

Medicinrådets anbefaling vedr. efanesoctocog alfa til behandling af hæmofili A

*Patienter i profylakse, der ikke er
velbehandlede med andre FVIII-
præparater*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. oktober 2024

Ikrafttrædelsesdato 23. oktober 2024

Dokumentnummer 201414

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Efanesoctocog alfa (Altuvoct)

Indikation Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Altuvoct kan anvendes til alle aldersgrupper.

Lægemiddelfirma Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI)

ATC-kode B02BD02

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 22. december 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 19. juni 2024

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 2. juli og 15. august 2024

Supplerende information fra ansøger modtaget 8. juli og 28. august 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 13. september 2024

Rådets anbefaling 23. oktober 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende blødersygdomme



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** efanesoctocog alfa som infusion til forebyggende hjemmebehandling til en mindre gruppe af patienter med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), der ikke er tilstrækkeligt beskyttet mod blødninger med deres nuværende forebyggende behandling.

Efanesoctocog alfa er et nyt faktor VIII-præparat, der ved infusion en gang om ugen giver højere faktorkoncentration i blodet end de faktor VIII-præparater, de fleste patienter anvender i dag. Det ser ud til, at efanesoctocog alfa beskytter lige så godt mod blødninger som emicizumab, der i dag anvendes subkutant til patienter, som ikke er velbehandlede med infusion af faktor VIII-præparater flere gange om ugen.

Efanesoctocog alfa er billigere end emicizumab, men aktuelt dyrere end de faktor-VIII-præparater, som de fleste patienter anvender i dag. Derfor anbefaler Medicinerådet på nuværende tidspunkt kun efanesoctocog alfa til patienter, som ikke er tilstrækkeligt beskyttet mod blødninger med andre faktor VIII-præparater.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 24. oktober 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet efanesoctocog alfa til profylaktisk behandling mod blødning hos patienter med blødersygdommen hæmofili A.

Fokus for denne vurdering er en undergruppe af patienter, som ikke er velbehandlede med andre faktor VIII-præparater (FVIII), fordi ansøger har ønsket, at Medicinrådet kun vurderer intravenøs behandling med efanesoctocog alfa som et alternativ til subkutan behandling med emicizumab, som kun anvendes til udvalgte patienter. Den subkutane administration af emicizumab er dog en fordel hos patienter med vanskelig veneadgang, herunder små børn. Herudover kan dosisintervallet forlænges til hver 2. eller 4. uge, hvis der er behov for det. Efanesoctocog alfa giver, til forskel fra emicizumab, mulighed for at opnå en periodisk højere beskyttelse mod blødninger i led- og muskler (peak-koncentrationer) i forbindelse med høj fysisk aktivitet (fx fodbold eller anden kontaktsport).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden SOBI.

Hæmofili A

Hæmofili A skyldes mangel på FVIII – en koagulationsfaktor, som er nødvendig for at standse blødninger. Sygdommen klassificeres som mild (FVIII-aktivitet > 5-40 % af normal), moderat (FVIII-aktivitet 1-5 %) eller svær (FVIII-aktivitet < 1 %). Ved mild hæmofili A opstår blødninger primært ved traumer og kirurgi. Ved svær og moderat-svær hæmofili A (FVIII-aktivitet 1-2 %) ses spontane led- og muskelblødninger fra omkring 1-årsalderen. Gentagne ledblødninger medfører svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte.

Der er aktuelt ca. 200 patienter i Danmark med svær hæmofili A, som er i profylakse med med FVIII-præparater eller emicizumab. Medicinrådet vurderer, at [REDACTED] patienter kan være kandidater til efanesoctocog alfa.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med mild eller moderat hæmofili behandles med infusion af et FVIII-præparat, når der opstår blødning (on-demand) eller ved kirurgiske indgreb.

I Danmark får patienter med svær og moderat-svær hæmofili A tilbudt profylaktisk hjemmebehandling. Valg af præparatet sker iht. Medicinrådets lægemiddelrekommandation. De fleste større børn og voksne behandles med intravenøse infusioner af et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (extended half life, EHL), som patienten selv administrerer 2-3 gange om ugen. Patienter med blødninger trods behandling med EHL eller vanskelig veneadgang, herunder små børn, behandles med subkutan (under huden) injektion af emicizumab en gang om ugen. Dosisintervallet kan forlænges til hver 2. eller 4. uge hos fx patienter med complianceproblemer.



Efanesoctocog alfa

Efanesoctocog alfa er et FVIII-præparatet, som har længere halveringstid end de EHL-præparater, patienterne anvender i dag. Det betyder, at efanesoctocog alfa kun skal gives en gang om ugen, og det medfører et højere faktorniveau i blodet og dermed en højere beskyttelse mod blødninger.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering er baseret på studier med voksne og børn ned til 1 år med svær hæmofili A. Hos voksne og børn over 12 år tyder en indirekte sammenligning med emicizumab på, at ugentlig intravenøs infusion af efanesoctocog alfa beskytter mindst lige så godt mod blødninger som ugentlig subkutan injektion af emicizumab. Bivirkninger og effekt på helbredsrelateret livskvalitet var også samme niveau. Data for efanesoctocog alfa hos børn 1-11 år er ikke sammenlignet med emicizumab, men blødningsrater og bivirkninger af efanesoctocog alfa var på samme niveau som resultaterne for voksne og børn over 12 år.

Andre forhold

Omkostningseffektivitet

Medicinerådet har foretaget en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner lægemiddelomkostningerne for behandling med hhv. efanesoctocog alfa og emicizumab. De inkrementelle omkostninger for et års behandling er ca. [REDACTED] DKK for en gennemsnitlig patient (se Tabel A).

Tabel A. Resultat af Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse

	Efanesoctocog alfa	Emicizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger 1 år (DKK)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Omkostningerne er beregnet for 1 års behandling af et barn med gennemsnitsvægt på 30 kg.

Hvis beregningen udføres med apotekernes listepri (AIP), bliver forskellen [REDACTED] DKK.

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at anbefaling af efanesoctocog alfa, som alternativ til emicizumab, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 1 (svarende til behandling [REDACTED] patienter). Budgetkonsekvenserne i år 2-5 år vil afhænge af resultaterne af det næste Amgros udbud, idet mange flere patienter vil kunne have gavn af efanesoctocog alfa, hvis prisen reduceres til niveauet for de eksisterende EHL-præparater.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	8
1.1	Om vurderingen	8
1.2	Hæmofili A	8
1.3	Nuværende behandling	8
1.4	Efanesoctocog alfa	10
2.	Effekt og sikkerhed	11
2.1	Litteratursøgning	11
2.2	Kliniske studier	12
2.2.1	XTEND-1 (efanesoctocog alfa)	13
2.2.2	HAVEN 3 (emicizumab)	13
2.2.3	XTEND-Kids (efanesoctocog alfa)	13
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	14
2.3.1	Population	14
2.3.2	Intervention	16
2.3.3	Komparator	16
2.3.4	Effektmål	17
2.4	Sammenligning af effekt	19
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	19
2.4.2	Oversigt over effektestimater	19
2.4.3	Farmakokinetik (dalværdi)	22
2.4.4	Helbredsrelateret livskvalitet	23
2.5	Sammenligning af sikkerhed	24
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	25
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	26
3.1	Analyseperspektiv	26
3.2	Model	26
3.3	Lægemedielomkostninger	26
3.4	Resultater	27
3.4.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	27
3.4.2	Følsomhedsanalyser	28
4.	Budgetkonsekvenser	29
5.	Relation til Medicinrådets behandlingsvejledning	29
6.	Referencer	30
7.	Sammensætning af fagudvalg	31
8.	Versionslog	32



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 31.



Begreber og forkortelser

ABR:	Årlig blødningsrate
AIP:	Apotekernes indkøbspris
EHL:	<i>Extended half-life</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FVIII:	Factor VIII (koagulationsfaktor)
HJHS:	<i>Hemophilia Joint Health Score</i>
IQR:	<i>Inter quartile range</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PROMIS:	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet efanesoctocog alfa til profylaktisk behandling mod blødning hos patienter med blødersygdommen hæmofili A. Efanesoctocog alfa er godkendt til både behandling og profylakse af blødning hos patienter i alle aldre. Fokus for denne vurdering er en undergruppe af patienter, som ikke er velbehandlede på profylaktisk behandling med andre faktor VIII-præparater (FVIII).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden SOBI. SOBI fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 17. juni 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Hæmofili A

Hæmofili A skyldes mangel på FVIII – en koagulationsfaktor, som er nødvendig for at standse blødninger. Sygdommen klassificeres som mild (FVIII-aktivitet > 5-40 % af normal), moderat (FVIII-aktivitet 1-5 %) eller svær (FVIII-aktivitet < 1 %). Ved mild hæmofili A opstår blødninger primært ved traumer og kirurgi. Ved svær og moderat-svær hæmofili A med FVIII-aktivitet på 1-2 % ses spontane led- og muskelblødninger fra omkring 1-årsalderen. Gentagne ledblødninger medfører svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte.

Tal fra de to hæmofilcentre opgjort i juli 2024 viste, at i alt 198 patienter med hæmofili A var i profylakse med enten et FVIII-præparat eller emicizumab.

1.3 Nuværende behandling

Patienter med mild eller moderat hæmofili behandles med infusion af et rekombinant FVIII-præparat, når der opstår blødning (on-demand) eller ved kirurgiske indgreb.

Alle patienter med svær og moderat-svær hæmofili A får tilbudt profylaktisk hjemmebehandling iht. Medicinrådets behandlingsvejledning for hæmofili A. Målet med profylaktisk behandling er at undgå gentagne led- og muskelblødninger, der på sigt medfører invaliditet og deraf nedsat livskvalitet.

Tidligere har man tilstræbt en dalværdi for faktoraktivitet over 1 %, hvilket svarer til at ændre sygdommen fra en svær til moderat hæmofili. Det er dog ikke nok til at helt undgå ledblødninger og ledforandringer, som også opstår hos patienter med moderat-svær hæmofili. Med udvikling af FVIII-præparater med længere halveringstid (EHL) er det blevet muligt at opnå dalværdier på 3 % eller højere, såfremt doseringshyppigheden



øges, hvilket især kan være relevant hos patienter, der oplever blødninger under profylakse (gennembrudsblødninger). Det er endnu uafklaret, hvor høj dalværdien skal være for helt at undgå ledblødninger, men studier af patienter med mild hæmofili viser, at der er risiko for ledblødning helt op til faktoraktivitet på 15 %.

Herudover skal EHL-præparaterne ikke administreres lige så hyppigt som standard FVIII-præparaterne, hvilket især er en fordel for patienter med complianceproblemer.

FVIII-præparater er 1. valg til de fleste patienter. Emicizumab kan overvejes i særlige tilfælde og er væsentlig dyrere end FVIII. Emicizumab er ikke et FVIII-præparat, men efterligner funktionen heraf. Den subkutane administration 1-4 gange om måneden medfører et højt stabilt niveau i blodet. Valg af konkret præparat sker iht. [Medicinrådets lægemiddelrekommandation for hæmofili A](#), der kort er opsummeret i Figur 1.

Anvend et FVIII-præparat:

- Esperoct (EHL-præparat) er 1. valg til patienter > 12 år (inkl. patienter med vanskelig veneadgang, problemer med compliance eller behov for at opnå højere dalværdi pga. dokumenterede gennembrudsblødninger).
- Nuwiq (standard FVII) er 1. valg til børn < 12 år
- Elocta (EHL-præparat) er 1. valg til børn < 12 år med vanskelig veneadgang, problemer med compliance eller behov for at opnå højere dalværdi pga. dokumenterede gennembrudsblødninger.

Overvej emicizumab ved:

- Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
- Complianceproblemer, hvor det ikke muligt at gennemføre profylakse med ugentlige intravenøse injektioner.
- Gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

Figur 1. Opsummering af Medicinrådets lægemiddelrekommandation for hæmofili A

Den væsentligste forskel mellem FVIII-præparaterne og emicizumab er, at emicizumab administreres subkutant, hvilket er en fordel, hvis patienten har vanskelig veneadgang. Herudover er der ved emicizumab mulighed for at forlænge dosisintervallet fra hver uge til enten hver 2. eller 4 uge, hvilket kan være en fordel hos patienter med complianceproblemer. Herudover vil tidligere behandlingshistorik (fx tidligere gennemført succesfuld immuntolerancebehandling (ITI) hos patienter med inhibitor (neutraliserende antistoffer mod FVIII)) og patientpræferencer også have betydning.



Tabel 1 viser, at i alt 198 patienter med hæmofili A er i profylaktisk behandling. Heraf anvender ■■■ patienter et FVIII-præparat (de fleste EHL). ■■■ patienter (uden inhibitor), anvender emicizumab, hvor de fleste er børn under 12 år.

Tabel 1. Antal patienter med hæmofili A i profylaktisk behandling juli 2024

	Hele landet
Voksne 18+ år	137
Børn og unge 0-17 år	61
I profylakse i alt	198
FVIII-præparat	■■■
Emicizumab*	■■■

* Kun patienter uden inhibitor mod FVIII.

1.4 Efanesoctocog alfa

Efanesoctocog alfa er et FVIII-præparat godkendt til både behandling og profylakse af blødning hos patienter i alle aldre [1]. Ansøger har alene ansøgt Medicinrådet om at vurdere efanesoctocog alfa i sammenligning med emicizumab, som i dansk klinisk praksis kun tilbydes til en mindre patientgruppe jf. [Medicinrådets lægemiddelrekommandation for hæmofili A](#).

Efanesoctocog alfa har mere end dobbelt så lang halveringstid (43-48 timer), sammenlignet med de EHL-præparater, der aktuelt er på markedet (ca. 12-21 timer). Det medfører lavere doseringsfrekvens og højere faktorniveau i blodet. Den anbefalede dosis for profylaktisk behandling er infusion af 50 IE/kg en gang om ugen. Andre EHL-præparater doseres typisk som 40-50 IE/kg IE/kg ca. to gange om ugen.

Patienter, hvor ugentlig injektion især kunne være en fordel, er fx teenagere, ældre med demens eller bevægehandicap, som har behov for hjælp fra hjemmesygeplejerske.

Mange af de børn, der i dag modtager behandling med subkutane injektioner, er startet behandlingen pga. utryghed og ubehag forbundet med de hyppige injektioner af faktor-koncentrater (typisk tre gange om ugen). Børn med hæmofili har ofte perioder i livet med særligt modværg og øget psykisk ubehag forbundet med de profylaktiske injektioner. Ved brug af efanesoctocog alfa vil man formentlig kunne nedsætte hyppigheden af injektioner til en gang om ugen og derved gøre behandlingen dvs. injektionshyppigheden acceptabel for børn med utryghed og frygt for stik.

Medicinrådet vurderer på denne baggrund, at halvdelen af de patienter, der i dag behandles med emicizumab, kunne være kandidater til efanesoctocog alfa.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har på baggrund af en systematisk litteratursøgning identificeret følgende studier for hhv. efanesoctocog alfa og emicizumab, der fremgår af Tabel 2.



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

Tabel 2. Studier af patienter med svær hæmofili A i profylaktisk behandling

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
XTEND-1 NCT04161495 Von Drygalski 2023 [2]	133 pt. > 12 år	Efanesoctocog alfa (Altuvoct) 50 IE/kg ugentlig	-	ABR, Haem-A-QoL Physical Health, PROMIS Pain Intensity, HJHS-total, FVIII dalværdi	Nej (omkostningsminimeringsanalyse baseret på, at intervention ikke har ringere effekt på ABR end komparator).
HAVEN 3 NCT02847637 Mahlangu 2018 [3]	63 pt. > 12 år	Emicizumab (Hemlibra) 1,5 mg/kg ugentlig	-	ABR, HJHS-total	Nej
XTEND-Kids NCT04759131 Malec 2024 [4]	74 pt. 1-12 år	Efanesoctocog alfa (Altuvoct) 50 IE/kg ugentlig	-	ABR	Nej

ABR: Årlig blødningsrate. FVIII: faktor VIII. HJHS: Hemophilia Joint Health Score. PROMIS : Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.



2.2.1 XTEND-1 (efanesoctocog alfa)

XTEND-1 [2] er et fase 3-studie, hvor patienter > 12 år med svær hæmofili A blev allokert til profylakse i 52 uger (arm A) eller on demand behandling i 26 uger efterfulgt af profylakse i 26 uger (arm B). I den relevante arm for Medicinrådets vurdering (arm A) indgik 133 patienter, som blev behandlet med efanesoctocog alfa 50 IE/kg som infusion en gang om ugen. Alle patienter i arm A havde tidligere været i profylakse med et FVIII-præparat (ingen oplysninger om hvilke). Patienterne blev inkluderet fra lande i Europa, Nordamerika, Sydamerika og Asien.

Det primære endepunkt var gennemsnitlig årlig blødningsrate (ABR) efter 52 uger beregnet med en negativ-binomial regressionsmodel. Sekundære endepunkter var ABR for forskellige blødningstyper, livskvalitet (Haem-A-Qol til patienter > 17 år) og patientrapporterede effekter baseret på et spørgeskema om smerteintensitet inden for de sidste 7 dage (Pain Intensity-Short Form 3a), som er genereret fra *the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)*. Symptomer blev desuden vurderet med *Hemophilia Joint Health Score (HJHS)*. Farmakokinetiske parametre (faktor-niveau og halveringstid blev undersøgt for 17 af de patienter, som indgik i studiet).

2.2.2 HAVEN 3 (emicizumab)

HAVEN 3 [3] er et delvist randomiseret studie, der omfattede 4 behandlingsarme. Den randomiserede del af studiet omfattede kun patienter i tidligere on demand behandling (arm A, B og C). Patienter i tidligere profylakse med FVIII-præparat (arm D) omfattede 63 patienter, der blev allokert til behandling med subkutan emicizumab 1,5 mg/kg 1 gang om ugen i 24 uger. Det er denne behandlingsarm (D), som er relevant for sammenligningen med efanesoctocog alfa, og som ansøger anvender i sin komparative analyse.

Det primære endepunkt var behandlede ABR opgjort efter mindst 24 ugers opfølgning beregnet med en negativ-binomial regressionsmodel. Sekundære endepunkter i studiet var ABR for alle blødninger, ABR for forskellige blødningstyper, livskvalitet (Haem-A-Qol fysisk helbred subskala til patienter > 17 år), tromboemboliske hændelser samt behandlingsophør pga. bivirkninger.

2.2.3 XTEND-Kids (efanesoctocog alfa)

XTEND-Kids [4] er et fase 3-studie, hvor der indgår 74 børn under 12 år, som blev behandlet med efanesoctocog alfa 50 IE/kg en gang om ugen i 52 uger. Studiet er kun sparsomt beskrevet i ansøgningen og indgår ikke i ansøgers komparative analyse, da der ikke er data for emicizumab for denne aldersgruppe, men medtages som supplerende information for at vurdere effekt og især sikkerheden af efanesoctocog alfa hos børn under 12 år.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med svær hæmofili A +12 år	Populationen i ansøgningen svarer til dansk klinisk praksis.	Ikke relevant (omkostningsminimeringsanalyse)
Intervention	Efanesoctocog alfa 50 IE/kg ugentlig	Svarer til anbefalet dosis	ja
Komparator	Emicizumab 1,5 mg/kg ugentlig	Sammenligning kun relevant for en undergruppe.	ja
Effektmål	ABR (mean) og FVIII dalværdi	Både mean og median ABR, samt livskvalitet	Ikke relevant (omkostningsminimeringsanalyse)

2.3.1 Population

Relevant population i dansk klinisk praksis

Patienter i de indsendte studier (XTEND-1, HAVEN 3, XTEND-kids) er patienter med svær hæmofili A i profylaktisk behandling.

Ansøger foreslår dog, at efanesoctocog alfa særligt anvendes hos en undergruppe af patienter, jf. at de alene ønsker at sammenligne sig med emicizumab og ikke EHL. I tabellen nedenfor er ansøgers forslag til relevant patientgruppe for efanesoctocog alfa sammenholdt med den patientgruppe, som Medicinrådet anbefaler emicizumab til i dag.

Tabel 4. Ansøgers forslag til population vs. Medicinrådets anbefaling for emicizumab

Efanesoctocog alfa (infusion): Ansøgers forslag til relevante patienter	Emicizumab (subkutan): Medicinrådets anbefaling til relevante patienter
Patienter med behov for højere faktorniveauer.	Patienter med vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et (intravenøst) EHL-præparat
Patienter med gennembrudsblødninger eller smerter trods optimeret profylakse med andre FVIII-præparater eller emicizumab.	Patienter med complianceproblemer, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med ugentlige intravenøse injektioner.
Patienter med compliance-problemer, hvor profylakse med flere ugentlige intravenøse injektioner med FVIII-præparat ikke er muligt eller ved compliance-problemer ved at kombinere flere behandlinger (emicizumab + FVIII-præparat).	Gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.



Ansøger estimerer på baggrund af Medicinrådets behandlingsvejledning for hæmofili A, at 30 % af alle patienter i profylakse kan være i behandling med emicizumab, og at halvdelen af disse (23 patienter) er relevante kandidater til efanesoctocog alfa.

Medicinrådets vurdering af population ift. dansk klinisk praksis

Populationerne i de kliniske studier er patienter med svær hæmofili A og svarer til de patienter, der generelt bliver tilbudt profylaktisk behandling (faktor VIII eller emicizumab), men kun en undergruppe af disse behandles med emicizumab i dansk klinisk praksis.

Den population, som ansøger foreslår som kandidater til efanesoctocog alfa, er sammenlignelig med den population, der i dansk klinisk praksis tilbydes emicizumab pga. mange blødninger eller compliance-problemer. Dog anvendes kombinationsbehandling med emicizumab og FVIII ikke i dansk klinisk praksis.

Forskelle mellem studiepopulationerne

Tabel 5 viser en oversigt over baselinekarakteristika for de patienter, som indgik i hhv. XTEND-1 og HAVEN 3.

Tabel 5. Baselinekarakteristika for XTEND-1 og HAVEN 3

Karakteristika	Efanesoctocog alfa XTEND-1 (arm A) n=133	Emicizumab HAVEN 3 (arm D) n=63
Alder i år, mean (SD)	33,9 (15,3)	36,4 (14,4)
Vægt i kg, mean (SD)	78,0 (19,3)	79,0 (15,4)
Patienter med <i>Target joints</i> (%)		
Ingen	107 (80,5 %)	37 (58,7 %)
1 <i>target joint</i>	7 (5,3 %)	8 (12,7 %)
≥ 2 <i>target joints</i>	19 (14,3 %)	18 (28,6 %)
ABR før studiet	3,18	4,8
Opfølgningstid (uger)	52	26

Target joints: Led med mindst 3 tidligere blødninger.

Børn under 12 år (XTEND-kids)

Studiet af børn er som tidligere nævnt sparsomt beskrevet og ikke sammenlignet med emicizumab, da der ikke er data herfor. Af EMA's EPAR fremgår, at baselinekarakteristika var repræsentative for en pædiatrisk population med svær hæmofili A, og alle patienter på nær en var i profylakse inden studiet. Gennemsnitsalderen i hele gruppen var 6 år og hhv. 3,7 år i subgruppen under 6 år og 8,4 år i gruppen mellem 6 og 12 år. Tidligere blødningsrate var 2,1 og andelen med 0 blødninger 39 %.



Medicinerådets vurdering af forskelle mellem studiepopulationer

Der er flere forskelle, som kan introducere bias i sammenligningen af efanesoctocog alfa og emicizumab for patienter over 12 år.

- Andelen af patienter med *target-joints* (led med mindst 3 tidligere blødninger) er højere i populationen, som fik emicizumab, hvilket giver risiko for, at der registreres flere ledblødninger i denne patientgruppe uanset behandlingen.
- Patienter, som fik emicizumab, havde også en lidt højere blødningsrate inden studiet, hvilket ligeledes kan introducere bias i form af en højere blødningsrate efter behandlingen.
- Den længere opfølgningstid for efanesoctocog alfa (52 uger vs. 26 uger for emicizumab) øger sandsynligheden for lavere ABR (jo længere behandlingstid, jo lavere ABR observeres i studier af andre FVIII-præparater og emicizumab).

Data for børn under 12 år er relevante, da børn typisk starter i profylakse fra 1-årsalderen. Disse data er dog ikke sammenlignet med emicizumab, da der kun er publiceret data for børn under 18 måneder, eller børn som har udviklet inhibitor mod FVIII. Betydningen af et højt stabilt niveau af emicizumab for blødningsrisiko under kontaktsport (fx fodbold) hos børn er derfor ikke belyst i kliniske studier.

2.3.2 Intervention

Interventionen er ugentlig infusion med efanesoctocog alfa 50 IE/kg ugentlig. Præparaterne markedsføres i styrkerne 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000 og 4000 IE. Det ublandede præparat skal opbevares i køleskab (2-8 grader). Hvis det tages ud af køleskabet, har det en holdbarhed (< 30 grader) på 6 måneder, talt fra den dag det tages ud af køleskabet første gang. Det blandede præparat skal anvendes straks. Pakningen måler 124 x 61 x 43 mm.

Medicinerådets vurdering af intervention

Der er tale om en fast ugentlig dosis, som svarer til den anbefalede dosis i produktresuméet. Holdbarheden svarer til andre EHL-præparater. Pakningsstørrelsen er ifølge virksamheden den samme som EHL-præparatet Elocta, som markedsføres af samme virksomhed.

2.3.3 Komparator

Ansøger har valgt udelukkende at sammenligne med emicizumab. I den kliniske analyse anvendes en ugentlig dosis på 1,5 mg/kg. I omkostningsminimeringsanalysen indgår også følsomhedsanalyser, hvor emicizumab doseres hver 2. eller 4. uge.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at det ville have været relevant også at sammenligne med de eksisterende EHL-præparater, da der er et vist overlap mellem de kliniske situationer, hvor EHL anvendes i dag, og de situationer, hvor ansøger foreslår, at efanesoctocog alfa anvendes. Medicinerådet vil derfor, i det omfang det er relevant, sammenholde resultaterne for efanesoctocog alfa med resultaterne fra Medicinerådets



behandlingsvejledning for hæmofili A. Medicinrådet har også foreslået ansøger at inddrage en sammenlignende analyse med et andet EHL-præparat, men tager til efterretning, at ansøger ikke ønsker Medicinrådets vurdering heraf.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for hhv. intervention og komparator for følgende effektmål:

Table 6. Oversigt over data for forskellige effektmål

Effektmål	Efanesoctocog alfa	Emicizumab
Årlig blødningsrate* (behandlede og ubehandlede) for:		
• alle blødninger (ABR)	• Mean og median	• Mean
• spontane blødninger (AsBR)	• Mean	• Mean
• ledblødninger (AjBR)	• Mean	• Mean
• Ja	• Ja	• Ja
Andel patienter med 0 blødninger		
Pharmakokinetik		
• FVIII-aktivitet (mean)	• Ja	• Ikke relevant
• FVIII-dalværdier*		
• Halveringstid*		
Symptomscore		
• Hemophilia Joint Health Score (HJHS)*	• Ja	• Nej
• Ja	• Ja	• Nej
• PROMIS [‡] Pain Intensity 3a - 7 dage		
Helbredsrelateret livskvalitet		
• Haem-A-QoL total*	• Ja	• Nej#
• Haem-A-QoL Physical Health*	• Ja	• Nej#
• EQ-5D-5L	• Ja	• Nej#
Sikkerhed		
• TEAEs*	• Ja	• Ja
• TEAEs – alvorlige	• Ja	• Ja
• TEAE-relateret ophør	• Ja	• Ja
• Inhibitor*	• Ja	• Ja
• Anafylaksi/allergiske reaktioner*	• Ja	• Nej#
• Tromboemboliske hændelser*	• Ja	• Nej#

* Data også oplyst for børn under 12 år (< 6 år og 6-12 år).

‡ PROMIS. Data for børn for flere forskellige domæner i appendix.

Data ikke leveret, men findes i Medicinrådets behandlingsvejledning eller EPAR [5].

ABR: Årlig blødningsrate. FVIII: faktor VIII. HJHS: Hemophilia Joint Health Score. PROMIS : Patient-Reported Outcomes Measurement Information System. TEAEs: Behandlingsrelaterede uønskede hændelser.



Medicinrådets vurdering af effektmål

ABR

Gennemsnitlige ABR er sammenlignet for både alle blødninger og behandlede blødninger.

Ansøgers sammenlignede analyse er baseret på gennemsnitlig og ikke median ABR, som er det effektmål, der anvendes i Medicinrådet behandlingsvejledning og definition af mindste kliniske relevante forskel. Da populationen for emicizumab (n=63) er mindre end populationen for efanesoctocog alfa (n=133), vil få outliers med mange blødninger i højere grad kunne påvirke den gennemsnitlige blødningsrate. Medicinrådet inddrager derfor også de mediane blødningsrater i vurderingen.

Farmakokinetik

De to lægemidler giver begge høje koncentrationer i blodet, men har forskellig farmakokinetik.

Efter infusioner af efanesoctocog alfa opnås en høj faktoraktivitet (peakkoncentrationer), der herefter klinger af, indtil næste dosis gives. Faktoraktiviteten måles umiddelbart før næste dosis, hvor koncentrationen er lavest (dalværdi).

Emicizumab efterligner funktionen af FVIII i blodstørkning på et niveau, der svarer til en FVIII-aktivitet på 15 %, men effekten kan ikke måles med FVIII-analyse. Niveaulet ligger stabilt, og der ikke tale om en dalværdi.

Symptomscore

De anvendte redskaber i XTEND-1 (Hemophilia Joint Health Score og PROMIS Pain Intensity) er ikke anvendt i studiet af emicizumab og indgår heller ikke som effektmål i Medicinrådets behandlingsvejledning. Disse effektmål vil derfor ikke indgå i vurderingen af efanesoctocog alfa, da der ikke er noget sammenligningsgrundlag at holde effekten op imod.

Helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitetsdata er ikke oplyst for emicizumab, og er ej heller publiceret for den relevante behandlingsarm (arm D) af emicizumab. Data for Haem-A-QoL total for emicizumab (on-file) findes dog i Medicinrådets behandlingsvejledning for hæmofili A, og vil derfor indgå i vurderingen.

Sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at de valgte bivirkningsmål er relevante for vurderingen og svarer til de mål, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt en uforankret MAIC-analyse til at foretage en indirekte sammenligning af ABR-data for efanesoctocog alfa og emicizumab. Gennemsnitlig alder og vægt er sammenlignelige mellem grupperne, men alligevel ekskluderes 14 patienter fra XTEND-1 inden matching, fordi de ligger udenfor det interval, der er opgivet for HAVEN 3. Der udføres en meget præcis matching på parametrene: alder, vægt, target joints og etnicitet (hvid, asiat).

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Den meget præcise matching medfører sammen med eksklusionen af 14 patienter, at effektive *sample size* reduceres markant (fra 133 til 76), hvilket gør effektestimaterne meget usikre (meget brede konfidensintervaller). Medicinrådet vurderer herudover, at der ikke er taget højde for alle relevante forskelle, som kan påvirke resultatet. Herunder forskel i blødningsrate før behandling og forskelle i opfølgningstid, der begge vurderes at kunne resultere i fund af lavere blødningsrater til fordel for efanesoctocog alfa.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Resultater inden matching (indirekte naiv sammenligning)

Tabel 7 viser de naive effektestimater og absolutte forskelle for patienter over 12 år for hhv. de gennemsnitlige og de mediane ABR for forskellige blødningstyper samt andel patienter, som ikke havde blødninger i perioden.

Tabel 7. Gennemsnitlig ABR og andel patienter med 0 blødninger inden matching

ABR	Efanesoctocog alfa (N=133)	Emicizumab (ugentlig) (N=63) [Haven 3]	Absolut forskel
Gennemsnitlige ABR-værdier (95 % CI)			
ABR alle	1,1 (0,8; 1,5)	3,3 (2,2; 4,8)	2,2
ABR-behandlede	0,7 (0,5; 1,0)	1,6 (1,1; 2,4)	0,9
AsBR-behandlede	0,3 (0,2; 0,4)	0,5 (0,2; 0,9)	0,2
AjBR-behandlede	0,5 (0,4; 0,7)	1,2 (0,7; 2,0)	0,7
Mediane ABR-værdier (IQR)			
ABR alle	Ikke oplyst	1,5 (0,0; 4,3)	Kan ikke beregnes



ABR	Efanesoctocog alfa (N=133)	Emicizumab (ugentlig) (N=63) [Haven 3]	Absolut forskel
ABR-behandlede	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,2; 2,2)	0
AsBR-behandlede	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0
AjBR-behandlede	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,6)	0
Ingen blødning			
Andel patienter med 0 blødninger behandlet	65 %	56 %	9 %

ABR: Årlig blødningsrate.

Resultaterne for de *gennemsnitlige* ABR viser små absolutte forskelle til fordel for efanesoctocog alfa. Få outliers med meget høje blødningsrater kan dog påvirke gennemsnittet betydeligt.

Medicinerådets behandlingsvejledning angiver en median ABR på 3 som mindste kliniske relevante forskel. Resultaterne for de mediane behandlede ABR er 0 for begge lægemidler og dermed ingen forskel.

Endelig viser opgørelsen en forskel i andel patienter med 0 blødninger i perioden (absolut forskel 9 %-point til fordel for efanesoctocog alfa).

Der var dog, som tidligere nævnt, forskelle i blødningsrate og target joint ved baseline, som kan have medført bias til fordel for efanesoctocog alfa. Opfølgningstiden for emicizumab var desuden kortere, hvilket ligeledes kan give risiko for bias til fordel for efanesoctocog alfa for alle resultater i Tabel 7.

Resultater efter matching (uforankret MAIC-analyse)

Tabel 8 viser resultatet af de matchede baselinekarakteristika i ansøgers MAIC-analyse. Bemærk, at 14 af de i alt 133 patienter fra XTEND-1 (efanesoctocog alfa) indledningsvis blev ekskluderet, fordi deres alder eller vægt lå udenfor de intervaller, der dækker patienterne fra HAVEN 3 (emicizumab). Derefter blev justeret for selvsamme parametre (alder og vægt) samt forskel i forekomst af target joints og race (hvid, asiatisk). Samlet set medfører det en reduktion af ESS fra 133 til 76.

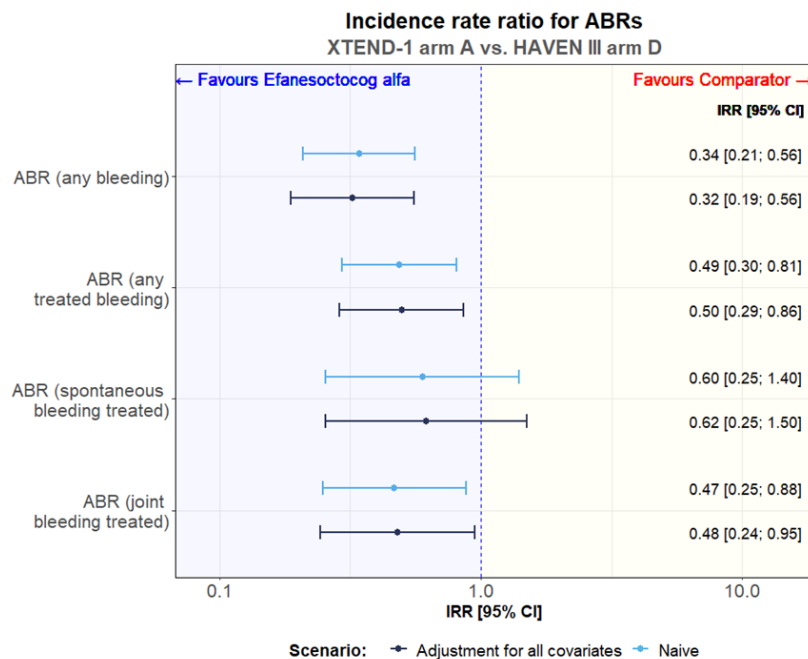


Tabel 8. Matching af baselinekarakteristika mellem XTEND-1 (arm A) and HAVEN 3 (arm D)

Variables	XTEND-1 arm A baseline			HAVEN 3 D baseline		XTEND-1 arm A efter matching			
	Estimat	SD	N	Estimat	SD	Estimat	SD	ESS	ESS %
Alder (mean)	34,91	14,23	119	36,4	14,4	36,4	14,4	76	64 %
Vægt (mean)	81,26	16,74		79,0	15,4	79,0	15,4		
Ingen target joints (%)	78,2 %	n/a		58,7 %	n/a	58,7 %	n/a		
1 target joint (%)	5,9 %			12,7 %	n/a	12,7 %			
2+ target joints (%)	16,0 %			28,6 %	n/a	28,6 %			
% hvide	54,6 %			74,6 %	n/a	74,6 %			
% asiater	21,0 %			19,0 %	n/a	19,0 %			

ESS – Effective sample size, SD – Standard deviation.

Figur 2 viser den *relative* forskel i de gennemsnitlige ABR-værdier (incidence rate ratio, IRR) for både før (*naive*) og efter ansøgers matching (adjustment for all covariates).



Figur 2. Sammenligning af ABRs mellem efanesoctocog alfa og emicizumab

ABR: Årlig blødningsrate. CI: Konfidensinterval, IRR: Incidence rate ratio.



Bemærk, at der her er justeret for forskelle i target joints ved baseline, men dette ændrer stort set ikke effektestimater. En følsomhedsanalyse, som medtager de 14 patienter, som lå udenfor intervallet for alder eller vægt, resulterer i stort set samme relative effektestimater. Det betyder samtidig, at de små absolutte forskelle vist i tabel 6 ikke ændrer sig efter justering.

Der er ikke justeret for forskelle i tidligere blødningsrate eller opfølgningstid og dermed ikke undersøgt, om det reelt påvirker effektestimater.

Børn under 12 år

Data-on-file fra XTEND-kids (efanesocotocog alfa) for 74 børn under 12 år fremgår af ansøgninens appendix B. Gennemsnitlig ABR er oplyst til 0,89 (0,56; 1,42) og median ABR til 0,00 (IQR 0,00; 1,02), hvilket er på niveau med resultaterne for voksne.

Medicinrådets vurdering af ABR

Medicinrådet vurderer, at der ikke er påvist kliniske relevante forskelle i ABR mellem efanesoctocog alfa og emicizumab. Ansøgers analyser viser en relativ forskel i gennemsnitlige ABR-værdier, men resultatet er usikkert (forskelle mellem studierne og brede konfidensintervaller), og den absolutte forskel er lille. Der var ingen forskel i de mediane ABR-værdier, som er det effektmål, Medicinrådet lægger vægt på i sin behandlingsvejledning.

2.4.3 Farmakokinetik (dalværdi)

Efanesoctocog alfa udmærker sig ift. andre EHL-præparater med en højere faktoraktivitet som følge af den længere halveringstid. Emicizumab giver en stabil koncentration, men er ikke et FVIII-præparat, og kan derfor ikke umiddelbart sammenlignes med efanesoctocog alfa.

I et farmakokinetikstudie af efanesoctocog alfa med 17 patienter fra XTEND-1 studiet var faktoraktiviteten (gennemsnitlig dalværdi) 15,2 % (CI 11,3; 19,1 %) 7 dage efter infusion af 1. dosis. Ansøger har oplyst median værdi 12,9 % (IQR 9,9-18,0 %) (data-on-file).

Efter 26 uger var den gennemsnitlige dalværdi 12,8 % (CI 10,5; 15,0 %). Ansøger har oplyst median værdi 12,0 % (IQR 9,8-14,7 %) (data-on-file).

Til sammenligning med de eksisterende EHL-præparater viser et studie af turoctocog alfa pegol (Esperoct) en gennemsnitlig dalværdi på 3,1 % målt 4 dage efter sidste infusion (svarende det anbefalede dosisinterval).

Børn under 12 år

Af EMA's EPAR [5] fremgår, at alle børn i studiet havde en vedvarende dalværdi over 3 % ved alle kontrolbesøg 7 dage efter infusion af sidste dosis. 87 % af børnene fastholdt en dalværdi over 5 %. Andelen af børn, der fastholdt dalværdier over 10 %, er opgivet for subgrupperne over og under 6 år. 52 % af børn mellem 6 og 12 år fastholdt dalværdier over 10 %, men det kun gjaldt for 19 % af børn under 6 år. De gennemsnitlige dalværdier (SD) efter 52 uger var 10,9 (19,7) % for børn under 6 år og 16,5 (23,7) % for børn 6-12 år.



Medicinrådets vurdering af dalværdi

Efanesoctocog alfa medfører, som følge af den længere halveringstid, en markant højere dalværdi end eksisterende EHL-præparater, hvilket kan være relevant som alternativ til nogle af de patienter, hvor man i dag vil overveje emicizumab pga. høj blødningsrisiko.

2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har leveret data for efanesoctocog alfa for Haem-A-QoL (total og fysisk helbredsscore) og EQ-5D-5L (EQ.VAS). Resultaterne gennemgås deskriptivt, da de ikke er sammenlignet med emicizumab (ikke publiceret, men upublicerede data for Haem-A-QoL totalscore findes i Medicinrådets behandlingsvejledning).

Haem-A-QoL data fra XTEND-1 er opdelt i patienter over 17 år (n=104) og patienter i alderen 13-16 år (n=18). Data for patienter under 12 år fra XTEND-kids studiet fremgår endvidere af ansøgningens appendiks.

For patienter over 17 år var den gennemsnitlige ændring i Haem-A-QoL (total score) fra baseline til uge 52 -4,56 (SD 11,15). Det fremgår ikke, om denne ændring er statistisk signifikant, men den er i alle tilfælde ikke klinisk relevant ($> 0,5$ SD eller > 5 point).

Til sammenligning resulterede behandling med emicizumab i HAVEN 3 (arm D) i en ændring på -3,02 point efter 25 ugers behandling.

Den gennemsnitlige ændring i Haem-A-QoL fysisk helbredsscore fra baseline til uge 52 var -6,79 (-10,13; -3,36), hvilket indikerer en statistisk signifikant forbedring ift. baseline, som muligvis også er klinisk relevant (< 5 point). Disse data er dog ikke sammenlignet med emicizumab eller andre EHL-præparater.

I aldersgruppen 13-16 år var den gennemsnitlige ændring i Haem-A-QoL (total score) på -3,45 (SD 8,83). Det er uvist, om ændringen er statistisk signifikant, men i alle tilfælde ikke klinisk relevant.

EQ-VAS er beregnet samlet for alle patienter over 12 år. 122 patienter udfyldte skemaet ved baseline, 127 ved uge 26 og 126 ved uge 52. Baselinescore var 81,66 (SD 15,53), og ændring fra baseline til uge 52 var 0,83 (SD 13,18). Omregnet til EQ-5D fås en indeksscore på 0,80 (SD 0,18) ved baseline og en ændring ved uge 52 på 0,02 (SD 0,13).

Børn under 12 år

Data for Haemo-QoL (totalt og fysisk helbred) og EuroQoL Youth (EQ-5D-Y) er indsamlet i XTEND-1studiet, men sidstnævnte er kun sparsomt nævnt i ansøgningens appendiks og omtales derfor ikke her.

Data Haemo-QoL total score er rapporteret for 57 af de i alt 74 børn opdelt i aldersgrupperne 4-7 år (selv- og forælderreporterede) og 8-12 år (selvreporterede). For børn 4-7 år (n=37) viser både selv- og forælderreporterede data en ikke klinisk relevant forbedring på hhv. -2,46 (SD 10,49) og -2,85 (11,82) ift. baseline. For gruppen 8-12 år (n=20) er ændringen ift. baseline rapporteret til -9,79 (SD 12,18), hvilket er klinisk relevant. Dette estimat er dog kun baseret på halvdelen (n=10) af patienterne og skal derfor vurderes med et stort forbehold.



Medicinrådets vurdering af livskvalitetseffekt mål

Behandling med efanesoctocog alfa synes som udgangspunkt at medføre en beskedent forbedring i livskvalitet, der ikke synes at adskille sig fra de resultater, der er set i studier af emicizumab (eller andre EHL-præparater). Resultaterne skal ses i lyset af betydelig risiko for bias, da der er tale om et selvrapporteret effekt mål, og studiedeltagerne ikke er blindet. I studiet af børn under 12 år er der et stort antal børn, hvor livskvalitetsdata ikke er rapporteret.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Tabel 9 viser en samlet oversigt over forekomsten af uønskede hændelser i de relevante studier/studiearme af efanesoctocog alfa (over og under 12 år) og emicizumab (kun patienter over 12 år).

Tabel 9. Oversigt over uønskede hændelser*

	Efanesoctocog alfa (N=74) (XTEND-kids)	Efanesoctocog alfa (N=133) (XTEND-1 Arm A)	Emicizumab (N=63) (HAVEN III group D)
Uønskede hændelser (pr. patient)	255 (3,4)	358 (2,7)	236 (3,7)
Patienter med ≥ 1 uønsket hændelse (%)	62 (84 %)	108 (81 %)	Ikke oplyst
Alvorlige uønskede hændelser pr. patient	10 (0,14)	16 (0,12)	10 (0,16)
Patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (%)	9 (12 %)	13 (10 %)	Ikke oplyst
Patienter med behandlingsophør uanset årsag (%)	2 (3 %)	9 (7 %)	0
Patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser (%)	0	2 (2 %)	0



For efanesoctocog alfa blev der for patienter > 12 år hyppigst rapporteret hovedpine (20 %), ledsmerter (16 %), fald (6 %), rygsmerter (6 %), COVID-19 (4 %) og fatigue (4 %). Tilsvarende ses hos børn.

For emicizumab blev hyppigst rapporteret om reaktioner på injektionsstedet (32 %).

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser er umiddelbart på samme niveau.

Der var 2 tilfælde af behandlingsophør pga. bivirkninger i XTEND-1, men ingen i XTEND-kids eller HAVEN 3. Der var ingen dødsfald i nogle af grupperne.

Bivirkninger af særlig interesse.

Bivirkninger af FVIII-præparater af særlig interesse er udvikling af inhibitor, alvorlig allergisk reaktion, anafylaksi eller tromboemboliske hændelser. Inhibitor var det primære effektmål i XTEND-kids studiet. Det er indres, at studierne kun inkluderer patienter med mindst 50 tidligere *exposure days*.

Der var ingen forekomst af inhibitor, alvorlig allergisk reaktion, anafylaksi eller tromboemboliske hændelser i hverken XTEND-1 eller XTEND-kids studiet af efanesoctocog alfa.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sikkerhedsprofilen for efanesoctocog alfa hos børn og voksne er på niveau med emicizumab og svarer i øvrigt til de øvrige FVIII-præparater. Det bemærkes, at en del patienter behandlet med emicizumab oplever smerter på indstikstedet efter injektionen.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er ikke påvist en sikker og klinisk relevant forskel i blødningsrate eller livskvalitet mellem efanesoctog alfa og emicizumab, men på baggrund af resultater for ABR sammenholdt med den høje dalværdi, vurderer Medicinrådet, at efanesoctocog alfa kan yde mindst samme høje beskyttelse mod blødningsepisoder som emicizumab, som Medicinrådet i dag kun anbefaler til en specificeret mindre patientgruppe med høj blødningsrisiko eller vanskelig veneadgang.

Herafter kan den høje dalværdi og muligheden for høje peakkoncentrationer af efanesoctog alfa være en fordel ved kontaktsport (fx fodbold) eller anden høj fysisk aktivitet hos udvalgte patienter.

Sikkerhedsprofilen for efanesoctocog alfa hos børn og voksne er på niveau med emicizumab og svarer i øvrigt til de øvrige FVIII-præparater.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der udelukkende sammenligner lægemiddelomkostningerne mellem efanesoctocog alfa og emicizumab.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har valgt en tidshorizont på 10 år og en diskonteringsrate på 3,5 %.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet vurderer, at de inkrementelle omkostninger til de to lægemidler vil være ens for alle år. Dog skal nye patienter, der starter emicizumab, have en højere dosis (loading dose) de første 14. dage, hvilket ansøger dog ikke medtager i egen hovedanalyse. Dette forhold har da også minimal betydning – også i betragtning af, at der er tale om livslang behandling hos patienter, som normalt opstarter profylakse i 1-årsalderen.

Medicinerådet ændrer derfor tidshorizonten til 1 år i egen hovedanalyse. Derved er det ikke relevant at diskontere omkostningerne.

3.2 Model

Ansøger sammenligner alene lægemidlernes priser. Begrundelsen for ikke at medtage behandlingsrelaterede omkostninger er, at behandlingerne gives med samme frekvens (en gang om ugen) og foregår i patientens hjem. I Medicinerådets behandlingsvejledning for hæmofili A fremgår også, at der ikke er afgørende forskelle i de behandlingsrelaterede omkostninger mellem lægemidlerne.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, trods forskellen i administrationsformen for de to lægemidler (intravenøs vs. subkutan), at patienternes og sygehusenes tidsforbrug er på samme niveau. Der er lidt forskelle i, hvilke blodprøver der tages for de to lægemidler, men som udgangspunkt er opfølgning og monitorering af behandlingerne den samme. Medicinerådets hovedanalyse sammenligner derfor udelukkende omkostningerne til de to lægemidler (priser).

3.3 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) og de anbefalede vægtbaserede doser fra EMA's produktesuméer (efanesoctocog alfa 50 IE/kg og emicizumab 1,5 mg/kg – begge i ugentlig dosering) for patienter med en gennemsnitsvægt på 75 kg. En følsomhedsanalyse belyser omkostningerne når emicizumab anvendes hver 2. eller 4. uge.

Lægemiddelspild indgår ikke i analysen.



Tabel 10. Lægemiddelomkostninger

Lægemiddel	Styrke	AIP (DKK)	SAIP (DKK)
Efanesoctocog alfa	250 IE	■	■
	500 IE	■	■
	750 IE	■	■
	1.000 IE	■	■
	2.000 IE	■	■
	3.000 IE	■	■
	4.000 IE	■	■
	Ugentlig dosis	50 IE/kg	■
Emicizumab	12 mg/0,4 ml	6.095,32	■
	30 mg/1 ml	15.254,99	■
	60 mg/0,4 ml	30.489,48	■
	105 mg/0,7 ml	53.340,13	■
	150 mg/1 ml	76.191,51	■
	300 mg/2 ml	152.383,02	■
	Ugentlig dosis	1,5 mg/kg	762,20

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at en anvendt gennemsnitsvægt på 75 kg er noget høj ift. dansk klinisk praksis, hvor emicizumab (som ansøger alene har sammenlignet med) primært anvendes til mindre børn, som, Medicinerådet vurderer, i gennemsnit vejer ca. 30 kg. Derfor præsenterer Medicinerådets hovedanalyse resultaterne ved en gennemsnitsvægt på 30 kg.

3.4 Resultater

3.4.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse

Resultatet viser, at de inkrementelle omkostninger mellem efanesoctocog alfa og emicizumab er ca. ■ DKK for ét års behandling beregnet for en patient, som vejer 30 kg. Resultaterne er præsenteret i Tabel 11.



Tabel 11. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, 1 års behandling

	Efanesoctocog alfa	Emicizumab	Forskel
Årlige lægemiddelomkostninger	■	■	■

Omkostningerne er beregnet for 1 års behandling af en patient med gennemsnitsvægt på 30 kg.

Ved gennemsnitsvægt på 75 kg bliver forskellen i stedet ca. ■ DKK.

Hvis beregningen udføres med Apotekernes listepris (AIP), bliver forskellen

■ DKK.

3.4.2 Følsomhedsanalyser

I Tabel 12 præsenteres relevante følsomhedsanalyser, som ansøger har foretaget. Bemærk, at tallene i tabellen nedenfor er beregnet for en 10-årig tidshorizont ved gennemsnitsvægt på 75 kg og er baseret på AIP-priser for begge lægemidler.

Tabel 12. Resultater af ansøgers følsomhedsanalyser (10-årig tidshorizont, diskonterede tal)

	Forskel pr. patient, 10 års behandling (DKK)	Gennemsnitlig forskel pr. patient pr. år
Ansøgers hovedanalyse	■	■
Emicizumab opstartdosis inkluderet	■	■
Emicizumab mulige dosisregimer (ligeligt vægtet QW1, QW2, QW4)	■	■

Ansøgers hovedanalyse inkluderer ikke opstartsdosis af emicizumab (dobbelt dosis de første 4 uger). Hvis opstartsdosis for emicizumab inkluderes, bliver behandlingen med emicizumab i gennemsnit ■ dyrere pr. år beregnet ud fra en 10-årig tidshorizont og gennemsnitsvægt på 75 kg, men marginal set over et livslangt behandlingsforløb.

I ansøgers analyse, hvor dosisintervallet af emicizumab ændres fra ugentlig dosering til hver 2 eller 4. uge, bliver emicizumab ■ billigere pr. år beregnet ud fra en 10-årig tidshorizont og en gennemsnitsvægt på 75 kg. I praksis bliver emicizumab i de fleste tilfælde givet ugentlig, da blødningsdækningen er en smule bedre ved ugentlig dosering, og der skal injiceres et større volumen, når behandlingen gives hver 2. eller 4. uge, hvilket kan være problematisk hos mindre børn.



4. Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at anbefaling af efanesoctocog alfa som alternativ til emicizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 1 (svarende [REDACTED] patienter). Budgetkonsekvenserne i år 2-5 år vil afhænge af resultaterne af det næste Amgros udbud, idet efanesoctocog alfa potentielt vil kunne anvendes til mange flere patienter, hvis prisen reduceres til niveauet for de eksisterende EHL-præparater.

5. Relation til Medicinerådets behandlingsvejledning

Medicinerådets behandlingsvejledning anbefaler både standard FVIII og EHL-præparater til opstart af patienter i profylakse, mens emicizumab kun anbefales til en særlig gruppe.

Skift fra standard FVIII- til EHL-præparater anbefales, hvis der er lægefaglig indikation for at forlænge dosisintervallet pga. vanskelig veneadgang, problemer med compliance eller for at opnå højere dalværdi pga. dokumenterede gennembrudsblødninger.

I praksis har EHL-præparater været førstevalg til både opstart og skift siden 1. januar 2020 pga. lavere pris end standard FVIII-præparater. Derfor er størstedelen af patienterne i dag i behandling med et EHL-præparat.

Medicinerådet vurderer, at efanesoctocog alfa som minimum kan ligestilles med de eksisterende EHL-præparater og dermed kan konkurrenceudsættes med henblik på indplacering i lægemiddelrekommandationen. Fordelene ved efanesoctocog alfa i form af færre injektioner og højere dalværdi, vil kunne gavne flere af de patienter, som i dag behandles med EHL-præparat, men med den nuværende pris vil det ikke være omkostningseffektivt at tilbyde det til de mange patienter, som er velbehandlede på EHL.

Nogle børn er startet behandling med subkutan emicizumab pga. utryghed og ubehag ved injektion af FVIII-præparater flere gange ugentlig. Ved brug af efanesoctocog alfa vil man formentlig kunne nedsætte hyppigheden af injektioner til en gang om ugen og derved gøre behandlingen dvs. injektionshyppigheden acceptabel for børn med utryghed og frygt for stik. Hvis Medicinerådet anbefaler efanesoctocog alfa som ligeværdigt alternativ til emicizumab, skal der tilføjes en ekstra kategori i behandlingsvejledningen, som beskriver den patientgruppe, hvor efanesoctocog alfa og emicizumab kan anses for klinisk ligestillede og dermed kan konkurrenceudsættes. I behandlingsvejledningen tages også stilling til kriterier for skift mellem de to lægemidler.



6. Referencer

1. European Medicines Agency. PRODUKTRESUMÉ - efanesoctocog alfa [internet]. 2024 [citeret 26. august 2024]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/altuvocet-epar-product-information_da.pdf
2. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(4):310–8.
3. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(9):811–22.
4. Malec L, Peyvandi F, Chan A, Koenigs C, Zulfikar B, Yuan H, et al. LB 01.1 Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Previously Treated Patients <12 Years of Age with Severe Hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7:100288.
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report. 2024.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdomme

Forperson	Indstillet af
Eva Funding <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Hæmatologisk Selskab og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Har ikke specialet</i>	Region Nordjylland
Peter Buur van Kooten Niekerk (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland – behandling af voksne
Torben Stamm <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland – behandling af børn
<i>Har ikke specialet</i>	Region Syddanmark
Rune Larsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Raheel Raja <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden – behandling af børn
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Rikke Holck Hansen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Johanne Andersen Højbjerg <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Anders Abildgaard <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Ole Mark <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Christian Krog Madsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk