet: En innføring av Hemlibra til behandling av pasienter med alvorlig grad av hemofili A uten antistoff mot faktor VIII vil først og fremst pasienter og pårørende oppleve positive konsekvenser i form av blant annet sjeldnere behandling enn ved dagens behandling (store tids-/ressursbesparelser). I tillegg vil pasienter, og pårørende til barn, oppleve positive konsekvenser i form av mer skånsom behandling da Hemlibra gis som subkutan formulering (raskere og mer skånsomt).

Utover dette kan det nevnes at de samme fordelene vil gjelde for personell som gir opplæring i intravenøs behandling.

1. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

Mahlangu, J. et al. (2018) ‘Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors’, New England Journal of Medicine, 379(9), pp. 811–822. doi: 10.1056/NEJMoa1803550.

Pipe, Steven W et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. The Lancet Haematology, Volume 6, Issue 6, e295 - e305

Callaghan, MU. et al. (2020) Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with/without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies (accepted for publication in Blood)

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20(Hemlibra)\_ID2018\_066%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20(Hemlibra)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

1. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

MT-innehaver er Roche Registration GmbH, Roche Norge AS markedsfører i Norge

1. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

Hemlibra har MT i Norge. MT-dato første indikasjon 23.02.2018, aktuell indikasjon/metode fikk MT 14.03.2019. MT-nummer: EU/1/18/1271/002

1. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)
2. Interesser og eventuelle interessekonflikter
Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Som produsent og leverandør av Hemlibra har forslagsstiller økonomiske interesser i saken.