

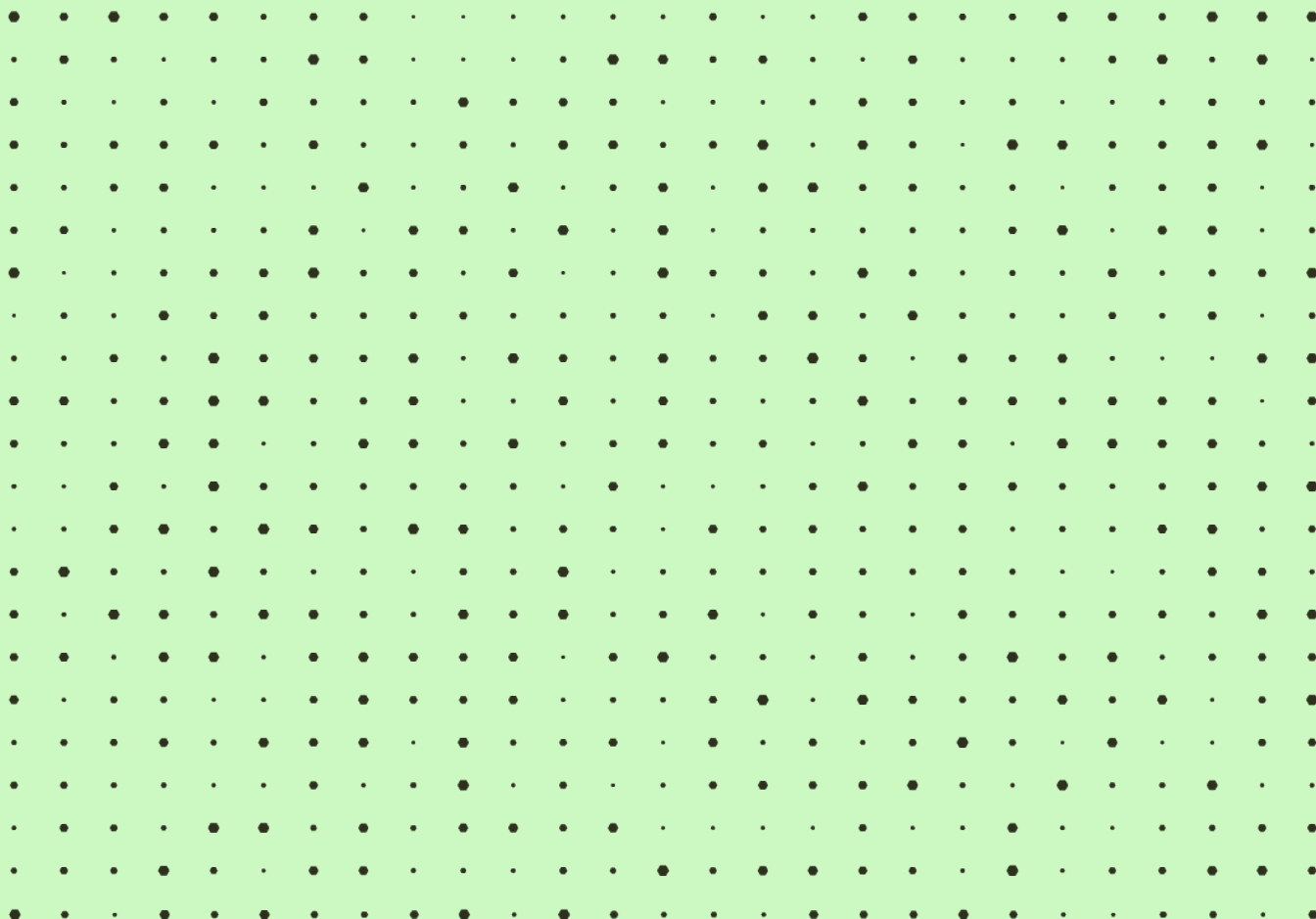
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Marstacimab (Hympavzi)

For rutinemessig profylakse av blødningsepisoder hos pasienter som er 12 år og eldre, som veier minst 35 kg, og som har:

- alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel, FVIII < 1 %) uten faktor VIII-hemmere, eller
- alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel, FIX < 1 %) uten faktor IX-hemmere

03.02.2026



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.

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.

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. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

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 etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Metodevurdering av ID2024_043	6
Metode.....	6
Sykdom.....	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	7
Utvidet informasjon.....	11
1. Ikke-faktor koagulasjonsbehandling.....	11
2. Klinisk evidensgrunnlag	12
2.1 Oversikt over relevant studie.....	12
2.2 Resultater	15
2.2.1 Pasientpopulasjon	15
2.2.2 Klinisk effekt	16
2.2.3 Sikkerhet	20
3. Legemiddelkostnader	21
3.1 Legemiddelpriser	21
3.2 Dosering	21
3.3 Årlige legemiddelkostnader	23
3.4 Andre kostnader	23
4. Budsjettberegninger	24
4.1 Estimat av antall pasienter med alvorlig hemofili A eller B aktuelle for behandling med Hymoviz i Norge	24
4.2 Budsjettkonsekvenser	24
Referanser	26
Appendiks 1: Baseline characteristics – BASIS and OLE study.....	27
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	28
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	29

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	18-11-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-10-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	29-08-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	13-05-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	02-09-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	02-09-2025
Rapport ferdigstilt	03-02-2026
Total tid hos DMP ¹	158 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	44 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	114 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	4 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet 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
Ragnhild Johanne Måseide	Oslo Universitetssykehus
Tina Treu Os	Oslo Universitetssykehus
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
Ailan Phan	Utretningsleder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Har godkjent endelig rapport	Fungerende enhetsleder

Metodevurdering av ID2024_043

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Hympavzi (marstacimab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at marstacimab 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 Pfizer. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av marstacimab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_043: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse i form av en terskelanalyse (ikke kostnad-nytteanalyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for marstacimab som rutineprofylakse av blødningsepisoder hos pasienter fra 12 års alder med alvorlig hemofili A uten inhibitorer eller alvorlig hemofili B uten inhibitorer. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Pfizer
Preparat	Hympavzi
Virkestoff	marstacimab
ATC-kode	B02BX11
Aktuell indikasjon	For rutinemessig profylakse av blødningsepisoder hos pasienter som er 12 år og eldre, som veier minst 35 kg, og som har: - alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel, FVIII < 1 %) uten faktor VIII-hemmere, eller - alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel, FIX < 1 %) uten faktor IX-hemmere
Virkningsmekanisme	Marstacimab er et humant monoklonalt IgG1-antistoff rettet mot Kunitz-domene 2 (K2) i TFPI (tissue factor pathway inhibitor), den primære hemmeren av den ekstrinsiske koagulasjonskaskaden. TFPI binder seg først til og hemmer det aktive setet i faktor Xa via det andre Kunitz-hemmerdomenet (K2). Marstacimabs nøytraliserende virkning på den hemmende aktiviteten til TFPI kan bidra til å styrke den ekstrinsiske koagulasjonsveien og omgå mangler i den intrinsiske koagulasjonsveien, ved å øke tilgjengeligheten av fri faktor Xa for å øke trombindannelsen og fremme hemostase.
Dosering	Den anbefalte dosen for pasienter som er 12 år og eldre og som veier minst 35 kg, er en innledende støtdose på 300 mg gitt som subkutan injeksjon, etterfulgt av 150 mg subkutan injeksjon én gang i uken, når som helst på døgnet. En dosejustering til 300 mg subkutan injeksjon ukentlig kan vurderes hos pasienter som veier ≥ 50 kg, når kontroll av blødningshendelser vurderes som utilstrekkelig av helsepersonell. Marstacimab er beregnet for langvarig profylaktisk behandling.

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Kommentar	Både marstacimab og komparatorer (faktorprofylakse) er kontinuerlige behandlinger, og en helseøkonomisk analyse i form av en terskelanalyse er derfor ikke egnet. DMP har i stedet gjort en analyse som sammenligner legemiddelkostnader.
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 av prisnotat fra Sykehusinnkjøp i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Alvorlig hemofili A/B	
Om sykdommen	Hemofili A og B er sjeldne medfødte blødersykdommer hvor pasienten mangler advekvat aktivitet av koagulasjonfaktor VIII (hemofili A) eller koagulasjonsfaktor IX (hemofili B).
Pasientgrunnlag i Norge	Basert på tall fra Sjeldenregisteret var det totalt 166 pasienter med alvorlig hemofili A og 25 pasienter med alvorlig hemofili B som var 12 år og eldre i Norge i 2024. De medisinske fagekspertene anslår at totalt 5–10 voksne pasienter kan være aktuelle for behandling med marstacimab.
Behandling i norsk klinisk praksis	Fullskala profylakse med faktorkonsentrat gis som individuelt tilpasset behandling. Både livskvalitet og blødningskontroll er svært god med dagens profylakse.
Plassering av marstacimab i behandlingsalgoritmen	De oppnevnte medisinske fagekspertene vurderer at marstacimab kan være et alternativ til dagens rutinemessige profylaktiske behandling med faktor-konsentrat hos et fåtall voksne pasienter med alvorlig hemofili A eller B, i tilfeller der vanskelig venøs tilgang gjør intravenøs profylakse utfordrende.

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

Nytte

Effekten og sikkerheten av marstacimab er undersøkt i den pivotale fase III-studien BASIS samt oppfølgingsstudien OLE. BASIS-studien er en åpen, multisenter og enarmet overkrysningsstudie med flere kohorter. Studiekohorten som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og metodevurderingen inkluderte menn som var 12 år og eldre med alvorlig hemofili A uten FVIII-hemmere eller hemofili B uten FIX-hemmere. Totalt 91 pasienter mottok rutinemessig faktorbasert profylakse i en seks måneder lang observasjonsperiode (OP). Etter OP-perioden gikk 83 pasienter over til en 12 måneder lang aktiv behandlingsperiode (ATP) med marstacimab-profylakse. Behandlingen startet med en støtdose på 300 mg marstacimab, etterfulgt av vedlikeholdsdose på 150 mg én gang per uke. Doseopptrapping til 300 mg marstacimab én gang i uken var tillatt etter 6 måneder for pasienter som veide ≥ 50 kg, og som hadde 2 eller flere gjennombruddsblødninger. Totalt 11 (13,2 %) pasienter som tidligere hadde mottatt rutinemessig profylaktisk behandling fikk økt marstacimab dosen fra 150 mg til 300 mg subkutant ukentlig. Resultatene viser at behandling med 150 mg marstacimab oppnådde ikke-

inferioritet og ga en statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlig årlig blødningsrate (ABR) for behandlede blødninger sammenlignet med rutinemessig faktorprofylakse. Den modellbaserte gjennomsnittlige ABR var 7,85 (95 % KI: 5,09-10,61) under OP med rutinemessig profylakse, sammenlignet med 5,08 (95 % KI: 3,40 – 6,77) under 12 måneders perioden med marstacimab (ATP). Resultater for 75 pasienter med totalt 30 måneder oppfølging i OLE viser en vedvarende effekt av marstacimab med en ABR på 2,79 (95 % KI: 1,90–4,09).

I norsk klinisk praksis er dagens behandling og oppfølging av pasienter med alvorlig hemofili A og B svært god. Pasientene har generelt god blødningskontroll, og en median årlig blødningsrate (ABR) på om lag én blødning ifølge de medisinske fagekspertene. Deltagerne i BASIS-studien hadde gjennomgående dårligere blødningskontroll både ved faktorprofylakse og ved marstacimab-profylakse, med høyere ABR og flere målledt enn det som observeres i norsk populasjon. De medisinske fagekspertene forteller at det viktigste behandlingsmålet er å unngå leddblødninger, og at en ABR for leddblødninger på 4,13 (95 % KI: 2,59-5,67) ved behandling med marstacimab, slik det ble observert i BASIS-studien, er for høyt. Post hoc sensitivitets-analyser av studiedata fra BASIS, viste at pasientgruppen med laveste ABR i observasjonsperioden (0 til <5), fikk en økning i gjennomsnittlig ABR med marstacimab. Eksempelvis økte ABR for leddblødninger fra 0,94 med faktorprofylakse til 2,88 med marstacimab-profylakse. Pasientgruppen med ABR 0 til <5 er mer representativ for pasienter i norsk klinisk praksis enn totalpopulasjonen i BASIS-studien, og disse resultatene er med på å støtte DMPs vurdering om at marstacimab-profylakse vil gi dårligere blødningskontroll enn dagens faktorprofylakse i norsk klinisk praksis. For flertallet av pasientene vil det derfor ikke være aktuelt å bytte behandling fra faktorprofylakse til marstacimab ifølge de medisinske fagekspertene.

Marstacimab administreres som en ukentlig subkutan injeksjon, mens dagens faktorprofylakse gis som intravenøse infusjoner. De medisinske fagekspertene forteller at infusjoner med faktorprofylakse er en godt innarbeidet rutine hos de fleste. Behandlingsetterlevelsen er høy, særlig blant yngre voksne og barn. Enkelte pasienter kan imidlertid ha utfordringer med venøs tilgang. For voksne pasienter med vanskelig venetilgang, kan subkutan behandling med marstacimab bidra til økt behandlingsetterlevelse og forbedret livskvalitet. Gitt de resultatene som finnes for marstacimab per nå, vil det være lite aktuelt å bytte unge pasienter med vanskelig venetilgang fra faktorprofylakse til marstacimab. Eventuelle problemer med å gjennomføre dagens profylaksebehandling vil heller bli forsøkt løst på andre måter, for eksempel med sentral tilgang.

Sikkerhetsdata fra både BASIS- og OLE-studiene viser at pasientene generelt rapporterte en høyere forekomst av bivirkninger under profylaktisk behandling med marstacimab sammenlignet med rutinemessig faktorprofylakse. Den hyppigst rapporterte bivirkningen etter behandling med marstacimab var reaksjoner på injeksjonsstedet. Det ble ikke rapportert tromboemboliske hendelser, verken i BASIS-studien eller i oppfølgingsstudien OLE.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for ett års behandling med marstacimab er om lag 5,8 millioner NOK (maksimal AUP uten mva.) ved dosering som anbefalt i preparatomtalen (300 mg støtdose etterfulgt av ukentlige vedlikeholdsdoser på 150 mg eller 300 mg). I hovedanalysen har DMP lagt til grunn at 86,8 % av pasientene mottar en vedlikeholdsdose på 150 mg, mens 13,2 % mottar 300 mg, slik det var i BASIS-studien.

Doseøkning fra 150 mg (= 1 penn) til 300 mg (= 2 penner) per uke betyr en dobling av legemiddelkostnaden for marstacimab. Eventuell doseøkning vurderes av behandlende lege. I norsk klinisk praksis er det tilnærmet nulltoleranse for blødningsepisoder. DMP har gjennomført en scenarioanalyse der det er lagt til grunn at 40 % av pasientene får 300 mg og 60 % får 150 mg marstacimab som vedlikeholdsbehandling. I scenarioanalysen er legemiddelkostnaden for ett års behandling med marstacimab om lag 7,1 millioner NOK (maksimal AUP uten mva.).

Behandlingen er ment som livslang profylaktisk behandling.

Kostnader knyttet til behovsbehandling med faktorkonsentrat ved gjennombruddsblødninger vil kunne komme i tillegg til de beregnede årlige legemiddelkostnadene for marstacimab.

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

Siden marstacimab gir dårligere blødningskontroll sammenlignet med dagens individtilpassede faktorprofylakse, vurderer DMP at kostnaden for marstacimab må være lavere enn kostnaden for faktorprofylakse for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

Alvorlighet

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 eller hemofili B for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Ubehandlet er hemofili en svært alvorlig sykdom som fører til betydelig funksjonsnedsettelse og tidlig død. Spontane intracerebrale og andre indre blødninger kan være livstruende. Hos unge menn som har mottatt profylaktisk behandling gjennom hele livet, er imidlertid forventet levetid i dag tilnærmet normal. Enkelte pasienter opplever fortsatt redusert livskvalitet på grunn av den daglige sykdomsbyrden, særlig knyttet til hyppige injeksjoner, kroniske smerter, funksjonsnedsettelse etter leddblødninger og en vedvarende opplevelse av utrygghet knyttet til risiko for blødning. De aller fleste med hemofili i Norge lever imidlertid tilnærmet normale liv.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk marstacimab ved behandling av alvorlig hemofili A eller B vil være om lag 35,4 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 10 pasienter vil behandles med marstacimab i det femte budsjettåret, og at 86,8 % av disse mottar en vedlikeholdsdose på 150 mg, mens 13,2 % mottar 300 mg.

DMP har også gjennomført en scenarioanalyse der det er lagt til grunn at 40 % av pasientene får 300 mg og 60 % får 150 mg marstacimab som vedlikeholdsbehandling. Scenarioanalysen viser en estimert total budsjettkonsekvens på 51,9 millioner NOK i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. 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.

Usikkerhet

Overførbarheten av resultater fra studien til norsk klinisk praksis er usikker. Pasientene i BASIS-studien hadde en høyere baseline ABR og flere målledd enn det som observeres i norsk klinisk praksis, og dette kan ha påvirket resultatene som ble vist for marstacimab i studiepopulasjon. De medisinske fagekspertene påpeker at det hadde vært ønskelig å se effekten av marstacimab i en populasjon som er like godt kontrollert på faktorprofylakse som den norske populasjonen, og effekt av marstacimab over tid.

De medisinske fagekspertene vurderer at marstacimab er mest aktuelt for pasienter med vanskelig venøs tilgang, noe som etter deres erfaring i hovedsak gjelder eldre pasienter. Studiepopulasjonen besto i all hovedsak av pasienter under 45 år, og kun én studiedeltaker var 65 år eller eldre (alder 66 år). Dette begrenser muligheten til å vurdere effekt og sikkerhet av marstacimab i den eldre pasientgruppen som de medisinske fagekspertene mener er mest relevant å behandle.

Det er usikkert hvor stor andel av pasientene i norsk klinisk praksis som vil ha behov for doseøkning til 300 mg marstacimab. I BASIS-studien fikk 13,2 % av deltakerne en doseøkning, men data rapportert til EMA viser at 38,4 % av deltakerne med hemofili A og 48 % av deltakerne med hemofili B oppfylte kriteriene for doseeskalering. Ettersom doseeskalering ikke var obligatorisk og beslutningen lå til utprøverens skjønn, kan utprøverens individuelle preferanser ha påvirket hvor mange som faktisk fikk doseøkning. Faktisk dosebehov kan derfor avvike fra det som er observert i studien, noe som ytterligere bidrar til usikkerhet knyttet til overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis. Videre er anbefalingen for doseøkningen i norsk klinisk praksis, slik det fremgår av preparatomtalen for marstacimab, mindre strenge enn i studien, og åpner for doseopptrapping når helsepersonell vurderer blødningskontrollen som utilstrekkelig. Dette skiller seg fra BASIS-studien, der kriteriet for doseøkning var at pasienten veide ≥ 50 kg og hadde to eller flere gjennombruddsblødninger i løpet av 6 måneder. I norsk klinisk praksis er det tilnærmet nulltoleranse for blødningsepisoder. Samlet sett vurderer DMP at andelen pasienter som vil motta 300 mg dosering i norsk klinisk praksis mest sannsynlig blir høyere enn i studien.

Pasienter som behandles med marstacimab vil fortsatt trenge behovsbehandling med faktorkonsentrat ved gjennombruddsblødninger, med tilhørende kostnader. Basert på studiedata som viser dårligere blødningskontroll med marstacimab enn det som oppnås i norsk klinisk praksis i dag, vurderer DMP at behovsbehandling med faktorkonsentrat vil være høyere ved marstacimab-profylakse enn ved rutinemessig faktorprofylakse, men omfanget er usikkert.

Behandlingseffekten ved marstacimab-profylakse kan ikke monitoreres basert på faktornivå. Ifølge innspill fra de medisinske fagekspertene så følges de voksne pasientene vanligvis opp med årlige kontroller. Dette vil i utgangspunktet være likt uansett hva slags behandling de står på, men ved bytte av behandlingsmåte vil det kunne være behov for ekstra kontroller i en overgangsfase. I praksis må oppfølging av marstacimab-profylakse baseres på klinisk vurdering og eventuelle blødningshendelser. Det kan være en fordel å slippe monitorering av faktornivå, men dette gjør det også vanskeligere å følge opp og kontrollere behandlingen. Trombose, særlig hos eldre med økt risiko, kan være en bekymring. Videre vurderer DMP at tilgjengelige doseringer med marstacimab på enten 150 mg eller 300 mg gir mindre fleksibilitet for doseoptimalisering sammenlignet med dagens individtilpassede faktorprofylakse.

Antallet pasienter som vil bruke marstacimab er usikkert, og estimatet bygger på antakelsen om at behandlingen primært vil være aktuell for voksne pasienter med alvorlig hemofili A eller B uten faktorhemmere som har vansker med venøs tilgang. Beregnede legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser er forbundet med usikkerhet, som følge av variasjon i faktisk faktorforbruk, dosering av marstacimab, eventuelle endringer i anbuds rangeringer over tid og pasientantall. En eventuell doseeskalering til 300 mg medfører en betydelig økning i de totale legemiddelkostnadene for marstacimab.

Oppfølgingstiden i OLE-studien var om lag 30 måneder og inkluderte totalt 75 pasienter, noe som gir begrenset dokumentasjon for et legemiddel beregnet til langtidsprofylakse. Dette gir usikkerhet knyttet til varigheten av den observerte effekten samt til den langsiktige sikkerheten, inkludert risiko for immunogenitet og alvorlige bivirkninger som tromboemboliske hendelser som kan oppstå ved lengre behandlingstid.

Utvidet informasjon

1. Ikke-faktor koagulasjonsbehandling

Marstacimab er et ikke-faktor koagulasjonslegemiddel. Andre ikke-faktor koagulasjonslegemidler med markedsføringstillatelse er emicizumab (Hemlibra) og koncizumab (Alhemo). Av disse er det kun emicizumab som er metodevurdert og innført. Emicizumab er til behandling av hemofili A, og er innført til pasienter med FVIII-hemmere og til barn under 24 måneder uten FVIII-hemmere ved gitte vilkår. Dette er ikke overlappende bruksområder med marstacimab, og emicizumab er derfor ikke en relevant komparator i metodevurderingen.

Tabell 1 Oversikt ikke-faktor koagulasjonslegemidler

Legemiddel	Virkningsmekanisme	Indikasjon	Status Nye metoder
marstacimab (Hypavzi)	anti-TFPI	Rutinemessig profylakse av blødningsepisoder hos pasienter som er 12 år og eldre, som veier minst 35 kg, og som har: - alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel, FVIII < 1 %) uten faktor VIII-hemmere, eller - alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel, FIX < 1 %) uten faktor IX-hemmere	Gjeldende metodevurdering
koncizumab (Alhemo)	anti-TFPI	Rutinemessig profylakse av blødning hos pasienter som er 12 år og eldre med: - hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) med FVIII-inhibitorer - alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel, FVIII < 1 %) uten FVIII-inhibitorer - hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) med FIX-inhibitorer - moderat/alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel, FIX ≤ 2 %) uten FIX-inhibitorer	Ikke metodevurdert. Ikke innført. ID2024_005 ID2023_100
emicizumab (Hemlibra)	Bispesifikt antistoff som etterligner FVIII ved å binde FIXa og FX og dermed fremme aktivering av FX for å gjenopprette koagulasjon.	Rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel): - med antistoff mot faktor VIII - uten antistoff mot faktor VIII som har: - alvorlig sykdom (FVIII < 1 %) - moderat sykdom (FVIII ≥ 1 % og ≤ 5 %) med alvorlig blødningsfenotype Kan brukes i alle aldersgrupper	Metodevurdert og innført ved hemofili A med FVIII-hemmere: ID2017_104 Metodevurdert, men ikke innført ved hemofili A uten FVIII-hemmere: ID2018_066 Innført til barn under 24 måneder uten FVIII-hemmere, med vilkår: ID2023_083

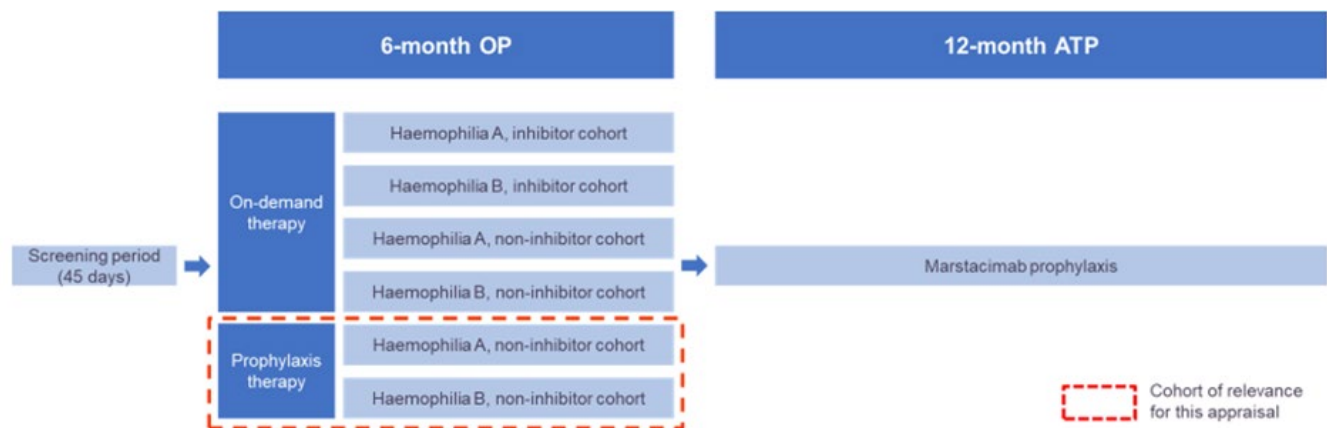
2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at Hympavzi (marstacimab) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for rutinemessig profylakse av blødningsepisoder hos pasienter som er 12 år og eldre, som veier minst 35 kg, og som har:

- alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel, FVIII < 1 %) uten faktor VIII-hemmere, eller
- alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel, FIX < 1 %) uten faktor IX-hemmere

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er BASIS-studien. Studien er oppsummert i Figur 1 og Tabell 1. Oppfølgingsstudien OLE som inkluderer pasienter fra BASIS studien er beskrevet i Tabell 2.



Figur 1 Studiedesign av BASIS-studien. OP: observasjonsperiode, ATP: aktiv behandlingsperiode

BASIS-studien inkluderte to kohorter: pasienter uten inhibitorer og pasienter med inhibitorer. Kohorten med inhibitorer er foreløpig ikke vurdert av EMA for markedsføringstillatelse, og er derfor ikke omfattet av metodevurderingen. Det er kun kohorten uten inhibitorer som omtales videre i rapporten.

Tabell 2 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

BASIS (1,2)	
Studie ID	NCT03938792
Design	Fase 3, en-armet, overkrysning, åpen, multisenterstudie.
Studielokasjon	Global
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier • Menn i alderen 12–74 år, med minimumsvekt på 35 kg ved screening • Alvorlig hemofili A (FVIII-aktivitet <1 %) eller moderat til alvorlig hemofili B (FIX-aktivitet ≤2 %) <i>Pasienter uten inhibitorer</i> • Ingen påvisbar eller dokumentert tidligere forekomst av inhibitorer. • Rutinemessig profylakse med FVIII eller FIX, med ≥ 80 % etterlevelse av behandlingsregimet de siste 6 månedene før inklusjon. eller

	«On-demand»-behandling for minst seks akutte blødningsepisoder (spontane eller traumatiske) i løpet av de siste 6 månedene før inklusjon. Viktige eksklusjonskriterier - Tidligere eller pågående behandling for, og/eller sykehistorie med, koronarsykdom, venøs eller arteriell trombose eller iskemisk sykdom. - Planlagt kirurgisk inngrep i løpet av studieperioden. - Hemostatisk defekt annet enn hemofili A eller B, eller avvikende hematologiske parametere. - Unormal nyre- eller leverfunksjon. - Ustabil leversykdom eller gallesykdom. - Akutt eller kronisk medisinsk eller psykiatrisk tilstand, eller laboratorieavvik. - Pågående rutinemessig profylakse med bypassing-agent, ikke-faktorbasert erstatningsterapi, eller tidligere behandling med genterapi. - Regelmessig, samtidig behandling med immundempende legemidler. - Pågående eller planlagt immun toleranse-induksjon i OP- eller ATP-perioden, eller profylakse med FVIII- eller FIX-erstatning etter oppstart av studieintervensjon. - Tidligere eksponering for marstacimab i studiene B7841002 eller B7841003. - Nylig deltakelse i studie med utprøvende legemidler eller vaksiner. - CD4-celletall $\leq 200/\mu\text{L}$ ved HIV-positivitet. - Patologisk elektrokardiogram. - Overfølsomhet eller allergisk reaksjon mot komponenter i studiepreparatet. Totalt ble 179 pasienter screenet; 128 startet i OP-fasen, og 116 gikk videre til ATP-fasen.
Intervensjon	Marstacimab: 300 mg subkutan (SC) startdose, deretter 150 mg ukentlig. Doseopptrapping til 300 mg marstacimab én gang i uken var tillatt etter 6 måneder for pasienter som veide ≥ 50 kg, og som hadde ≥ 2 gjennombruddsblødninger.
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Årlig blødningsrate (ABR) av behandlede blødningsepisoder for marstacimab-profylakse i APT sammenlignet med faktorprofylakse i OP
Viktige sekundære endepunkter	- ABR for behandlede leddblødninger - ABR for behandlede spontane blødninger - ABR for totale blødninger - ABR for behandlede blødninger i målledd - Endring i leddstatus målt med Haemophilia Joint Health Score (HJHS) - Antall pasienter uten behandlede blødninger Helserelatert livskvalitet (HRQoL): - HAL/pedHAL - Pasientens globale inntrykk av endring ved hemofili (PGIC-H) - Haem-A-QoL / Hemo-QoL - EQ-5D-5L Sikkerhet - Bivirkninger (AEs)

	Alvorlige bivirkninger (SAEs)
Observasjonstid	6 måneder observasjonsperiode (OP) + 12 måneder aktiv behandlingsperiode (ATP)
Datakutt for primæranalysen	17.04.2023
Endelig datakutt	16.06.2025

OLE (2)

Studie ID	NCT05145127
Design	Fase 3, intervensjonsstudie, åpen forlengelse.
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter som fullførte BASIS-studien Totalt fullførte 111 pasienter BASIS-studien. Av disse var 108 planlagt å delta i OLE-studien, og per midlertidig datakutt 10. mars 2023 hadde 88 pasienter startet i OLE.
Intervensjon	Marstacimab: 150 mg subkutan injeksjon ukentlig. Pasienter som oppfylte protokolldefinerte kriterier for doseeskalering (pasienter som veier ≥ 50 kg og som opplever to eller flere gjennombruddsblødninger), kunne få økt dosen til 300 mg ukentlig etter klinikers vurdering.
Komparator	N/A
Primært endepunkt	- Antall pasienter med (alvorlige) bivirkninger - Forekomst og alvorlighetsgrad av trombotiske hendelser, trombotisk mikroangiopati og reaksjoner på injeksjonsstedet - Antall pasienter med disseminert intravaskulær koagulasjon eller forbrukskoagulopati - Forekomst av klinisk signifikante, vedvarende, nøytraliserende antistoffer mot marstacimab samt endringer i vitale tegn og laboratorieverdier - Forekomst av alvorlige hypersensitivitets- og anafylaktiske reaksjoner
Viktige sekundære endepunkter	- Årlig blødningsrate (ABR) for behandlede blødninger - Forekomst av leddblødninger, spontane blødninger, blødninger i målled og total blødningsbyrde (behandlede og ubehandlede) - Andel pasienter uten blødning - Endring i leddstatus målt ved HJHS; endring i antall målled per pasient sammenlignet med baseline; endring i bruk av helsetjenester; endring i Haem-A-QoL - Forbruk av koagulasjonsfaktorkonsentrater og bypass-midler (BPA)
Observasjonstid	7 år – Studien er pågående
Datakutt for primæranalysen	10.03.2023. Median behandlingsvarighet: 193 dager (spenn: 34–483 dager).
Endelig datakutt	Juli 2030

2.2 Resultater

2.2.1 Pasientpopulasjon

I denne metodevurderingen legges det hovedvekt på resultater fra BASIS-studien for pasienter med alvorlig hemofili A eller B uten inhibitorer som mottok rutinemessig faktorprofylakse i OP, da dette vurderes å være mest relevant for norsk klinisk praksis, og samsvarer med den godkjente indikasjonen.

Kun én pasient med moderat hemofili B ble inkludert i BASIS-studien (1). Det foreligger dermed ikke et tilstrekkelig datagrunnlag til å vurdere effekten av marstacimab hos pasienter med moderat hemofili B, og denne pasientgruppen er ikke omfattet av indikasjonen til marstacimab. Resultatene som foreligger, er dermed i hovedsak basert på pasienter med alvorlig hemofili A eller B.

Totalt 91 pasienter som sto på rutinemessig faktorprofylakse i OP ble inkludert i BASIS-studien. Pasientkarakteristika for denne studiepopulasjonen er oppsummert i Tabell 3.

Av de 91 inkluderte studiepasientene fullførte 84 (92,3 %) den seks måneder lange OP-perioden, mens 7 (7,7 %) avbrøt underveis. Avbruddene skyldtes enten at inklusjonskriteriene ikke lenger var oppfylt (n = 5) eller protokollavvik (n = 2). Blant de 84 som fullførte OP-perioden, ble én pasient på rutinemessig faktorprofylakse ikke inkludert i ATP-perioden.

For effekt og sikkerhetsdata fra BASIS-studien har firma presentert resultater fra 83 studiepasienter som fikk behandling med marstacimab. Disse pasientene hadde ved baseline en alvorlig blødningsfenotype, med en gjennomsnittlig årlig blødningsrate (ABR) på 7,88 (SD: 12,914) og en median ABR på 2,16.

Tabell 3 Baselinekarakteristika for pasienter på rutinemessig faktorprofylakse med alvorlig hemofili A eller B i BASIS-studien (3) .

	Pasienter uten inhibitorer på rutinemessig faktorprofylakse, N=91
Alder, år, n (%)	
<18	18 (19,8)
18–44	47 (51,6)
45–64	25 (27,5)
65–74	1 (1,1)
≥75	0
Median (min–maks)	31,0 (13,0–66,0)
Menn, n (%)	91 (100,0)
Etnisitet	
Asiat	37 (40,7)
Afroamerikansk	1 (1,1)
Ikke rapportert	1 (1,1)
Europeisk/vestlig bakgrunn	52 (57,1)
Baseline eGFR (ml/min/1.73m²)	
≥90	68 (74,7)
60–89	19 (20,9)
30–59	1 (1,1)
<30	0
Manglende	3 (3,3)
Høyde, cm, gj.snitt (SD)	170,7 (8,32)
Vekt, kg, gj.snitt (SD)	70,1 (15,13)
BMI, gj.snitt (SD)	23,9 (4,22)
Hemofili A	72 (79,1)
Hemofili B	19 (20,9)
Målledd ved baseline	
0	38 (41,8)
1	21 (23,1)
2	15 (16,5)
≥3	17 (18,7)

2.2.2 Klinisk effekt

Det primære endepunktet for BASIS-studien var å sammenligne marstacimab-profylakse i den aktive behandlingsfasen (ATP) versus rutinemessig profylaktisk faktorbasert behandling i observasjonsfasen (OP), målt ved ABR av behandlede blødninger.

Etter en observasjonsfase på seks måneder, der pasientene mottok rutinemessig profylaktisk faktorbasert erstatningsbehandling, ble de behandlet med en startdose på 300 mg marstacimab. Deretter fulgte vedlikeholdsdoser på 150 mg én gang per uke i 12 måneder. Etter seks måneder kunne dosen økes til 300 mg ukentlig hos pasienter som veide ≥ 50 kg og som hadde hatt to eller flere gjennombruddsblødninger.

Totalt 11 (13,2 %) deltakere som tidligere hadde mottatt rutinemessig profylaktisk behandling fikk økt marstacimab-dosen fra 150 mg til 300 mg subkutan ukentlig (3).

Den primære effektanalysen vurderte effekten av marstacimab ved dosen 150 mg, der blødningshendelser registrert fra og med doseøkning til 300 mg ble sensurert. Tabell 4 viser effektresultatene av behandling med marstacimab sammenlignet med rutinemessig profylaktisk faktorbasert behandling.

Resultatene viser at marstacimab viste ikke-inferioritet og ga en statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlig ABR av behandlede blødninger, sammenlignet med rutinemessig profylaktisk faktorbasert behandling. Den modellbaserte gjennomsnittlige ABR var 7,85 (95 % KI: 5,09-10,61) under observasjonsfasen (OP) med rutinemessig faktorprofylakse, sammenlignet med 5,08 (95 % KI: 3,40 – 6,77) under 12 måneders behandling med marstacimab (ATP).

En post hoc-sensitivitetsanalyse av primæranalysen viste at pasienter med de laveste ABR verdiene i observasjonsperioden (0 til <5) hadde en økning i gjennomsnittlig ABR under profylakse med marstacimab, både for det primære endepunktet (behandlede blødninger) og for de sekundære endepunktene (leddblødninger, spontane blødninger, målledds blødninger og totale blødninger). For de øvrige gruppene (ABR: 5>10, 10>20 og >20) ble det rapportert en reduksjon i gjennomsnittlig ABR ved bruk av marstacimab-profylakse (1).

Sensitivitetsanalyser der data fra pasienter som fikk 300 mg marstacimab ble inkludert, viste en behandlingseffekt med en ABR forskjell på –3,20, sammenlignet med –2,77 for pasienter som stod på 150 mg (1).

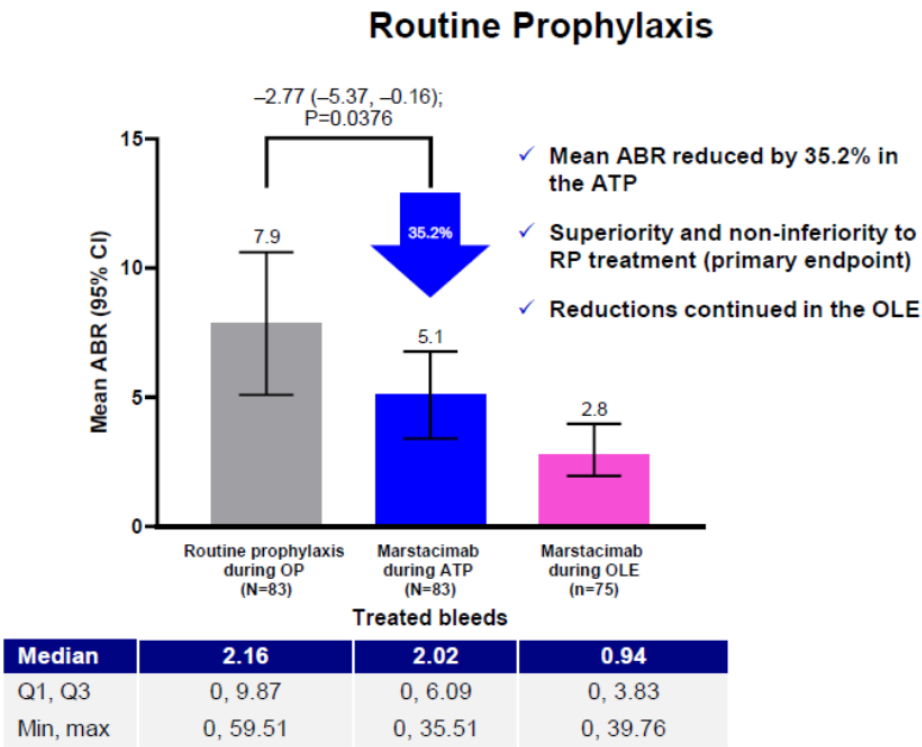
Tabell 4 Sammenligning av ABR med marstacimab-profylakse versus tidligere rutinemessig faktorbasert profylaksebehandling hos pasienter ≥ 12 år uten faktor VIII- eller faktor IX-hemmere (Datakutt: 17.04.2023) (4).

Endepunkter iht. testhierarki	Rutinemessig faktorbasert profylakse under 6 måneders OP (N = 83)	Hypnavzi-profylakse under 12 måneders ATP (N = 83)
Behandlede blødninger (primære)		
ABR, modellbasert (95 % CI)	7,85 (5,09; 10,61)	5,08 (3,40; 6,77)
Forskjell (%) vs. RP (95 % CI)	-2,77 (-5,37; -0,16) p-verdi = 0,0376*	
Deltakere med 0 blødninger, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Spontane blødninger, behandlet		
ABR, modellbasert (95 % CI)	5,86 (3,54; 8,19)	3,78 (2,25; 5,31)
Forskjell (%) vs. RP (95 % CI)	-2,09 (-4,23; 0,06) Ikke-inferioritet*	
Leddblødninger, behandlet		
ABR, modellbasert (95 % CI)	5,66 (3,33; 7,98)	4,13 (2,59; 5,67)
Forskjell (%) vs. RP (95 % CI)	-1,53 (-3,70; 0,64) Ikke-inferioritet*	
Totale blødninger, behandlet og ubehandlet		
ABR, modellbasert (95 % CI)	8,84 (5,97; 11,72)	5,97 (4,13; 7,81)
Forskjell (%) vs. RP (95 % CI)	-2,87 (-5,61; -0,12) Ikke-inferioritet*	
Blødninger i målledd, behandlet		
ABR, modellbasert (95 % CI)	3,36 (1,59; 5,14)	2,51 (1,25; 3,76)
Forskjell (%) vs. RP (95 % CI)	-0,86 (-2,41; 0,70) Ikke-inferioritet*	

*Oppfylt kriterium (ikke-inferioritet/p-verdi ved oppfylt superioritet)

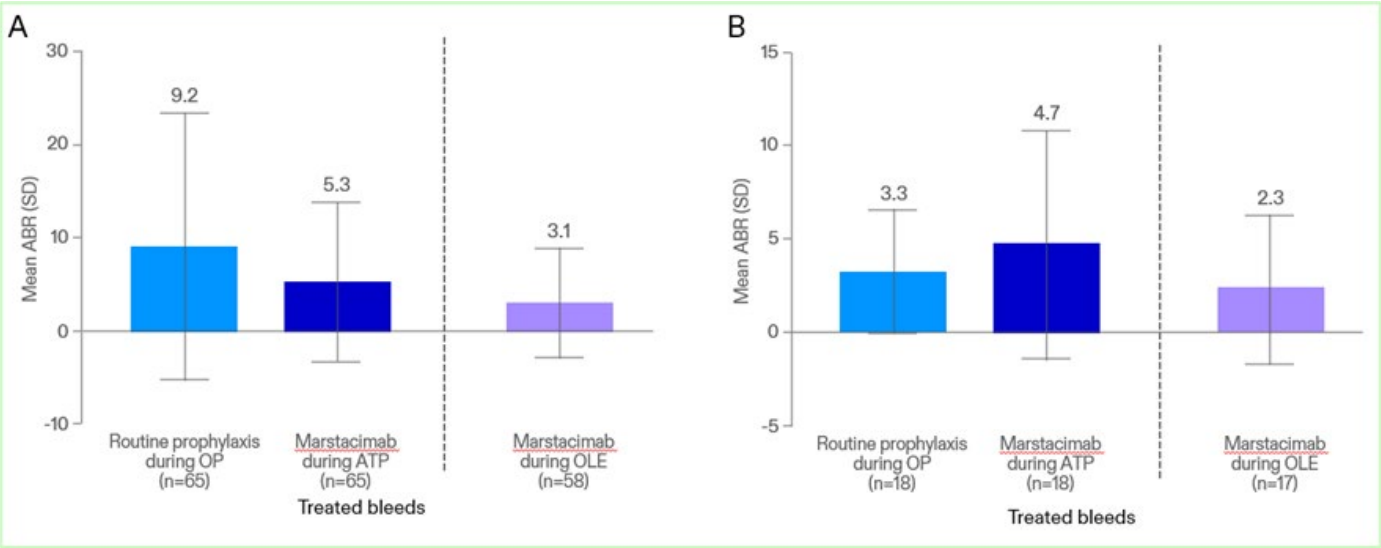
- Det protokollspesifiserte ikke-inferioritet-kriteriet (øvre grense for 95 % CI for forskjellen) var 2,5 for behandlede blødninger, spontane blødninger og leddeblødninger; 1,2 for blødninger i målledd; 2,9 for totale blødninger. Hvis ikke-inferioritet-kriteriet ble oppfylt, ble superioritet deretter testet og fastslått om konfidensintervallet utelukket null.
- p-verdien er for superioritetstesting.
- Estimert gjennomsnitt, differanse og konfidensintervaller (CI-er) for ABR kommer fra en negativ binomial regresjonsmodell.
- Blødningsdefinisjoner er tilpasset etter kriterier fra International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
- Behandlede blødninger = blødninger behandlet med FVIII eller FIX
- Totale blødninger = blødninger behandlet og ikke-behandlet med FVIII eller FIX
- ABR = årlig blødningsrate (Annualised Bleeding Rate); CI = konfidensintervall; OP = observasjonsfase (Observational Phase); ATP = aktiv behandlingsfase (Active Treatment Phase); RP = rutinemessig profylakse (Routine Prophylaxis)

Foreløpige resultater fra oppfølgingsstudien OLE er rapportert for 75 pasienter som fikk rutinemessig profylakse og senere ble behandlet med marstacimab-profylakse, med totalt 30 måneder oppfølging i den aktive behandlingsfasen (ATP) (se Figur 2). Resultatene viser en vedvarende effekt av marstacimab med en gjennomsnittlig årlig blødningsrate (ABR) på 2,79 (95 % KI: 1,90–4,09) (3).



Figur 2 BASIS- og OLE-studien: Modellberegnet gjennomsnittlig årlig blødningsrate (ABR) for behandlede blødninger i kohorten med rutinemessig faktorprofylakse (Datakutt april 2024) (3).

Subgruppeanalyser fra pasienter på rutinemessig faktorprofylakse som hadde hemofili A eller hemofili B i BASIS-studien viser redusert ABR etter behandling med marstacimab for pasienter med hemofili A, men ikke for hemofili B (se Figur 3) (3). I vurderingen av markedsføringstillatelse har EMA imidlertid lagt vekt på at data fra oppfølgingsstudien OLE viser en lavere ABR ved fortsatt marstacimab profylakse for pasienter med hemofili B, med en gjennomsnittlig ABR på 2,24 (95 % KI: 0,88–5,74; n=17) (1).



Figur 3 Modellberegnet gjennomsnittlig ABR for behandlede blødninger for pasienter med hemofili A (A) og hemofili B (B) i BASIS og oppfølgingsstudien OLE (3).

2.2.3 Sikkerhet

Presenterte sikkerhetsdata er basert på resultater fra BASIS og OLE-studien.

Tabell 5 oppsummerer rapporterte bivirkninger hos pasienter som fikk marstacimab-profylakse.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen etter behandling med marstacimab var reaksjoner på injeksjonsstedet. Totalt 10,8 % av pasientene opplevde slike reaksjoner, som i hovedsak ble vurdert som forbigående og av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Forekomsten av behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAEs) var 22,0 % under observasjonsfasen (OP) med rutinemessig faktorprofylakse, 74,7 % under 12 måneder marstacimab-behandling i den aktive behandlingsfasen (ATP) i BASIS-studien (n=83), og 34,5 % i oppfølgingsstudien (OLE, n=58).

Alvorlige bivirkninger (SAEs) ble rapportert hos 2 pasienter (2,2 %) i OP og 7 pasienter (8,4 %) i ATP, hvorav én ble vurdert som relatert til behandling (grad 1 hevelse i legg, ikke relatert til blødning eller trombose). To SAEs ble rapportert i OLE, ingen relatert til behandling.

Totalt 11 pasienter (5 med hemofili A og 6 med hemofili B) fikk doseøkning fra 150 mg til 300 mg marstacimab ukentlig under ATP. Ingen av disse pasientene opplevde alvorlige bivirkninger eller behandlingsrelaterte bivirkninger som førte til seponering av marstacimab (3).

Tabell 5 Oppsummering av bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk marstacimab-profylakse fra BASIS og OLE-studien (4).

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Pruritus	Mindre vanlige Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet ^a	Svært vanlige

Den største sikkerhetsbekymringen for legemidler med lignende virkningsmekanisme er risikoen for tromboemboliske hendelser. I de foreliggende dataene fra BASIS- og OLE-studiene ble det imidlertid ikke rapportert noen slike hendelser. Oppfølgingsdataene er imidlertid foreløpig begrenset med tanke på at behandlingen i utgangspunktet er livslang.

Pfizer er forpliktet til å gjennomføre en sikkerhetsstudie etter godkjenning for å evaluere sikkerheten av marstacimab blant pasienter med alvorlig hemofili A eller B ved bruk av reelle data fra hemofiliregistre. Resultatene fra denne studien vil på sikt kunne bidra til å avklare legemidlets langtidssikkerhet.

3. Legemiddelkostnader

DMP presenterer en sammenligning av årlige legemiddelkostnader for marstacimab og dagens profylaktiske standardbehandling ved hemofili A (langtidsvirkende koagulasjonsfaktor VIII) og hemofili B (langtidsvirkende koagulasjonsfaktor IX).

Jivi (damoctocog alfa pegol) og Alprolix (eftrenonacog alfa) er faktorkonsentrater som er rangert først i Sykehusinnkjøp HF sitt anbud 2512/2412, blant dagens EHL (langtidsvirkende) for rutinemessig behandling av pasienter med hhv. hemofili A og hemofili B (5).

De medisinske fagekspertene DMP har rådført seg med vurderer at marstacimab i norsk klinisk praksis kun vil være aktuelt for voksne pasienter. Analysene av legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser er derfor avgrenset til voksne pasienter med alvorlig hemofili A eller hemofili B.

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

3.1 Legemiddelpriser

Tabell 6 Legemiddelpriser maks AUP uten mva. (NOK).

Preparat	Paknings-størrelse og form	Kostnad pr. pakning (AUP uten mva.)	Kostnad pr. IE (AUP uten mva.)
Damoctokog alfa pegol (Jivi)	Pulver og væske til injeksjonsvæske, 2 000 IE*	14 883,7	7,4
Eftrenonakog alfa (Alprolix)	Pulver og væske til injeksjonsvæske, 2 000 IE*	23 223,7	11,6
Marstacimab (Hypavzi)	Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, 150 mg	96 639,6	N/A

*Legemidlene finnes i ulike pakningsstørrelser, med tilnærmet samme pris per IE. DMP legger til grunn pris for pakningsstørrelse 2000 IE.

3.2 Dosering

Dosering av damactokog alfa pegol (Jivi) – For pasienter med hemofili A

Preparatomtalen:

Alle behandlingsavgjørelser for å finne egnede profylaktiske behandlingsregimer bør veiledes av klinisk skjønn basert på individuelle pasientkarakteristika og behandlingsrespons. Justering av doser og administreringsintervaller skal bare vurderes basert på oppnådde faktor VIII-verdier og individuell blødningstendens.

Voksne og ungdom fra 12 år og eldre

Dosen er 45–60 IE/kg hver 5. dag.

Basert på pasientens kliniske karakteristika kan dosen også være 60 IE/kg hver 7. dag eller 30–40 IE/kg to ganger i uken.

Norsk klinisk praksis:

Det ble i nylig metodevurdering (Roctavian, ID2020_058 og Altuvoc, ID2024_029, dvs hemofili-A sakene) anslått et årlig forbruk av EHL-profylakse på 4 000–4 500 IE/kg for voksne basert på innspill fra medisinske fageksperter. DMP antar derfor et årlig forbruk på 4 250 IE/kg i kostnadsberegningene.

Dosering av eftrenonakog alfa (Alprolix) – For pasienter med hemofili B***Preparatomtalen:***

Ved langvarig profylakse mot blødning er de anbefalte startregimene enten:

- 50 IU/kg én gang i uken, juster dose basert på individuell respons eller
- 100 IU/kg én gang hver 10 dag, juster intervall basert på individuell respons. Enkelte pasienter som er godt kontrollert på doseringsregimet én gang hver 10. dag, kan behandles med et intervall på 14 dager eller mer.

Den høyeste anbefalte dosen for profylakse er 100 IU/kg.

Norsk klinisk praksis:

Basert på tidligere innspill fra medisinske fageksperter (REF: roctavian, dvs. hemofili B) legger DMP til grunn et årlig forbruk på 4 250 IE/Kg i kostnadsberegningene.

Dosering av marstacimab (Hypavzi) - for pasienter med alvorlig hemofili A eller alvorlig hemofili B***Preparatomtalen:***

Den anbefalte dosen for pasienter som er 12 år og eldre og som veier minst 35 kg, er en innledende støtdose på 300 mg gitt som subkutan injeksjon, etterfulgt av 150 mg subkutan injeksjon én gang i uken, når som helst på døgnet.

En dosejustering til 300 mg subkutan injeksjon ukentlig kan vurderes hos pasienter som veier ≥ 50 kg, når kontroll av blødningshendelser vurderes som utilstrekkelig av helsepersonell. Den maksimale ukentlige dosen på 300 mg bør ikke overskrides.

Norsk klinisk praksis:

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene vil doseøkning fra 150 mg til 300 mg per uke være basert på en klinisk vurdering. Dette har stor betydning for kostnadsberegningene siden doseøkning fra 150 mg (= 1 penn) til 300 mg (= 2 penner) per uke betyr en dobling av legemiddelkostnaden for marstacimab. I BASIS-studien var det 13,2 % av pasientene som økte dosen fra 150 mg til 300 mg i løpet av behandlingsperioden. Siden det foreløpig ikke finnes data på doseøkning i norsk klinisk praksis, har DMP lagt til grunn andelen i studien i beregningene. DMP vurderer at denne andelen kan være for lav. I BASIS-studien kunne dosen økes til 300 mg per uke hvis pasienten hadde ≥ 2 gjennombrudds-blødninger i løpet av de første 6 månedene med marstacimab 150 mg per uke. I norsk klinisk praksis er det tilnærmet nulltoleranse for blødningsepisoder, og det kan derfor tenkes at doseøkning vil foretas hyppigere enn i studien. I BASIS-studien var det ikke obligatorisk med doseøkning hos pasienter som oppfylte kriteriene, men opp til den ansvarlige studieleges beslutning. Til sammen var det om lag 40 % av studiepasientene som oppfylte kriteriene for doseøkning, dvs. hadde ≥ 2 gjennombrudds-blødninger i løpet av 6 måneder (1). I en scenarionalyse har DMP lagt til grunn at 40 % av pasientene får 300 mg som vedlikeholdsdose, mens de resterende 60 % får 150 mg.

I tillegg vil det påløpe kostnader knyttet til behovsbehandling med faktorkonsentrat. Denne kostnaden er nærmere omtalt i kapittel 3.4.

Kroppsvekt

DMP går ut fra en kroppsvekt på 86,6 kg, som er gjennomsnitt for norske voksne menn over 18 år (6).

3.3 Årlige legemiddelkostnader

Tabell 7. Årlige legemiddelkostnader i norsk klinisk praksis (maks AUP uten mva.).

	Årlig faktor forbruk/ kg	Årlig faktorforbruk (IE)	Årlig kostnad per pasient (NOK)
Jivi (Damoktokog alfa pegol) Voksne ≥18år	4250 IE/Kg	368 050 (86,6 Kg)	2 738 969
Alprolix (Eftrenonakog alfa) Voksne ≥18år	4250 IE/Kg	368 050 (86,6 Kg)	4 273 738
DMP hovedanalyse*: Hypavzi (marstacimab) Voksne ≥18år	N/A	N/A	5 772 477*
DMP scenarionalyse**: Hypavzi (marstacimab) Voksne ≥18år	N/A	N/A	7 093 347 **

* Basert på et behandlingsregime med en initial støtdose på 300 mg i uke 1, etterfulgt av ukentlige vedlikeholdsdoser på enten 150 mg eller 300 mg i 51 uker. I hovedanalysen har DMP lagt til grunn at 13,2 % av pasientene vil motta 300 mg som vedlikeholdsdose, mens de resterende 86,8 % mottar 150 mg. Kostnadsberegningene er basert på vektet gjennomsnitt av legemiddelforbruket i henhold til denne fordelingen.

** Basert på et behandlingsregime med en initial støtdose på 300 mg i uke 1, etterfulgt av ukentlige vedlikeholdsdoser på enten 150 mg eller 300 mg i 51 uker. I scenarionalysen har DMP lagt til grunn at 40 % av pasientene vil motta 300 mg som vedlikeholdsdose, mens de resterende 60 % mottar 150 mg. Kostnadsberegningene er basert på vektet gjennomsnitt av legemiddelforbruket i henhold til denne fordelingen.

Siden marstacimab gir dårligere blødningskontroll sammenlignet med dagens individtilpassede faktorprofylakse, vurderer DMP at kostnaden for marstacimab må være lavere enn kostnaden for faktorprofylakse for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

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.

3.4 Andre kostnader

Dosering ved behov for behandling av blødninger gitt i tillegg til profylaktisk behandling med faktorkonsentrat er ikke inkludert i beregningene. Dette skyldes at blødningsraten blant norske pasienter generelt er lav, og at forbruket til slik behovsbehandling derfor forventes å være marginalt. Eventuell profylakse i forbindelse med kirurgiske inngrep og lignende situasjoner forventes også å utgjøre en liten andel av det totale forbruket og er derfor ikke inkludert i kostnadsberegningene.

For pasienter som mottar behandling med marstacimab viser studiedata imidlertid en gjennomsnittlig ABR på 5,08 (median ABR: 2), og at det var kun 35 % av studiepasientene som ikke hadde blødninger i løpet av den aktive behandlingsperioden (12 måneder). Dette indikerer at flertallet av pasientene vil ha behov for tilleggsbehandling med faktorkonsentrat ved gjennombruddsblødninger. Det vil derfor påløpe merkostnader knyttet til behovsbehandling i tillegg til de beregnede årlige legemiddelkostnadene for profylaktisk behandling med marstacimab.

For beregning av kostnader til behovsbehandling har DMP lagt til grunn et gjennomsnittlig forbruk per blødningsepisode på 2 000 IE for pasienter med hemofili A og 3 500 IE for pasienter med hemofili B ved behandling av en gjennomsnittlig blødning hos en voksen pasient (86,6 kg), basert på anslag fra de medisinske fageksperterne. Dette gir estimerte kostnader per blødningsepisode på om lag 14 900 NOK (AUP uten mva.) for hemofili A og 40 600 NOK (AUP uten mva) for hemofili B. Disse kostnadene

er ikke inkludert i beregningene, ettersom det foreligger usikkerhet knyttet både til faktorforbruk per blødningsepisode og til antall gjennombruddsblødninger som kan forventes i klinisk praksis. Det må imidlertid påregnes at slike kostnader vil kunne komme i tillegg til kostnadene for profylaktisk behandling med marstacimab.

4. Budsjettberegninger

4.1 Estimat av antall pasienter med alvorlig hemofili A eller B aktuelle for behandling med Hymovon i Norge

Pfizer legger til grunn at marstacimab ikke vil føre til en utvidelse av pasientgrunnlaget for behandling av pasienter uten inhibitorer over 12 år med alvorlig hemofili A eller B, men vil være et alternativ til de faktorerstatningsbehandlingene som allerede finnes i dag. Pfizer anslår at om lag 10 pasienter vil være kvalifisert for behandling med marstacimab i løpet av de første fem årene etter introduksjon, tilsvarende to nye pasienter årlig. Estimateret er basert på en vurdering om at marstacimab primært vil være aktuelt for en liten undergruppe av pasienter med hemofili A eller B som ikke oppnår tilfredsstillende effekt av etablert faktorbehandling, og som derfor har behov for alternative behandlingsmuligheter.

Ifølge tall fra Senter for sjeldne diagnoser var det i 2024 registrert 166 pasienter med alvorlig hemofili A og 25 pasienter med alvorlig hemofili B som var 12 år og eldre. De medisinske fagekspertene anslår at totalt 5–10 voksne pasienter vil være aktuelle for behandling med marstacimab i løpet av de første fem årene etter introduksjon, med en årlig tilvekst på om lag 1–2 pasienter. DMP legger derfor til grunn samme tallestimat som Pfizer (Se tabell under). De medisinske fagekspertene antar også at faktorbehandling ved behov vil kunne gis som i tillegg til marstacimab for de aktuelle voksne pasientene.

Tabell 8 Anslag for pasienter som vil behandles de fem første årene etter innføring

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall aktuelle pasienter	2	4	6	8	10

4.2 Budsjettkonsekvenser

Tabell 9 viser budsjettkonsekvensen av å innføre Hymovon for de første fem årene etter eventuell innføring, basert på pasientantallene i Tabell 8.

Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjennomført for profylaktisk behandling med Hymovon og for sammenligningsalternativet, som består av profylaktisk behandling med faktorkonsentrater for pasienter med henholdsvis hemofili A (Jivi) og hemofili B (Alprolix).

Basert på data fra Sjeldenregisteret (2024) utgjør pasienter med hemofili A om lag 87 % av populasjonen med alvorlig hemofili, mens 13 % har hemofili B. Det er lagt til grunn at denne fordelingen reflekterer den forventede pasientpopulasjonen som vil være aktuelle for behandling med Hymovon.

Kostnadsestimatene for faktorprofylakse, som representerer dagens behandling dersom Hymovon ikke innføres, er basert på et antatt årlig legemiddelforbruk på 368 050 IE. Dette tilsvarer en estimert årskostnad på 3 423 712 NOK (AUP inkl. mva) for behandling med Jivi og 5 342 172 NOK (AUP inkl. mva) for behandling med Alprolix. Ved beregning av budsjettkonsekvensene er det benyttet et vektet

gjennomsnitt av legemiddelkostnadene basert på andelen pasienter med alvorlig hemofili A og hemofili B.

Kostnadsberegningen for Hymovavzi er vektet etter en antatt dosefordeling, hvor 13,2 % av pasientene mottar en vedlikeholdsdose på 300 mg og resterende 86,8 % 150 mg.

Tabell 9 Årlige budsjettkonsekvenser de første fem årene etter innføring (AUP inkl.mva.NOK)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hymovavzi innføres	14 431 191	28 862 383	43 293 574	57 724 766	72 155 957
Hymovavzi innføres ikke	7 346 223	14 692 446	22 038 668	29 384 891	36 731 114
Budsjettvirkning	7 084 969	14 169 937	21 254 906	28 339 875	35 424 843

Ettersom andelen pasienter som vil ha behov for doseøkning til Hymovavzi 300 mg vurderes å være høyere enn det som fremkommer av studiedataene, har DMP gjennomført en scenarioanalyse der det er antatt at 40 % av pasientene mottar en vedlikeholdsdose på 300 mg. Scenarioanalysen viser en estimert total budsjettkonsekvens på 51 935 719 NOK i det femte året.

I tillegg til de beregnede kostnadene for rutinemessig profylakse med Hymovavzi vil det kunne påløpe kostnader knyttet til behovsbehandling ved gjennombruddsblødninger. Disse kostnadene er ikke inkludert i budsjettkonsekvensanalysen, ettersom det er svært usikkert hvor mange gjennombruddsblødninger som kan forventes å oppstå i klinisk praksis, men er kostnader som vil tilkomme i tillegg til behandling med Hymovavzi. Estimert enkeltkostnad ved en gjennomsnittsblødning er beskrevet i Kap. 2.4.

Det ovenstående budsjettet er basert på maksimalpriser (inkl. mva.) for 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.

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 35,4 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. European Medicines Agency. Hymfavzi EPAR public assessment report [Internett]. 2024. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hymfavzi-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Pfizer. An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity $<1\%$) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity $\leq 2\%$) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis [Internett]. clinicaltrials.gov; 2025 jun [sitert 1. desember 2025]. Report No.: NCT03938792. Tilgjengelig på: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792>
3. Pfizer. Marstacimab ID2024_043 Submission dossier. 2025.
4. European Medicine Agency. Hymfavzi produktomtale [Internett]. [sitert 1. desember 2025]. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/hymfavzi-epar-product-information_no.pdf
5. Sykehusinnkjøp. Anbefaling-blodkoagulasjonsfaktorer.pdf [Internett]. [sitert 1. desember 2025]. Tilgjengelig på: <https://www.sykehusinnkjop.no/4a34f1/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/blodkoagulasjonsfaktorer/anbefaling-blodkoagulasjonsfaktorer.pdf>
6. Folkehelseinstituttet [Internett]. 2021 [sitert 1. desember 2025]. Rapport om kosthold og kroppsvekt i Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020. Tilgjengelig på: <https://www.fhi.no/publ/2021/resultater-fra-den-nasjonale-folkehelseundersokelsen-2020/>
7. Nordic hemophilia council. NHC Hemophilia Guidelines 2024.docx [Internett]. [sitert 25. august 2025]. Tilgjengelig på: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fguidelines.nordhemophilia.org%2Fhemophilia%2FNHC%2520Hemophilia%2520Guidelines%25202024.docx&wdOrigin=BROWS ELINK>
8. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, mfl. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. august 2020;26 Suppl 6:1–158.

Appendiks 1: Baseline characteristics – BASIS and OLE study

	Noninhibitor with on-demand treatment at OP (n = 29)	Noninhibitor with prophylaxis at OP (n = 58)	Overall (N = 87)
Age, ^a years, n (%)			
< 18	1 (3.4)	13 (22.4)	14 (16.1)
18-44	24 (82.8)	30 (51.7)	54 (62.1)
45-64	4 (13.8)	14 (24.1)	18 (20.7)
65-74	0	1 (1.7)	1 (1.1)
≥ 75	0	0	0
Median (min, max)	28.0 (17.0, 58.0)	29.0 (13.0, 66.0)	29.0 (13.0, 66.0)
Gender, ^b n (%)			
Male	29 (100.0)	58 (100.0)	87 (100.0)
Race, ^c n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	20 (69.0)	22 (37.9)	42 (48.3)
Black or African American	0	1 (1.7)	1 (1.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Not reported	0	1 (1.7)	1 (1.1)
White	9 (31.0)	34 (58.6)	43 (49.4)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (10.3)	9 (15.5)	12 (13.8)
Not Hispanic or Latino	26 (89.7)	49 (84.5)	75 (86.2)
Baseline eGFR ^d (mL/min/1.73 m ²), n (%)			
≥ 90	27 (93.1)	41 (70.7)	68 (78.2)
≥ 60 to < 90	2 (6.9)	12 (20.7)	14 (16.1)
≥ 30 to < 60	0	0	0
< 30	0	0	0
Missing	0	5 (8.6)	5 (5.7)
Height, cm, ^e mean (SD)	171.0 (7.99)	172.2 (6.83)	171.8 (7.22)
Weight, kg, ^e mean (SD)	67.6 (14.82)	72.3 (16.11)	70.7 (15.76)
Body mass index, (kg/m ²) mean (SD)	23.0 (4.45)	24.3 (4.86)	23.9 (4.74)
Hemophilia type, n (%)			
Hemophilia A	22 (75.9)	45 (77.6)	67 (77.0)
Hemophilia B	7 (24.1)	13 (22.4)	20 (23.0)
FVIII inhibitor at baseline, n (%)			
Participants with hemophilia A	22 (100.0)	45 (100.0)	67 (100.0)
Positive	0	0	0
Negative	22 (100.0)	45 (100.0)	67 (100.0)
FIX inhibitor at baseline, n (%)			
Participants with hemophilia B	7 (100.0)	13 (100.0)	20 (100.0)
Positive	0	0	0

Negative	7 (100.0)	13 (100.0)	20 (100.0)
ISTH disease severity, n (%)			
Mild	0	0	0
Moderate	0	0	0
Severe	29 (100.0)	58 (100.0)	87 (100.0)
Target joints at baseline, n (%)			
0	0	28 (48.3)	28 (32.2)
1	6 (20.7)	12 (20.7)	18 (20.7)
2	12 (41.4)	10 (17.2)	22 (25.3)
≥ 3	11 (37.9)	8 (13.8)	19 (21.8)

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Kommentar til DMP sin metodevurderingsrapport, saksnummer - ID2024_043, marstacimab (Hypavzi) – Lysaker. Dato: 28.01.2026

DMP sin metodevurderingsrapport for marstacimab er dessverre uklar, misvisende og er nok et tilfelle av «særnorske» vurderinger. Med samme data som utgangspunkt trekker DMP konklusjoner som ingen andre nordiske land har kommet frem til. Dette vil gjøre det utfordrende å kunne tilby behandlingen til pasienter som kan ha nytte av marstacimab i Norge. Pfizer oppfordrer Beslutningsforum til å legge vekt på følgende:

1) Metodevurderingsrapporten burde tydeliggjort hvilke pasienter som kan ha nytte av marstacimab i Norge, og tydelig skille mellom effekt i subpopulasjonen som ikke har tilfredsstillende effekt av dagens faktorprofylakse vs. generell populasjon

DMP bekrefter relevant pasientpopulasjon i epost datert 06.10.2025: «DMP ser at Pfizer i innsendt dokumentasjon foreslår å avgrense bruk av marstacimab til en subgruppe av pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av dagens faktorprofylakse (f.eks. pga. problemer med venøs tilgang). DMP vurderer at dette er i samsvar med forventet plassering av marstacimab i norsk klinisk praksis, og legger dette til grunn i metodevurderingen.»

I DMP sin rapport er det imidlertid ikke et klart skille mellom vurderingen av effekt i den generelle hemofilipopulasjonen og vurderingen av effekt hos pasienter med suboptimal effekt av faktorprofylakse. Dette burde vært tydeliggjort i DMP sin rapport.

For relevant subpopulasjon er BASIS studien, som helhet, mer relevant enn subgruppen med lav ABR i observasjonsfasen, som DMP trekker frem i sin vurdering. I BASIS-studien viste marstacimab en statistisk signifikant bedring i ABR for behandlede blødninger sammenlignet med faktorprofylakse.

For å ytterligere understøtte hvordan marstacimab kan virke i relevant subpopulasjon sendte Pfizer inn, som en del av vår dokumentasjonspakke, subgruppedata fra BASIS studien for pasientene som hadde lav behandlingsetterlevelse eller utilstrekkelig dosering i observasjonsfasen. I denne subgruppen opplevde 15 pasienter en markant reduksjon i ABR med marstacimab: fra ABR på 21 i observasjonsfasen til ABR på 6 etter behandling med marstacimab. Dette tyder på at marstacimab har potensial til å redusere blødninger hos pasienter med suboptimal etterlevelse eller doseringsproblemer.

Marstacimab vil altså være et alternativ for pasientene som ikke oppnår tilfredsstillende effekt med standardbehandling, pga. dårlig venetilgang etc. Det må da legges til grunn at legen vurderer det som sannsynlig at man med marstacimab kan oppnå bedre effekt, ikke dårligere som er DMP sin vurdering for den generelle populasjonen. Dette er pasienter som kan ha en særskilt nytte av at marstacimab er subkutan behandling, med flat dosering, som gis en gang i uken.

Dette underbygges også av uttalelser fra fageksperter, som er gjengitt i DMP's rapport: «For voksne pasienter med vanskelig venetilgang, kan subkutan behandling med marstacimab bidra til økt behandlingsetterlevelse og forbedret livskvalitet.»

Forutsetningen for bruk av marstacimab i Norge er altså at pasientene ikke har tilfredsstillende effekt av dagens faktorprofylakse (f.eks. pga. problemer med venøs tilgang). Dette burde vært tydeliggjort, samtidig burde det vært et tydelig skille mellom forventet effekt av marstacimab hos denne subgruppen vs. generell hemofilipopulasjon.

2) Formuleringene mht. antatt effekt i den generelle hemofili-populasjonen i Norge er misvisende

DMP skriver: «...marstacimab gir dårligere blødningskontroll sammenlignet med dagens individtilpassede faktorprofylakse, ...»

Denne påstanden er det ingen faglige holdepunkter for. I BASIS-studien viste marstacimab en statistisk signifikant bedring i ABR for behandlede blødninger sammenlignet med faktorprofylakse. Pasientene som ble inkludert i studien hadde dårligere blødningskontroll enn det som vil være gjeldende i Norge. Det er derfor usikkerhet mht. overførbarheten av resultatene til norsk klinisk praksis. Det er imidlertid ikke holdepunkter for å konkludere med at marstacimab vil ha dårligere effekt enn faktorprofylakse i norsk pasientpopulasjon.

DMP begrunner også sin påstand med at ABR for leddblødninger på 4,13 ved behandling med marstacimab er for høy, uten å vurdere endringen fra observasjonsfasen. ABR for leddblødninger gikk fra 5,7 med faktorprofylakse til 4,13 etter 12 mnd. med marstacimab og videre ned til 1,9 i langtidsstudien. Å vurdere marstacimab sin effekt på leddblødninger uten å se på endringene fra standardbehandling, gir et skjevt bilde av behandlingens reelle effekt, da dataene viser at marstacimab gir en kontinuerlig reduksjon i leddblødninger hos denne populasjonen.

Det er riktig at hemofilipasientene i Norge er svært godt behandlet, men det er ikke riktig å hevde at marstacimab vil ha dårligere effekt enn faktorprofylakse. **Ingen andre nordiske land, med tilsvarende pasientpopulasjon, har kommet til denne konklusjonen.**

Innspill fra ledende nordiske klinikere underbygger at resultatene er gode og at marstacimab kan være en effektiv behandling for pasienter med hemofili A og B i de nordiske landene (ref. referat fra advisory board, 6. mai 2025).

Pfizer mener derfor at den generelle vurderingen mht. effekt av marstacimab burde vært endret fra: «...marstacimab gir dårligere blødningskontroll sammenlignet med dagens individtilpassede faktorprofylakse,...», til noe som er i tråd med det DMP selv også skriver: «Overførbarehet av resultater fra studien til norsk klinisk praksis er usikker.»

3) Formuleringene mht. at prisnivået for marstacimab må være lavere enn pris for faktorprofylakse gir ingen mening i lys av relevant pasientpopulasjon, og burde vært endret

DMP skriver: «Siden marstacimab gir dårligere blødningskontroll sammenlignet med dagens individtilpassede faktorprofylakse, vurderer DMP at kostnaden for marstacimab må være lavere enn kostnaden for faktorprofylakse for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.»

Det er sentralt for metodevurderingsrapportens relevans som beslutningsgrunnlag at det tydelig skilles mellom «standard populasjon» og «relevant populasjon»:

- «Standard populasjon» - behandles med faktorprodukter – overførbareheten av BASIS-studien usikker - pris for marstacimab mindre relevant – ikke aktuell populasjon for marstacimab
- «Relevant populasjon» – suboptimalt behandlet med faktorprodukter – det må legges til grunn at marstacimab kan hjelpe disse få pasientene med å oppnå bedret sykdomskontroll – altså bedre effekt enn for faktorproduktene - marstacimab pris relevant - ikke grunnlag for å hevde at pris må være lavere enn for faktorproduktene

Forutsetningen for bruk av marstacimab i Norge er altså at pasientene ikke har tilfredsstillende effekt av dagens faktorprofylakse derfor er formuleringene mht. at pris for marstacimab må være lavere enn pris for faktorbehandling ikke relevante og burde ikke være førende beslutningen.

Oppsummering – DMP sin rapport er uklar og misvisende på en rekke sentrale punkter

For at DMP sin rapport skal kunne tjene som et relevant beslutningsgrunnlag i den videre prosessen i Nye metoder og Beslutningsforum, bør presiseringene i de ovennevnte 3 punktene legges til grunn. Danmark har allerede anbefalt og vil innføre marstacimab til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av standardbehandling*. Pfizer mener at Beslutningsforum bør vurdere å benytte vurderingene som gjort av danske myndigheter. En slik tilnærming vil kunne sikre flere og bedre behandlingsalternativer for pasienter med utilstrekkelig respons eller særskilte utfordringer.

Kriterier for bruk av marstacimab kan sikre at de relevante pasientene vil kunne vurderes for behandling med marstacimab.

Med vennlig hilsen

Oddvar Solli, Helseøkonomi, Pfizer AS

Lill Lena Nyberg, Medisinsk rådgiver, Pfizer AS

* Oppsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til hæmofili A-vers. 1.2

Oppsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til hæmofili B-vers. 1.2