

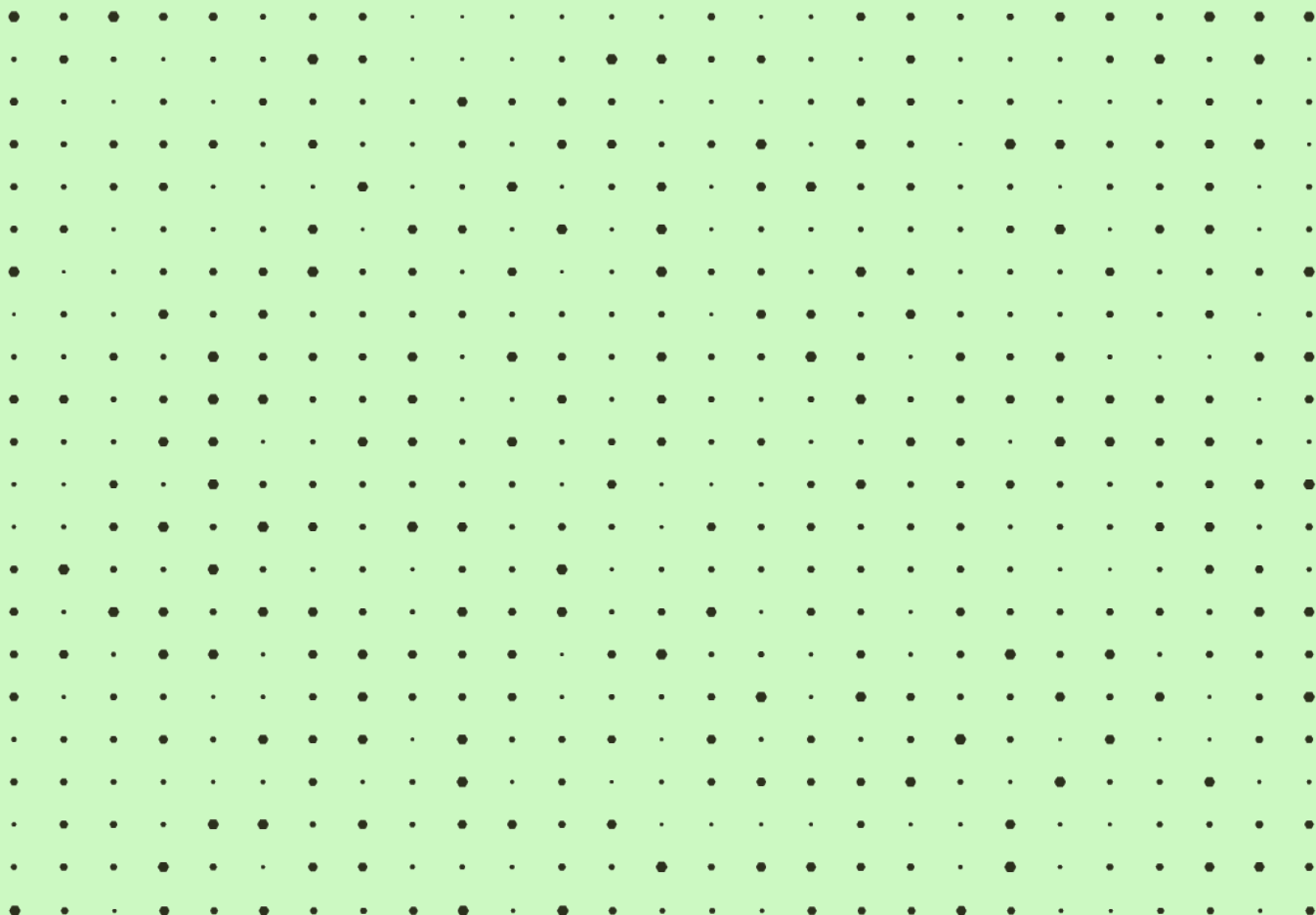
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Etranakogendezaparvovek (Hemgenix)

til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B
(medfødt faktor IX-mangel) hos voksne pasienter uten
faktor IX-hemmere i historikken

ID2022_075

23.04.2025 – oppdatert okt. 2025



Forord

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

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

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.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets

ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Hemgenix (etranakogendezaparvovek). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at etranakogendezaparvovek har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av CSL Behring.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_075 Bestillerforum for nye metoder ber om at leverandøren oversender kostnadseffektivitetsanalysen til Statens legemiddelverk. Statens legemiddelverk gjennomfører en metodevurdering av etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne pasienter uten faktor IX-hemmere i historikken. Statens legemiddelverk kommer tilbake til Bestillerforum med informasjon om hvilken tilnærming som blir hensiktsmessig. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	CSL Behring
Preparat	Hemgenix
Virkestoff	Etranakogendezaparvovek (ED)
ATC-kode	B02BD16
Aktuell indikasjon	Hemgenix er indisert til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne pasienter uten faktor IX-hemmere i historikken.
Virkningsmekanisme	Etranakogendezaparvovek er et genterapeutisk legemiddel som leverer en DNA-sekvens som koder for human faktor IX (FIX) i leverceller (hepatocytter). Målet er å behandle den underliggende årsaken til hemofili B ved å erstatte den manglende koagulasjonsfaktoren FIX, som er nødvendig for å effektivt stanse blødninger (hemostase).
Dosering	Anbefalt dose av Hemgenix er en enkeltdose på 2×10^{13} gc (genomkopier)/kg kroppsvekt, som tilsvarer 2 ml/kg kroppsvekt, administrert som en enkelt intravenøs infusjon.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☒

Kommentar	CSL har levert en kostnad-per-QALY analyse. DMP har ikke vurdert denne da vi mener at det ikke er grunnlag for å anta at behandling med genterapien ED vil gi bedre blødningskontroll enn dagens standardbehandling. DMP presenterer derfor en kostnadssammenligning, inkludert en terskelanalyse, for ED og individuelt tilpasset fullskala profylakse med rekombinant faktor IX.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Alvorlig og moderat alvorlig hemofili B	
Om sykdommen	Hemofili B er en sjelden, medfødt blødersykdom hvor pasientene mangler adekvat aktivitet av koagulasjonsfaktor IX (FIX). Alvorlig og moderat hemofili B er definert ved en FIX aktivitet henholdsvis $\leq 1\%$ og $\leq 5\%$ av normalen.
Pasientgrunnlag i Norge	Omtrent 85 norske pasienter har moderat til alvorlig hemofili B. Det anslås at 5–10 pasienter vil være aktuelle for behandling med ED i løpet av det første året, og deretter én til to nye pasienter årlig i løpet av de neste fire årene.
Behandling i norsk klinisk praksis	Individuelt tilpasset fullskala profylakse med FIX. Livskvalitet og blødningskontroll er svært god med dagens profylakse.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (FIX aktivitet $\leq 2\%$) uten tidligere påviste antistoffer mot faktor IX (dvs. uten tidligere faktor IX hemmer i historikken)
Intervensjon	Etranakogendezaparvovek (ED)
Komparator	Individuell behandling med fullskala profylakse med faktor IX
Utfall	Blødningskontroll, sikkerhet, årskostnader ved legemiddelbehandling, effektvarighet genterapi.
Hovedkilde til effektdata	HOPE-B studien (fase III, åpen, enarmet, enkelt dose, multisenter studie) og støttstudien CT-AMT-061-01 (fase IIB åpen, enarmet, enkelt dose, multisenter studie).

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Målet med dagens standard behandling av moderat og alvorlig hemofili B i Norge er å forebygge blødninger og opprettholde god ledd- og muskelhelse. Dette oppnås gjennom individtilpasset fullskala profylaktisk behandling med regelmessige infusjoner med rekombinant faktor IX (FIX). De fleste pasientene mottar FIX med forlenget halveringstid (EHL). Behandlingen er livslang. Medisinske fagekspert beskriver dagens hemofili B pasienter som blant de best behandlede i verden med en årlig blødningsrate rundt én i året (median).

Behandling med ED retter seg mot den underliggende årsaken til hemofili B og vurderes av DMP å ha klinisk relevant effekt på blødninger, faktoraktivitetsnivå og behovet for FIX substitusjonsbehandling. Effekten av ED ble undersøkt i hovedstudien HOPE-B. Etter 48 måneder hadde $\geq 90\%$ av pasientene fremdeles nytte av behandlingen og hadde ikke gjenopptatt profylakse med FIX. Median FIX-aktivitet var på dette tidspunktet 37,4 % (n=47). Gjennomsnittlig justert årlig blødningsrate (ABR) var [redacted] i perioden 7-48 måneder (N=54). Den gunstige kliniske effekten av behandlingen vurderes som overførbar til norske pasienter.

DMP vurderer at det ikke finnes grunnlag for å anta at behandling med ED vil gi bedre blødningskontroll og livskvalitet enn dagens standardbehandling. DMP vurderer likevel at behandling med ED er et godt behandlingsalternativ, hvor målet vil være å erstatte jevnlige infusjoner med FIX. For den enkelte pasient kan det å unngå disse jevnlige infusjonene ha en verdi, men nytten av dette må veies opp mot eventuelle bivirkninger og forsiktighetsregler som må tas hensyn til i perioden etter administrasjon av ED. Blant annet er det anbefalt å avstå fra alkohol en periode etter behandling, en del pasienter må stå på langvarig behandling med kortikosteroider, og risikoen for uønskede medisinske hendelser som tromboembolisme og malignitet er ikke kjent. Foreløpig vet man også lite om hvor lenge man kan unngå jevnlige FIX-infusjoner, dvs. hvor lenge effekten av ED varer, men DMP mener at det er god grunn til å anta at nytten av ED generelt vil være langvarig (flere år).

I pivotalstudien var det 3 av 54 pasienter som hadde manglende effekt av ED: én pasient med høye antistoffer mot den virale vektoren, én pasient som ikke fikk full dose ED på grunn av en infusjonsreaksjon, og én pasient som opplevde tilbakefall av blødningsfenotypen og returnerte til profylakse ved 30 måneder. I tillegg var det én pasient som døde (alder 75 år ved screening) og én pasient som gjennomgikk levertransplantasjon, og som dermed fikk kortvarig nytte av ED. Basert på innspill fra medisinske fagekspert, mener DMP at det er grunn til å anta at pasienter med høye nivåer av antistoff mot virusvektoren, eldre pasienter og pasienter med dårlig leverfunksjon/kandidater for levertransplantasjon ikke vil motta behandling med ED i Norge. DMP vurderer derfor at nytten av ED kan være bedre i norsk klinisk praksis enn det som ble vist i studiepopulasjonen.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for engangsbehandling med ED er om lag 34,4 millioner NOK per pasient, basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig årlig totalkostnad for behandling med EHL (eftrenonakog alfa, dagens standardbehandling) er om lag 3,9 millioner NOK (maksimal AUP uten mva). Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser for EHL, som er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Behandling med ED vil være kostnadseffektiv dersom legemiddelkostnaden for ED

(engangskostnaden dividert på antall år effekten varer) ikke er høyere enn den årlige legemiddelkostnaden for EHL.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Unge menn med hemofili i dag har fått god behandling hele livet og lever gode liv med normal forventet livskvalitet og levealder. DMP har ikke validert innsendte kostnad per QALY-analyse fra CSL Behring, og har derfor ikke beregnet alvorlighetsgraden for den aktuelle tilstanden.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk ED til behandling av hemofili B vil være om lag 285 millioner NOK i det første budsjettåret. Det er lagt til grunn at 8 pasienter vil behandles med ED i det første budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriiser for komparator og beregningene illustrerer derfor ikke faktisk kostnadsforhold mellom intervensjon og komparator. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen og når pasientene starter på fullskala FIX profylakse igjen.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Usikkerhet i denne saken handler først og fremst om hvor lenge effekten av ED vil vare.

DMP vurderer at effekten av ED på gruppenivå trolig vil være langvarig. Oppfølgingsdata er begrenset til 48 og 60 måneder fra henholdsvis pivotalstudien og støttstudien, og det er ukjent hvilke faktorer som påvirker langtidseffekten. Oppfølgingstiden anses som relativt kort, da DMP vurderer at pasientene kan ha nytte av behandlingen i en betydelig lengre periode. Det er imidlertid foreløpig ikke mulig å tallfeste eller forutsi effektvarigheten av ED mer presist.

I kostnadssammenligningen er effektvarigheten av ED på gruppenivå vurdert som usikker, mens effekt og kostnader ved dagens behandling er kjent. Forutsatt at ED har en langvarig effekt, kan innføringen av ED potensielt medføre en kostnadsbesparelse sammenlignet med dagens standardbehandling. Dersom det imidlertid viser seg at den faktiske effektvarigheten er kortere enn antatt for den gjennomsnittlige norske pasienten, vil dette kunne føre til en betydelig økning i behandlingskostnader. En overvurdering av EDs effektvarighet innebærer en risiko for at behandlingen blir dyrere enn dagens profylaktiske alternativ. Samtidig foreligger det ikke dokumentasjon som viser at ED kan gi bedre blødningskontroll eller økt livskvalitet hos den norske pasientpopulasjonen.

Oppdatering okt. 2025 er en oppdatering av priser, samt en korrigering av en graf (Figur 6) og budsjettkonsekvensanalysen (Tabell 17).

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	8
LISTE OVER TABELLER.....	10
LISTE OVER FIGURER	11
LOGG.....	12
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	16
1.1 Oversikt over oppdraget.....	16
1.1.1 Intervensjon.....	16
1.1.2 Oppdragsramme.....	16
1.1.3 Endring av oppdragsrammen	17
1.2 Hemofili B.....	17
1.3 Behandling av hemofili B i norsk klinisk praksis	18
1.4 Alvorlighetsgrad og prognosetap	19
1.5 Forventet plassering av etranakogendezaprovok i behandlingsalgoritmen	19
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	21
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	21
2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt.....	25
3 PICO	27

3.1	Pasientpopulasjon	27
3.1.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	27
3.1.2	Norsk klinisk praksis	28
3.1.3	DMPs vurdering.....	29
3.2	Intervensjon	30
3.2.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	30
3.2.2	Norsk klinisk praksis	30
3.2.3	DMPs vurdering.....	31
3.3	Komparator	31
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	31
3.3.2	Norsk klinisk praksis	33
3.3.3	DMPs vurdering.....	34
3.4	Kliniske utfallsmål	35
3.4.1	Effekt	35
3.4.2	Uønskede medisinske hendelser	44
3.4.3	Effektvarighet genterapi og re-start med profylaktisk faktorerstatning	47
4	ØKONOMISK ANALYSE	50
4.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator.....	50
4.2	Kostnadssammenligning/ terskelanalyse.....	51
4.2.1	Forutsetninger i kostnadssammenligning/ terskelanalyse.....	51
4.2.2	Analyseresultater	52
4.3	Usikkerhet i analysen	53
5	BUDSJETTBREGNINGER	53
5.1	Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Hemgenix ved moderat til alvorlig hemofili B.....	53
5.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	54
5.3	Budsjettkonsekvenser	54
5.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	55
	REFERANSER	56
	APPENDIKS 1: KOMPARATORSTUDIEN B-LONG	58
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	61

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.....	16
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	17
Tabell 3. Oversikt over studier relevante for metodevurderingen.....	21
Tabell 4 Spesifikke forpliktelser MT-innehaver har til å fullføre tiltak etter autorisasjon for den betingede markedsføringstillatelsen av ED, som beskrevet av EMA (1).....	24
Tabell 5 Pasientkarakteristika ved baseline for HOPE-B, FAS-populasjonen (1,9)	27
Tabell 6 Pasientkarakteristika ved baseline for CT-AMT-061-01 (10).....	28
Tabell 7 Baseline blødningsrater og FIX-forbruk for HOPE-B (1).	32
Tabell 8. Andel pasienter med FIX < 5 IU/dl (ett-trinns aktivert partiell tromboplastinid basert analyse, OSA) og andel pasienter som har restartet profylakse med FIX i HOPE-B STUDIEN, ITT populasjon N=54 behandlet med ED (1,9).	36
Tabell 9 Ukontaminert ² faktor IX-aktivitet (%) ved 6, 12, 18, 24 og 36 måneder målt med ett-trinns (aPPT-basert) analyse (OSA) (9,15).....	38
Tabell 10 Behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser (TEAEs) rapportert hos >5% av studiedeltakerne i HOPE-B ved 48 måneder.....	44
Tabell 11. Relevante legemiddelkostnader. Priser med maksimal AUP uten mva per 17.06.2024.....	50
Tabell 12. Oversikt over forutsetninger som ligger til grunn i DMPs kostnadssammenligning/terskelanalyse.	51
Tabell 13. Legemiddelkostnad per type behandling (estimat). Priser med maksimal AUP uten mva. per 17.06.2024.	52
Tabell 14. Antall kjente norske pasienter med hemofili B per 2024. Kilde OUS, Senter for sjeldne diagnoser	53
Tabell 15. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	54
Tabell 16. Legemiddelutgifter per pasient for Hemgenix og Alprolix. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	54
Tabell 17. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Hemgenix til behandling av aktuelle pasienter med moderat til alvorlig hemofili B (NOK, maksimal AUP inkludert mva., udiskonterte tall).....	55

Liste over figurer

Figur 1 Studiedesign i HOPE-B.....	22
Figur 2 Faktoraktivitets målinger (ukontaminerte, OSA) over tid for hver studiedeltaker i HOPE-B. Data er tilgjengelig for pasientene i løpet av den perioden de har deltatt i studien. Dette inkluderer pasienten som har gått bort, pasienten som fikk en deldose, pasienten med høy nAbs-titer, pasienter som har gjenopptatt profylakse, og pasienten som gjennomgikk levertransplantasjon. Rød linje er gjennomsnittlig FIX-aktivitetsnivå over tid (9).	39
Figur 3 Kaplan-Meier estimer for (ukontaminerte målinger) for HOPE-B med faktoraktivitetsnivå $\leq 5\%$ (OSA) som hendelse i løpet av 48 måneder. To studiedeltakere med manglende behandlingsrespons fra start fra HOPE-B er ekskludert fra denne analysen (9).	39
Figur 4 Kaplan-Meier kurve med estimer for restart på faktor IX profylakse for HOPE-B. To studiedeltakere med manglende behandlingsrespons fra start fra HOPE-B er ekskludert fra denne analysen (9).	40
Figur 5 Virkningsmekanismen til etranakogenedezaparvovek (kilde: innsendt dokumentasjon).....	47
Figur 6. Legemiddelkostnader over tid for engangsbehandling med ED versus livslang behandling med EHL, her EA (eftrenonakog alfa). Legemiddelkostnader for EHL vises som kumulative kostnader over tid og er diskontert, menskostnaden for ED inntreffer en gang i første året. Legemiddelpriser med maksimal AUP uten mva.	52

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for <legemiddelet/indikasjonsutvidelsen>	20-02-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-06-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	25-03-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	17-06-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	15-04-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-06-2024
Rapport ferdigstilt	23-04-2025
Total tid hos DMP ¹	394 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	211 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	183 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	84 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	21 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

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

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

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Ragnhild Måseide	Helse Sør-Øst Oslo Universitetssykehus (OUS)
Heidi Glosli	Helse Sør-Øst Oslo Universitetssykehus (OUS)
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP 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	Saksutreder	Seniorrådgiver
Angeliki Louiza Politi	Saksutreder	Seniorrådgiver
Reidun Husteli	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ane Funderud	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
AAV5	Adenoassosiert virus serotype 5
ABR	Årlig blødningsrate
AjBR	Årlig blødningsrate for leddblødninger
AjBR	Årlig blødningsrate i ledd
ALAT	Alaninaminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
AsBR	Årlig spontan blødningsrate
AsBR	Årlig spontan blødningsrate
AtBR	Årlig blødningsrate grunnet traume
AUP	Apotekenes utsalgpris
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EA	Eftrenonakog alfa
ED	Etranakogendezaparvovek
EHL	Forlenget halveringstid
EMA	Det Europeiske Legemiddelbyrået
EQ-5D	EuroQol 5-Dimension
FIX	Koagulasjonsfaktor IX
gc	Genomkopier
Haem-A-QOL	Haemophilia-Specific Quality of Life Questionnaire for Adults
HAL	Haemophilia Activities List
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IRR	Infusjonsrelatert reaksjon
IU	Internasjonale enheter

MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
PROBE	Patient-Reported Outcomes, Burdens, and Experiences
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SHL	Standard halveringsstid
TRAE	Behandlingsrelaterte uønskede hendelser
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Hemophilia

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at etranakogendezaparvovek (ED) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av CSL Behring.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Etranakogendezaparvovek (Hemgenix) (1)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Etranakogendezaparvovek (ED) er indisert til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX mangel) hos voksne pasienter uten faktor IX-hemmere i historikken.
Andre godkjente indikasjoner	Ingen
Virkningsmekanisme	ED er et genterapeutisk legemiddel som består av en viral vektor med en leverspesifikk promotor som leverer en såkalt PADUA-variant av faktor IX genet (hFIXco-Padua) til levercellene. Den virale vektoren er en rekombinant, ikke-repliserende virusvektor av typen adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5). Behandlingen gjør at leveren kan produsere faktor IX-proteinet, og faktoraktiviteten øker. På denne måten behandles sykdommens underliggende årsak direkte.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose av ED er en enkeltdose på 2×10^{13} genomkopier (gc)/kg kroppsvekt, som tilsvarer 2 ml konsentrat/kg kroppsvekt, administrert som en intravenøs infusjon etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml. Før administrering av ED skal det utføres testing av leverfunksjon og nivå av nøytraliserende AAV5-antistoffer. ED kan kun administreres en gang.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt legemiddel og fikk betinget markedsføringstillatelse 01.11.2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2022_075: Bestillerforum for nye metoder ber om at leverandøren oversender kostnadseffektivitetsanalysen til Statens legemiddelverk. Statens legemiddelverk gjennomfører en metodevurdering av etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne pasienter uten faktor IX-hemmere i historikken. Statens legemiddelverk kommer tilbake til Bestillerforum med informasjon om hvilken tilnærming som blir hensiktsmessig. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Analysetype	Kostnad-per-QALY analyse, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B uten tidligere påviste antistoffer mot faktor IX (dvs. uten tidligere faktor IX hemmer i historikken)	3.1
Intervensjon	Etranakogendezaparvovec	3.2
Komparator	Individuelt tilpasset fullskala profylakse med faktor IX	3.3
Utfallsmål	Blødningskontroll, sikkerhet, årskostnader ved legemiddelbehandling, effektvarighet genterapi.	3.4

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

CSL Behring har i henhold til bestillingen levert dokumentasjon til en kostnad per QALY-analyse. Bestillingen åpner også for at DMP kan vurdere hva som er hensiktsmessig tilnærming for metodevurderingen.

DMP vurderer at det ikke er grunnlag for å anta at behandling med genterapien ED vil gi bedre blødningskontroll enn komparator, det vil si dagens standardbehandling med individuelt tilpasset fullskala profylakse med FIX (se Kapittel 3.4). DMP presenterer i stedet en kostnadssammenligning/terskelanalyse for ED og fullskala profylakse med FIX, basert på varierende effektvarighet av ED.

1.2 Hemofili B

Hemofili B er en sjelden, medfødt og livslang blødersykdom hvor pasientene mangler adekvat aktivitet av koagulasjonsfaktor IX (FIX). FIX er sammen med en rekke andre faktorer nødvendig for normal blodkoagulasjon. Hemofili B arves via kjønnsbundet recessiv arv, hvilket betyr at bare gutter blir syke. Kvinner kan være bærere av genet og overføre sykdommen uten å ha alvorlige symptomer selv. I sjeldne tilfeller kan hemofili også oppstå som en ny mutasjon (2).

Den kliniske alvorligheten av hemofili er tett korrelert med mengden blodfaktor. Ved alvorlig hemofili har pasienten en faktoraktivitet tilsvarende ≤ 1 % av normalen og ved moderat hemofili er aktiviteten 1 % - ≤ 5 %.

% (3, 4). For mild hemofili er faktoraktiviteten nå satt mellom 5 % - 40 %, men i eldre kilder kan den øvre grensen være satt noe lavere (3). Ved definering av alvorlighetsgrad i klinisk praksis vil man se på sykdomsbilde med blødninger (fenotypen) i tillegg til faktoraktivitet.

Alvorlig hemofili oppdages gjerne i spedbarnsalderen. Spontane blødninger, som gjerne viser seg som uforklarlige og store blåmerker i huden kan oppstå. Når barnet begynner å krabbe og reise seg, kan blødninger også oppstå i ledd og muskulatur. Mest utsatt for leddblødninger er vekt bærende ledd som ankler, knær og albuer, men alle kroppens ledd kan rammes. Ved gjentatte blødninger kan det oppstå permanente leddskader. Symptomer på denne typen blødninger viser seg ved nedsatt bevegelighet, økende smerter og etter hvert hevelse og varmetvikling (2). Ved moderat hemofili viser symptomene seg i småbarnsalder med mye blåmerker og blødninger i forbindelse med skader eller belastninger. Blødningstendensen er lavere enn ved alvorlig grad, men spontane blødninger kan forekomme. Det skal større påkjenninger til for å utløse blødningene, men dersom hemofilien er ubehandlet slipper de færreste pasientene unna leddblødninger, spesielt i knær og ankler. Mild hemofili oppdages ofte senere i livet, noen ganger ikke før i ungdomsårene eller voksen alder. Det blir vanligvis identifisert når en person opplever uvanlig blødning etter kirurgi, tannbehandling eller betydelige skader (2,3)

Per 2024 viser tall fra Sjeldenregisteret at 113 personer lever med hemofili B i Norge. Av disse har 29 % alvorlig hemofili B, 46 % har moderat hemofili B, og 25 % har mild hemofili B. Det antas at det er mørketall for de med mild hemofili i Norge.

1.3 Behandling av hemofili B i norsk klinisk praksis

Det overordnede målet med dagens behandling i Norge og Norden er å forhindre blødninger og leddsykdommer, spesielt alvorlige blødninger som leddblødninger, intrakranielle, muskulære og intra-abdominale blødninger. Man behandler hemofili B ved å gi pasientene fullskala profylaktisk behandling med koagulasjonsfaktor IX for å sikre et stabilt hemostatisk nivå, og i tillegg behandle akutte blødninger (on-demand-treatment). Oppstart med primærprofylakse er anbefalt for pasienter med alvorlig hemofili rundt 1 års alder eller tidligere (før blødninger oppstår), og for individer med moderat hemofili med et faktornivå på 1-2 %. Profylaktisk behandling vil være livslang (3).

Voksne pasienter med moderat til alvorlig hemofili behandles i dag i hovedsak profylaktisk med rekombinante faktorprodukter, som enten har forlenget (EHL) eller standard halveringstid (SHL). Ved bytte fra SHL (standard halveringstid) til EHL kan pasientene stå på samme dose, men doseres litt sjeldnere. Behandling med SHL og EHL gis som intravenøse injeksjoner/infusjoner over flere minutter. EHL med eftrenonakog alfa (rangert først blant EHL i gjeldende anbud) gis hver 7-14 dag, med en administrasjonshyppighet og dosering tilpasset hver enkelt pasient. Profylaktisk behandling administreres i hovedsak hjemme av pasienten selv eller av pårørende med oppfølging av klinikk en til to ganger i året.

Den profylaktiske behandlingen er individtilpasset. Ifølge medisinsk fagekspert står de fleste norske pasientene på EHL, med individuell dosetilpasning basert på farmakokinetiske målinger. Behandling er ikke utelukkende avhengig av faktoraktivitetsnivå. Dose og hyppighet av profylaktisk FIX behandling blir også tilpasset klinisk fenotype som er basert på blødningsrate og livsstil. Ved oppstart av behandling måles maksimal (peak) konsentrasjon av FIX og bunnkonsentrasjon (trough) i blodet. Hvor ofte pasienten må administrere FIX tilpasses basert på pasientens individuelle nivå av fysisk aktivitet og peak-behov. Doseringen justeres i henhold til bunnkonsentrasjons (trough) målingene og eventuelt blødningsmønster (3). Tidligere har behandlingsmålet vært en trough-verdi på ≥ 1 %, men World Federation of hemophilia

anbefaler nå et trough-nivå på $> 3\text{--}5\%$ eller høyere fordi man har erfart at pasientene fremdeles har en risiko for blødning ved aktivitet rundt 1% (4). Den laveste trough-verdien som kan forhindre leddblødninger og etterfølgende leddsykdom er ikke kjent, og kan variere fra pasient til pasient. Blødninger som oppstår spontant eller ved traume behandles effektivt med substitusjonsbehandling med faktorkonsentrat, hvor dose og optimal faktoraktivitetsnivå er avhengig av blødningsalvorligheten (3).

Utvikling av antistoffer mot FIX er en alvorlig komplikasjon som kan oppstå som følge av substitusjonsbehandling med faktorkonsentrat. Disse binder seg til koagulasjonsfaktoren og kan nøytralisere den hemostatiske effekten. Inhibitorer utvikles hos $< 5\%$ pasienter med hemofili B. For pasienter med inhibitorer finnes det behandlingsalternativ som inkluderer rekombinant faktor VII (rFVIIa), immunmodulerende behandling, bruk av bypass agenter og immuntoleransebehandling (3).

Det foreligger anbudskonkurranser på blodkoagulasjonsfaktorer (LIS avtale 2212)(5).

1.4 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Ifølge medisinske fageksperter er pasienter med hemofili i Norden blant de best behandlede i dag. Pasienter som mottar moderne behandling med rekombinante faktorerstatninger fra tidlig alder antas å ha nær normal leddhelse, livskvalitet, og leveutsikter tilsvarende normalbefolkningen. Med kunnskaper om sykdommen og et godt tilrettelagt behandlingstilbud, kan man leve et tilnærmet normalt liv.

DMP har ikke validert den innsendte kostnad-per-QALY-analysen fra CSL Behring, og har derfor ikke beregnet alvorlighetsgraden for den aktuelle tilstanden.

1.5 Forventet plassering av etranakogendezaparvovek i behandlingsalgoritmen

Behandling med ED er rettet mot den underliggende årsaken til sykdomstilstanden. Det finnes per i dag ikke andre genterapier for hemofili B. Norske medisinske fageksperter ønsker å kunne tilby genterapi som en behandling for utvalgte pasienter med hemofili B, men vurderer at dette ikke er egnet for alle. Genterapien anses som et behandlingsalternativ for enkelte pasienter, noe som beskrives nærmere i Kapittel 3.1.

Dersom ED innføres som behandling for alvorlig og moderat alvorlig hemofili B i Norge, er hensikten at behandlingen skal erstatte eller redusere behovet for dagens profylaktiske behandling med FIX. Selv om pasienter mottar genterapi, vil det allikevel være viktig at pasientene har tilgang på eksogent FIX etter behov. Ved behandlingstrengende blødninger eller kirurgiske inngrep kan FIX med enten standard eller forlenget halveringstid være indisert.

Hvor lenge pasientene kan forvente å ha effekt og nytte av ED diskuteres i Kapittel 3. Dersom manglende eller avtagende effekt over tid, vil det vurderes om FIX profylakse bør gjenopptas basert på individuelle vurderinger. Faktoraktivitet og blødningsfenotype vil være sentrale faktorer i denne vurderingen.

I norsk klinisk praksis mottar de aller fleste pasientene med alvorlig hemofili B per i dag FIX med forlenget halveringstid (EHL). Det er i inneværende anbudsperiode eftrenonakog alfa (Alprolix) som er rangert først (5). Se også vurderinger som beskrives i kapittel 3.3.3.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at individuell behandling med fullskala profylakse med FIX er relevant komparator.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

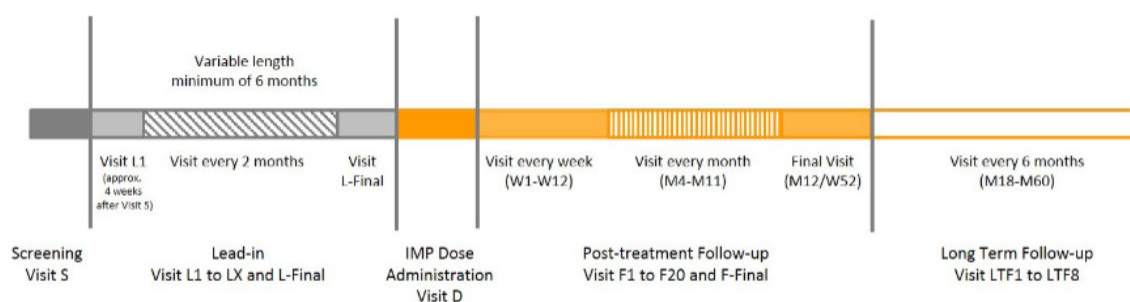
DMP vurderer at HOPE-B studien (N=54) er mest relevant som det primære grunnlaget for vurdering av effekt og sikkerhet av ED i metodevurderingen. Denne var også pivotalstudien i EMA sin vurdering av MT, sammen med den dosebekreftende støttstudien CT-AMT-061-01 (1). DMP vurderer også at CT-AMT-061-01 (N=3) er relevant for metodevurderingen siden denne har lengst oppfølgingstid (5 år). Studiene er beskrevet i mer detalj i tabellene under.

Definisjonen av det primære endepunktet ble endret i løpet av studieperioden for HOPE-B. I tabellen under presenteres primærendepunktet som EMA vurderte i MT prosessen (1). Dette kan være presentert annerledes i andre kilder.

Tabell 3. Oversikt over studier relevante for metodevurderingen

HOPE- B (CT-AMT-061-02) (1,6)	
Studie ID	NCT03569891
Design	Fase III, åpen, enarmet, enkelt dose, multisenter studie. Studien hadde en 6 måneders innledningsfase som kontrollperiode for å etablere baselinedata for studiepasientene. ABR fra denne perioden er rapportert av studiepasientene selv via en elektronisk dagbok. Etter innledningsfasen ble ED administrert til studiepasientene. Studiepasientene ble deretter fulgt opp for å vurdere både effekt og sikkerhet av behandlingen over tid. Studiedesignet for HOPE-B er illustrert i Figur 1.
Studielokasjon	USA, Belgia, Danmark, Tyskland, Irland, Nederland, Sverige og Storbritannia
Populasjon	Inklusjonskriterier: Menn (≥ 18 år) med moderat alvorlig til alvorlig hemofili B (FIX aktivitet ≤ 2% av normalen) som sto på faktor IX profylakse (> 150 dager med behandling). Eksklusjonskriterier: • tilstedeværelse av antistoffer mot faktor IX (faktor IX hemmere) • høye verdier på utvalgte labtester >2 ganger øvre normalgrense for alaninaminotransferase (ALT), aspartataminotransferase (AST), total bilirubin, alkalisk fosfatase og kreatinin. • aktiv hepatitt B eller C infeksjon ved screening • tidligere eksponering for hepatitt B eller C, kontrollert med antiviral behandling ved slutten av innledningsfasen • hiv positiv, ikke kontrollert med virusterapi • tidligere behandlet med genterapi • eksperimentell behandling 60 dager før screening • forventet deltakelse/oppfølging er mindre enn 1 år.

	N = 67, hvorav 54 fikk administrert ED (FAS-populasjon).
Intervensjon	Intravenøs enkeltdose av etranakogendezaparvovek (2×10^{13} gc (genomkopier) per kg kroppsvekt) (også kalt AMT-061, AAV5-hFIXco-Padua) FIX-profylakse gitt samtidig etter behov
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Sammenligning av årlig blødningsrate (ABR) mellom ED og FIX-profylakse, med non-inferiority hypotese, mellom innledningsfasen og i 52 uker etter stabil faktor IX-ekspresjon (måned 6-18 etter administrering).
Viktige sekundære endepunkter	• Endogen FIX-aktivitet måned 6, 12 og 18 etter ED dose • Årlig eksogent FIX konsum • Prosentandel deltakere som avsluttet kontinuerlig FIX profylakse • Årlig spontan blødningsrate (AsBR) • Årlig blødningsrate i ledd (AjBR) • FIX aktivitetsnivå korrelert med pre-eksisterende AAV5 Nabs titer • Pasientrapporterte utfallsmål: (EQ-5D, IPAQ, BPI, HAL, Haem – A-QOL, WPAl, PROBE) • Behandlingsrelaterte uønskede hendelser (TRAE).
Observasjonstid	48 måneder for FAS populasjonen
Datakutt	18.10.2021 for primæranalysen (18-måneders oppfølging) 25.01.2022, siste datakutt evaluert av EMA (24-måneders oppfølging) 03.06.2024, siste datakutt med data innsendt fra firma (48-måneders oppfølging)
Studiestatus	Pågående, 5-årsdata forventes oktober 2025
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie



Abbreviations: D = dosing; F = post-treatment follow-up; IMP = investigational medicinal product; L = lead-in; LTF = long-term follow-up; M = Month; S = screening; W = week.

Figur 1 Studiedesign i HOPE-B.

CT AMT-061-01 (1,7)	
Studie ID	NCT03489291
Design	Fase IIb, åpen, enarmet, singeldose, multisenter studie for å bekrefte dosen av ED. Studien besto av en screeningperiode som varte maks 6 uker, en behandlings- og oppfølgingsfase, samt en langtidsoppfølgingsfase. Oppfølging etter behandling fant sted ukentlig frem til uke 12, annenhver uke fra uke 12 til uke 26, og hver måned fra uke 26 til uke 52. Alle deltakerne ble deretter fulgt opp hver 6. måned fra uke 52 til 60 måneder (5 års oppfølging).
Studielokasjon	USA
Populasjon	Inklusjonskriterier: Menn (≥ 18 år) med alvorlig eller moderat alvorlig hemofili B (FIX aktivitet $\leq 2\%$ av normalen), >20 dager med FIX-behandling, N=3 Eksklusjonskriterier: • tilstedeværelse av antistoffer mot faktor IX (faktor IX hemmere) • høye verdier på utvalgte labtester >2 ganger høyere øverste nivå av normalen • aktiv hepatitt B eller C infeksjon ved screening • tidligere eksponering for hepatitt B eller C, ikke kontrollert med antiviral behandling • hiv positiv, ikke kontrollert med antiviral behandling
Intervensjon	Engangs intravenøs infusjon av 2×10^{13} gc/kg AAV5-hFIXco-Padua
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Faktor IX aktivitet ved 6 uker etter intervensjon
Viktige sekundære endepunkter	• Endogen faktor IX aktivitet ved uke 6 og uke 52 etter intervensjon • Total bruk av FIX profylakse 52 uker etter intervensjon • Årlig blødningsrate (ABR) 52 uker etter intervensjon • Å forbli uten kontinuerlig FIX profylakse 52 uker etter intervensjon
Observasjonstid	60 måneder
Datakutt	Ukjent
Studiestatus	Avsluttet 21.09.2023. 5 årsdata foreligger.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, dosefinnende studie.

Relevante pågående studier

ED har fått en betinget MT, hvor CSL Behring har forpliktet seg ovenfor EMA til å levere studiedata med lengre oppfølgingstid for å bekrefte effekt og sikkerhet av ED. Se tabell 4.

Endelige resultater (5-årsdata) fra CT-AMT-061-01 ble innsendt EMA 18. juni 2024, og 5-årsdata fra HOPE-B (CT-AMT-061-02) skal sendes inn senest oktober 2025. Studien CSL222_4001 undersøker effekt og sikkerhet av ED uavhengig av AAV5-titer. Foreløpige resultater fra denne studien skal sendes til EMA i løpet av 2026. Studien estimeres å avsluttes i 2043.

Tabell 4 Spesifikke forpliktelser MT-innehaver har til å fullføre tiltak etter autorisasjon for den betingede markedsføringstillatelsen av ED, som beskrevet av EMA (1).

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos voksne pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX mangel), som ikke har faktor IX-hemmere i historikken, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innsende de endelige resultatene, inkludert 5 års oppfølging i studien CT-AMT-061-01 .	30.06.2024
For å bekrefte sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos voksne pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX mangel), som ikke har faktor IX-hemmere i historikken, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innsende de endelige resultatene (5 års data) fra hovedstudien CT-AMT-061-02 med 54 deltakere.	31.10.2025
For å bekrefte sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos voksne pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX mangel), som ikke har faktor IX-hemmere i historikken, uavhengig av titernivå for nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer ved baseline, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn en foreløpig rapport for 1 års oppfølging etter at de første 50 deltakerne er tatt opp i studien CSL222_4001 .	31.12.2026

DMPs vurdering

Det foreliggende dokumentasjonsgrunnlaget består av ukontrollerte, ikke-randomiserte, åpne enkeltarmstudier. DMP vurderer at dokumentasjonsgrunnlaget er egnet til å informere om effekt på blødningskontroll, faktor IX aktivitetsnivå og forbruk av eksogent tilført FIX etter behandling med ED.

Studiene inkluderte et begrenset antall pasienter, noe som er forståelig gitt sykdommens sjeldenhet, men dette og den korte oppfølgingstiden medfører en betydelig begrensning for å vurdere langtidseffekten av ED og behovet for eventuelt gjenopptak av FIX-profylakse over tid.

DMPs vurdering av innsendte studier baserer seg i stor grad på de vurderingene EMA gjorde da de ga ED betinget markedsføringstillatelse, samt ny informasjon som har blitt tilgjengelig i etterkant av at EMAs evalueringsrapport (EPAR) ble publisert.

Vurdering av klinisk nytte, sikkerhetsprofil og effektvarighet av ED følger i kommende kapitler og underkapitler.

CSL Behring har levert indirekte sammenligninger for å dokumentere relativ effekt, som beskrevet i kap 2.2. DMP vurderer imidlertid at disse ikke er relevante for metodevurderingen, se kap 2.2.

2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

CSL Behring har levert en indirekte sammenligning av typen MAIC-analyse (matching-adjusted indirect comparison) for å belyse relativ effekt mellom ED og FIX EHL. I innsendt analyse er eftrenenonakog alfa valgt som EHL FIX komparator. Analysen benytter årlig blødningsrate (ABR), årlig spontan blødningsrate (AsBR), årlig leddblødningsrate (AjBR) som utfallsmål, samt andelen pasienter uten blødninger for hver av disse kategoriene. Effektestimater for eftrenenonakog alfa er i CSL Behrings analyse hentet fra B-LONG studien. Dette var hovedstudien da EMA vurderte MT for dette legemiddelet. Se også Appendiks 1.

Den siste pasienten var ferdig i B-LONG studien i juli 2012. B-LONG studien hadde fire intervensjonsarmer. Arm 1 og 2 undersøkte profylaktisk behandling med FIX-konsentrat, mens arm 3 undersøkte behovsbehandling med FIX-konsentrat. I arm 4 fikk pasientene behandling med FIX-konsentrat i forbindelse med kirurgiske inngrep. Dosen FIX kunne tilpasses i arm 1, og doseringsintervallet kunne tilpasses i arm 2. Det var ingen behandlingsarmer i B-LONG studien hvor man kunne tilpasse både dose og doseringsintervall hos samme pasient (8). I norsk klinisk praksis justeres både dose og intervall ved individuell tilpasning av profylakse. DMP har vurdert resultatene fra studiearm 1 og 2.

CSL Behring har valgt å benytte resultatene fra studiearm 1 i B-LONG studien, samt en subpopulasjon fra denne armen for den indirekte sammenligningen. Det er ikke redegjort for hvorfor denne spesifikke studiearmen ble valgt.

Arm 1 av B-LONG studien besto av 63 pasienter som fikk profylaktisk behandling med eftrenenonakog alfa 50 IE/kg hver 7. dag ved oppstart og deretter individuell tilpasning av dose (men ikke intervall). Median dose var 45,1 IE/kg ukentlig (2 355 IE/kg/år). Pasienter som mottok behandling i mer enn 9 måneder fikk en median ukentlig dose på 40,7 IE/kg eftrenonakog alfa i løpet av de siste 6 månedene av behandlingsperioden. Dette tilsvarer en årlig dose på 2 122 IE/kg. Til sammenligning mottar norske pasienter vanligvis en årlig dose på mellom 4 000 og 4 500 IE/kg kroppsvekt, som beskrevet i kapittel 1 og 3. Dette indikerer at behandlingsintensiteten i denne studien var betydelig lavere enn det som er vanlig praksis i Norge. DMP vurderer at pasientene i studiearm 1 er underbehandlet sammenlignet med norsk klinisk praksis, og at studiearm 1 derfor ikke er representativ.

Arm 2 av B-LONG studien inkluderte 29 pasienter som fikk profylaktisk behandling med eftrenenonakog alfa 100 IE/kg hver 10. dag ved oppstart og deretter individuell tilpasning av intervall (men ikke dose). Median doseringsintervall var 12,53 dager for disse pasientene ifølge EPAR, noe som tilsvarer median forbruk på 2 913 IE/kg/år. DMP vurderer at også studiearm 2 er underbehandlet sammenlignet med norsk klinisk praksis.

B-LONG pasientene i studiearm 1 hadde en gjennomsnittlig ABR på 3,07, mens pasientene i gruppe 2 hadde en gjennomsnittlig ABR på 2,45. CSL Behring har levert en primær MAIC-analysen justert for

tidligere ABR, og en sekundær analyse der dette ikke er justert for. I begge tilfeller ligger ABR for eftrenenonakog alfa på rundt 3.

DMP mener det er god grunn til å anta at den norske populasjonen med moderat til alvorlig hemofili B (faktoraktivitet $\leq 2\%$) opplever median rundt 1 ABR, og at både livskvalitet og blødningskontroll er svært god med dagens profylakse i Norge. Dette beskrives i kapittel 3.

DMP vurderer at ABR for EHL eftrenenonakog alfa fra både arm 1 og 2 av B-LONG studien er høyere enn hva man kan forvente for individuelt tilpasset profylakse i norsk klinisk praksis. Resultatene fra studien er derfor ikke overførbare til norsk klinisk praksis.

DMP har ikke vurdert den indirekte sammenligningen nærmere.

DMPs vurdering

DMP vurderer at den indirekte sammenligningen innsendt av CSL Behring ikke er representativ for norsk klinisk praksis, og har derfor ikke lagt denne til grunn for relativ effekt i metodevurderingen.

3 PICO⁴

3.1 Pasientpopulasjon

3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Totalt 54 studiepasienter ble behandlet med etranakogendezaparvovek (ED) i HOPE-B studien (FAS-populasjon). Pasient- og sykdomskarakteristika for FAS-populasjonen er presentert i Tabell 5.

HOPE-B studien inkluderte menn med moderat alvorlig til alvorlig hemofili B (≤ 2 % av normal FIX-aktivitetsnivå) med en gjennomsnittlig alder på 41,5 år. Alle deltakerne var på rutinemessig FIX profylakse ved baseline. Den årlige blødningsraten (ABR) for alle typer blødninger i innledningsfasen av studien var 4,19 (95 % KI: 3,22-5,45). Totalt 21 deltakere hadde nøytraliserende anti-AAV5 antistoffer (nAbs). Disse hadde nAbs titer mellom 8,5 og 678,2 bortsett fra én deltaker som hadde 3 212,3 (1). Inklusjons- og eksklusjonskriterier for HOPE-B studien er presentert i kapittel 2.2.1.

Tabell 5 Pasientkarakteristika ved baseline for HOPE-B, FAS-populasjonen (1,9) .

Pasientkarakteristika	HOPE-B FAS-populasjon, n= 54
Alder (år), n	54
Gjennomsnitt (SD)	41,5 (15,8)
Median (Q1-Q3)	37,0 (30,0-53,0)
Rase, n (%)	54
Kaukasisk	40
Asiatisk	2
Afroamerikaner	1
Annet	6
<i>Mangler</i>	5
Etnisitet, n (%)	54
Ikke-hispanisk eller latino	45
Hispanisk eller latino	4
<i>Mangler</i>	5
Høyde (cm), n	54
Gjennomsnitt (SD)	176,5 (8,2)
Median (Q1-Q3)	176,5 (172,0-182,0)
Min, Max	153, 197
Vekt (kg), n	54
Gjennomsnitt (SD)	85,1 (19,3)
Median (Q1-Q3)	84,0 (74,0-93,0)
Min, Max	58, 169
BMI (kg/m²), n	54

⁴ 3 Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Gjennomsnitt (SD)	27,2 (5,1)
Median (Q1-Q3)	26,2 (23,8-29,1)
Min, Max	21, 51
hiv positiv	3 (5,6)
Hepatitt B infeksjon (behandlet), n(%)	9 (16,7)
Hepatitt C infeksjon, n(%)	
Tidligere eller pågående	31 (57,4)
Tidligere	28 (51,9)
Pågående	3 (5,6)
Positiv ved screening	1 (1,9)

Forkortelser: BMI = kroppsmasse index; FAS= Full analysis set; Max= maximum; Min= minimum; PP= per-protokoll; Q = kvartil; SD = standard avvik

Støttestudien CT-AMT-061-01 inkluderte N=3 menn med moderat alvorlig til alvorlig hemofili B (≤ 2 % av normal FIX-aktivitetsnivå). Alle deltakerne var på rutinemessig FIX profylakse før behandling med ED og hadde eksisterende nøytraliserende anti-AAV5 antistoffer før behandling med intervensjon (nAbs titer ≥ 2). Pasientkarakteristika for hver enkelt deltaker er beskrevet i Tabell 6. Inklusjons- og eksklusjonskriterier for CT-AMT-061-01 er presentert i kapittel 2.2.1.

Tabell 6 Pasientkarakteristika ved baseline for CT-AMT-061-01 (10).

Pasientkarakteristika	Deltaker 1	Deltaker 2	Deltaker 3
Alder (år)	43	50	47
Vekt(kg)	89	81	82
HIV status	Ikke-reaktiv	Reaktiv (kontrollert)	Reaktiv (kontrollert)
Hepatitt B status	Negativ	Negativ	Negativ
Hepatitt C status	Ikke-aktiv	Ikke-aktiv	Ikke-aktiv
Baseline FIX aktivitetsnivå (%)	1	<1	<1
FIX behandling før screening	Profylakse (EHL)	Profylakse (EHL)	Profylakse (EHL)
ABR 1 år før screening*	3	1	5
Anti-AAV5 NAb status ved screening* (titer)†,‡	Positiv (48)	Positiv (44)	Positiv (25)
Anti-AAV5 NAb status på doseringsdagen* (titer)†,‡	Positiv (22)	Positiv (33)	Positiv (20)

ABR, årlig blødningsrate; EHL, forlenget halveringstid. *Totalt blødninger (behandlet og ubehandlet)

†AAV5 NAb positiv dersom titer var ≥ 2 . ‡Luciferase celle-basert analyse.

3.1.2 Norsk klinisk praksis

Norske pasienter med alvorlig hemofili B som er aktuelle for behandling med ED vil ifølge medisinske fagekspertene være pasienter som er i en «stabil» fase av livet, det vil si menn i alderen 25/30-50 år. Pasienter under 18 år er ikke omfattet av markedsføringstillatelsen, og vil ikke være aktuelle å behandle i klinisk praksis.

Aktuelle pasienter må ha adekvat leverfunksjon, tåle kortisonbehandling dersom de trenger det, og de må kunne avstå fra alkohol en periode etter behandlingen, samt bruke dobbel prevensjon. Pasientene må videre ikke ha antistoffer mot faktor IX, i henhold til godkjent indikasjon. Medisinske fagekspertene vil ikke behandle hemofili B pasienter med nøytraliserende anti-AAV5 antistoffer, da tilstedeværelsen av slike antistoffer kan hemme og redusere effekten av ED. Testing for anti-AAV5 antistoffer er i dag ikke etablert praksis.

Fra et rent klinisk utgangspunkt vil alle pasienter med en faktoraktivitet under 3 % som står på profylakse, være aktuelle for behandling med genterapi, dvs. de samme pasientene som i dag får fullskala profylaksebehandling. Pasientene med en faktoraktivitet under 1 % er først og fremst de som kan ha behov for genterapi, men pasienter med en aktivitet på 1-3 % er også aktuelle, ettersom det ikke er noen prinsipiell forskjell med tanke på blødninger mellom pasienter som har en profil som tilsier at de i dag står på profylaktisk behandling. Medisinske fagekspertene oppgir at de vil rette seg etter føringer fra Nye Metoder når det gjelder hvilke pasienter som kan tilbys genterapi.

Ifølge medisinske fagekspertene er blødningskontrollen i norsk klinisk praksis betydelig bedre sammenlignet med studiepopulasjonen i HOPE-B før behandling med ED. Nesten alle norske pasienter står på EHL FIX-profylakse. Dette er nærmere omtalt og beskrevet i kapittel 3.3.

Nordiske retningslinjer for behandling av hemofili beskriver at det er en høyere rate for hepatitt B og C samt hiv hos hemofilipasienter som mottok behandling med koagulasjonsfaktorer derivert fra plasma fram til midten av 1980-tallet, sammenlignet med befolkningen ellers. Dette skyldes at man først rundt 1986 fikk på plass metoder for virusinaktivering (3). Ifølge medisinske fagekspertene er det ikke noen grunn i seg selv til å ikke behandle pasienter med hiv eller hepatitt B/C med ED, ettersom disse pasientene i dag mottar god behandling i Norge. Pasientene vil dermed ikke ha aktive infeksjoner, og det er leverfunksjon hos pasienter med slike eventuelle komorbiditeter som har klinisk relevans.

Ifølge medisinske fagekspertene er FAS-populasjonen tilnærmet representativ for den norske pasientpopulasjonen når det gjelder alder, og pasienter i norsk klinisk praksis vil generelt ha god leverfunksjon ved behandling.

Gjennomsnittlig vekt for norske menn var 86,6 kg i 2020 (11).

3.1.3 DMPs vurdering

DMP vurderer at de inkluderte pasientene i HOPE-B jevnt over er representative for populasjonen i norsk klinisk praksis. DMP mener imidlertid, basert på innspill fra medisinske fagekspertene, at det er grunn til å anta at pasienter med antistoffer mot virusvektoren, eldre pasienter og pasienter med dårlig leverfunksjon/kandidater for levertransplantasjon ikke vil motta behandling med ED i Norge. I pivotstudien var det noen pasienter som hadde disse pasientkarakteristikaene, og som hadde ingen eller mer begrenset nytte av behandlingen. Det antas at kun pasienter som man forventer at vil ha en langvarig nytte vil motta ED i Norge. Dette diskuteres nærmere i kapittel 3.4.

Studiepasientene var gjennomsnittlig 85,1 kg ved baseline, dvs. om lag samme vekt som en gjennomsnittlig norsk mann. Ved beregning av legemiddelkostnader velger DMP å bruke vekt tilsvarende den norske gjennomsnittsmannen, dvs. 86,6 kg.

Studiepasientenes blødningskontroll under profylakse med faktor IX ved baseline er dårligere enn blødningskontroll under dagens profylaktiske behandling i norsk klinisk praksis. Dette er nærmere omtalt og vurdert i kapittel 3.3.

Effekt og sikkerhet av ED er ikke undersøkt hos pasienter med en FIX-aktivitet ≥ 2 %. Et fåtall av norske pasienter med FIX-aktivitet 2-3 % vil rent medisinsk kunne være aktuelle for behandling. De fleste aktuelle norske pasienter vil ha en aktivitet < 1 % ifølge medisinske fageksperter.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP vurderer at de inkluderte pasientene i HOPE-B studien i hovedsak er representative for pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Basert på blødningskontroll er studiepasientene imidlertid dårligere behandlet med FIX profylakse enn pasientene i Norge.

Det antas at kun pasienter som man forventer vil ha en langvarig nytte vil motta ED i Norge, og at noen av studiepasientene dermed trolig ikke ville fått behandling i klinisk praksis. Dette omtales nærmere i kapittel 3.4.

Effekt og sikkerhet av ED er ikke undersøkt hos pasienter med en FIX-aktivitet ≥ 2 %.

3.2 Intervensjon

3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I den pivotale studien HOPE-B mottok pasientene en enkeltdose ED på 2×10^{13} gc/kg kroppsvekt, administrert som en intravenøs infusjon etter en minimum 6 måneders innledningsfase med kontinuerlig FIX profylakse. Totalt 53 av 54 studiepasienter fikk full dose ED, mens én studiepasient fikk en deldose (10 %) på grunn av en infusjonsreaksjon under administrasjonen.

Etter intervensjon fikk alle studiepasientene profylaktisk og behovsbasert behandling med FIX konsentrat frem til observert klinisk effekt av ED på faktor aktivitetsnivå.

I støttestudien CT-AMT-061-01 fikk 3 studiepasienter samme dose ED som i HOPE-B, en enkeltdose på 2×10^{13} gc/kg (7).

3.2.2 Norsk klinisk praksis

Ifølge medisinske fageksperter vil man i Norge behandle med ED i henhold til føringer fra preparatomtalen og Nye Metoder.

Etter behandling med ED vil man i norsk klinisk praksis følge opp pasienter med samme frekvens og etter samme kliniske kriterier som pasienter behandlet med faktorprofylakse. Dersom faktoraktiviteten er over 40 % (altså høyere enn det som klassifiseres som mild hemofili), vil ikke pasientene trenge tiltak ved tannlegebesøk o.l. Ellers vil pasientene behandlet med genterapi ha behov for samme tiltak ved traumer, kirurgiske inngrep og spontane blødninger som pasientene behandlet med faktorprofylakse.

3.2.3 DMPs vurdering

Basert på innspill fra medisinske fageksperter antas det at hele dosen med ED nesten alltid vil benyttes i klinisk praksis, og at eventuelle infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) i forbindelse med administrasjon er håndterbart da det er gode rutiner på dette.

Klinisk effekt av ED på faktoraktivitetsnivå kan komme flere uker etter behandling med ED. Det vil være behov for hemostatisk støttebehandling med eksogen human faktor IX frem til beskyttende faktor IX konsentratnivå og stabil blødningskontroll.

Antistoffer mot AAV-5 identifiseres gjennom testing. Ettersom ingen AAV-medierte metoder foreløpig er innført til behandling av hemofili, er ikke dette noe man tester for per i dag. Dersom genterapi som benytter en AAV-5 vektor innføres i norsk klinisk praksis for hemofili, må testing innføres for aktuelle pasienter.

Noen av studiepasientene opplevde IRR og forhøyede leververdier knyttet til behandlingen med ED. Håndteringen av dette og betydningen for behandlingen beskrives og diskuteres i kapittel 3.4.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger til grunn at pasienter i norsk klinisk praksis vil få behandling med ED i samme dosering som i HOPE-B studien og i henhold til godkjent preparatomtale og eventuelle føringer fra Nye Metoder.

3.3 Komparator

Som beskrevet i kapittel 1.5 er det individuelt tilpasset behandling med fullskala FIX profylakse som vil erstattes dersom genterapi med ED innføres.

Kvaliteten av profylaktisk behandling varierer i ulike land, og den kan også variere mellom studiesettinger og klinisk praksis. I denne delen av rapporten vurderer DMP hvorvidt den profylaktiske behandlingen hos pasientene som senere mottok ED i HOPE-B studien har samme kvalitet i form av blødningskontroll og livskvalitet som i norsk klinisk praksis.

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

HOPE-B studien hadde en innledningsperiode på minst 6 måneder hvor studiepasientene sto på standard faktor IX-profylakse før intervensjon med ED. I løpet av denne perioden førte pasientene selv bruken av FIX-behandlinger samt forekomsten av blødningsepisoder i en dedikert e-dagbok.

I innledningsperioden mottok 57,4 % FIX profylakse med EHL, 42,6 % SHL og et fåtall pasienter (7,5%) fikk i tillegg FIX substitusjonsbehandling ved behov (1,12). Gjennomsnittlig forbruk av eksogen faktor IX var i løpet av innledningsfasen estimert til 257 339 (SD: 149 013) IE/år og gjennomsnittlig vekt var 85,1 kg (9). I løpet av innledningsfasen hadde FAS-populasjonen en justert årlig blødningsrate (ABR) på 4,19 (95% KI: 3,22- 5,45). Årlige blødningsrater og FIX-forbruk for FAS-populasjonen i innledningsperioden er beskrevet i mer detalj i Tabell 7.

Tabell 7 Baseline blødningsrater og FIX-forbruk for HOPE-B (1).

	HOPE-B FAS- populasjon, n=54
Blødningsepisoder før screening, beregnet per år, n (%) [# episoder]	
Alle blødningsepisoder	44 (81,5) [215]
Blødninger i ledd	30 (55,6) [132]
Spontane blødningsepisoder	32 (59,3) [118]
Traumatiske blødningsepisoder	20 (37,0) [64]
Ukjent	11 (20,4) [33]
Blødningsepisoder før screening, beregnet per år, n (%)	
0 Blødningsepisoder	10 (18,5)
1 Blødningsepisode	9 (16,7)
2 Blødningsepisoder	10 (18,5)
3 Blødningsepisoder	8 (14,8)
4 Blødningsepisoder	4 (7,4)
5 Blødningsepisoder	2 (3,7)
6 Blødningsepisoder	2 (3,7)
7 Blødningsepisoder	2 (3,7)
8 Blødningsepisoder	2 (3,7)
10 Blødningsepisoder	0
11-15 Blødningsepisoder	3 (5,6)
>20 blødningsepisoder	2 (3,7)
FIX substitusjonsbehandling, type, n (%)	
Profylaktisk	54 (100,0)
Ved behov	4 (7,4)
FIX substitusjons behandling, type halveringstid, n (%)	
Forlenget halveringstid (EHL)	31 (57,4)
Standard halveringstid (SHL)	23 (42,6)

CSL Behring har, som en del av dokumentasjonen for relativ effekt, også sendt inn baselinedata fra en subgruppeanalyse av [REDACTED] pasienter som mottok [REDACTED] i innledningsfasen av HOPE-B-studien. Gjennomsnittlig forbruk for denne subgruppen var [REDACTED]. For subgruppen var den justerte årlige blødningsraten (ABR) estimert til [REDACTED] (9).

I støttetestudien CT-AMT-061-01 (N=3) var det en 6-ukers screeningperiode før intervensjon hvor informasjon om tidligere blødninger og FIX-behandlinger ble hentet fra medisinsk journal. Deltakerne registrerte også blødninger og FIX-behandling både før og etter administrasjon av ED i en e-dagbok (frem til uke 52). Alle tre deltakerne mottok FIX-profylakse med forlenget halveringstid (EHL) før intervensjonen. Gjennomsnittlig årlig FIX forbruk var 306 205 IE før screening for studiepasientene. Den årlige blødningsraten (ABR) for hver deltaker i året før screening var henholdsvis 3, 1 og 5 (10).

3.3.2 Norsk klinisk praksis

Behandlingspraksis

Som beskrevet i kapittel 1.3 er behandlingsmål ved alvorlig hemofili i Norge og Norden å forhindre blødninger og da spesielt alvorlige blødninger som leddblødninger, intrakranielle, muskulære og intra-abdominale blødninger. Man behandler hemofili B ved å gi pasientene individuelt tilpasset fullskala profylakse slik at man når hemostatisk nivå (3). Ifølge medisinske fageksperter vil man behandle utfra fenotype, og blødningskontroll/-profil (spontane blødninger og blødninger i ledd) i tillegg til faktoraktivitet.

Medisinske fageksperter DMP har konsultert oppgir at man i Norge har god kontroll på bunnkonsentrasjonsverdier. Pasienten overvåkes nøye gjennom farmakokinetiske målinger, som sikrer tilpasning av behandlingen for hver pasient. Variasjoner i recovery, omsetningstid og halveringstid vurderes hos alle pasienter, og behandlingen justeres basert på individuelle faktorer som fysisk aktivitetsnivå og faktisk blødningskontroll. Tidligere var behandlingsmålet i Norge en faktoraktivitet over 1 %, men dette viste seg å gi utilstrekkelig kontroll. Nå tilstrebes en aktivitet over 3–5 %, og pasienter med aktivitet under 3 % settes på fullskala profylakse. Pasientene i dag har et gjennomsnittlig årlig forbruk på 4 000–4 500 IE/kg. Denne doseringen opprettholdes uavhengig av om pasientens egen faktorproduksjon gir rundt 1 % eller 3 % aktivitet.

Medisinske fageksperter oppgir at de fleste pasientene står på faktorprofylakse med EHL (forlenget halveringstid). Ved bytte fra SHL (standard halveringstid) til EHL kan pasientene stå på samme dosering, men dosere litt sjeldnere. Valg av legemiddel følger resultater fra LIS-anbudet. Per i dag er eftrenonakog alfa anbefalt førstevalg av EHL, og ifølge medisinske fageksperter får tilnærmet alle pasienter behandling med denne.

Blødningskontroll og livskvalitet ved dagens behandlingspraksis i Norge

Medisinsk fagekspert forteller at norske hemofilipasienter er blant verdens best behandlede. Alle pasientene behandles ved Rikshospitalet og følges nøye opp. Man starter profylakse ved ca. 10 mnd. alder, og unge menn med hemofili B som er i 20-årene i dag har fått god profylaktisk behandling hele livet. De lever generelt gode liv og inntrykket er at de ikke bekymrer seg eller tenker på at de har alvorlig hemofili, ifølge de medisinske fagekspertene.

Medisinske fageksperter vurderer videre at HOPE-B studiepopulasjonen hadde en høyere blødningsrate før behandling med ED enn gjennomsnittlig for pasienter med hemofili B i Norge som får profylaktisk behandling med FIX. Fagekspertene oppgir at norske pasienter med *hemofili B* vil ha omtrent samme blødningsfrekvens som rapportert av Berntorp for svenske pasienter med *alvorlig hemofili A* (median 1 (0, 2) ABR og median 0 (0, 1) joint ABR) (13). Norske pasienter med hemofili A eller B har rundt 1 blødning per år (median) med dagens behandling. I Norge vil man si at pasientene er underbehandlet/at det er terapivikt dersom de har 2 blødninger i halvåret, og en slik blødningsfrekvens vil medføre at den profylaktiske behandlingen intensiveres. Selv om man behandler alle norske pasienter med en målsetning om at de ikke skal ha blødninger, vil alle pasienter oppleve noen blødninger. I klinisk praksis skilles det mellom traumatiske blødninger og spontane blødninger når man ser på pasientens profil.

MoHem-studien (Måseide et al., 2023) rapporterte at pasienter med moderat hemofili A og B og faktoraktivitet ≤ 3 % hadde alvorligere atopati, lavere helserelatert livskvalitet (HRQoL) og lavere nivå av

fysisk aktivitet enn pasienter med høyere faktoraktivitet. Studien anbefalte økt bruk av primærprofylakse for pasienter med faktoraktivitet ≤ 3 %. Norske pasienter i denne gruppen får nå fullskala profylakse, noe som kan forbedre HRQoL og redusere atrofi (14). Ifølge medisinske fageksperter settes norske pasienter med aktivitet under 3 % nå på fullskala profylakse.

3.3.3 DMPs vurdering

Nordiske retningslinjer beskriver hvordan hemofilibehandlingen i Norge og Norden gradvis har forbedret seg slik at pasientenes prognose stadig har utviklet seg i positiv retning. Relativt nylig har man også begynt å behandle pasienter med en aktivitet mellom 2 % og 3 % med fullskala profylakse. Ettersom behandlingen av hemofili hele tiden er i utvikling, vil ikke eldre register- og studiedata, eller data fra andre land som ikke nødvendigvis har gjort endringer like raskt som i Norge, være representative for nåsituasjonen i Norge. DMP mener det er relevant å vektlegge oppdatert informasjon fra norsk klinisk praksis i metodevurderingen.

I FAS-populasjonen fra HOPE-B studien ble det rapportert en justert årlig blødningsrate (ABR) på 4,19 i innledningsperioden. Tilsvarende for undergruppen av deltakere fra HOPE-B-studien som mottok behandling

. DMP vurderer at begge disse er høyere enn hva medisinske fageksperter har gitt innspill på for norske pasienter (median rundt 1 ABR). Også de nordiske retningslinjene beskriver at unge menn som nå mottar profylakse fra ung alder har god helse med ingen eller minimale konsekvenser av blødninger (3).

En medisinsk fagekspert har kommentert at blødningsrate er en usikker parameter pga. manglende objektivitet i rapporteringen. Spesielt for pasienter med kroniske leddplager som følge av blødningsrelatert leddskade kan det være vanskelig å skille akutte blødningsepisoder fra symptomer som følge av kronisk leddskade. Denne fageksperten kommenterer også at de norske pasientene som opplever hyppigere leddblødninger som regel er voksne med allerede etablert leddskade pga. manglende profylakse i yngre alder.

DMP mener det er god grunn til å anta at den aktuelle norske populasjonen med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B opplever median rundt 1 ABR ved dagens FIX profylakse.

Ifølge medisinske fageksperter mottar norske pasienter gjennomsnittlig 4 000-4 500 IE/kg/år FIX. Til sammenligning hadde FAS-populasjonen i HOPE-B studien et gjennomsnittlig årlig forbruk tilsvarende 3 024 IE/kg/år FIX, og forbruket i subgruppen som fikk FIX profylakse med IE/kg/år. DMP vurderer at FIX forbruket i HOPE-B studien er lavere enn forbruket i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid ikke bare mengden koagulasjonsfaktor i forhold til pasients vekt som er viktig ved profylaktisk behandling av hemofili, de individuelle tilpasningene og den praktiske målstyring mot å unngå blødninger er åpenbart av svært stor betydning ved denne typen profylakse.

Oppsummert mener DMP at innledningsfasen fra pivotalstudien ikke er representative for norsk klinisk praksis, og vektlegger videre i metodevurderingen informasjon fra norske medisinske fageksperter samt beskrivelse av blødningskontroll og livskvalitet i nordiske retningslinjer.

Det er individuell behandling med fullskala FIX profylakse som vil erstattes dersom genterapien ED innføres. Kvaliteten av profylaktisk behandling varierer mellom ulike land, og den kan også variere mellom studiesettinger og klinisk praksis.

Det er beskrevet at norske hemofilipasienter er blant verdens best behandlede, og at livskvalitet og blødningskontroll er svært god med dagens profylakse.

De årlige blødningsratene rapportert for FAS-populasjonen (alle behandlet med FIX EHL eller SHL) og undergruppen som mottok behandling med [REDACTED] i HOPE-B-studien og støttestudien CT-AMT-061-01, er vesentlig høyere enn i norsk klinisk praksis.

Pasientene i HOPE-B (FAS populasjon og undergruppen) hadde et årlig, gjennomsnittlig forbruk av FIX IE/kg som er lavere enn hva som gis i norsk klinisk praksis. Ved beregning av legemiddelkostnader legger DMP til grunn et årlig forbruk på gjennomsnittlig 4 000-4 500 IE/kg/år.

DMP vurderer at kvaliteten på FIX profylaksen ved baseline i HOPE-B og støttestudien CT-AMT 061-01 ikke er representativ for norsk klinisk praksis.

3.4 Kliniske utfallsmål

Klinisk effekt og sikkerhet av ED er primært studert i HOPE-B studien. Studien er pågående og 5-årsdata forventes i oktober 2025. Datakutt for primæranalysen med en 18-måneders oppfølgingstid var 18.10.2021. Siste datakutt vurdert av EMA var 25.01.2022, med en oppfølgingstid på 24 måneder for FAS-populasjonen. CSL Behring har på forespørsel fra DMP ettersendt preliminnære resultater for enkelte utfallsmål fra 36 og 48 måneders oppfølging etter behandling med ED. Klinisk effekt og sikkerhet er også vurdert i støttestudien CT-AMT-061-01 som nå er avsluttet. Det foreligger her 60 måneders oppfølgingsdata.

Relevante studieresultater presenteres i kapitlene under.

3.4.1 Effekt

Preliminære 36 og 48 måneders resultater fra HOPE-B er basert på data fra 52 studiepasienter. I løpet av oppfølgingsperioden gjennomgikk én deltaker en levertransplantasjon i måned 30 etter behandling med ED, og én deltaker med manglende effekt [REDACTED] og trakk seg senere fra studien. Effektdata ved 36 og 48 måneder for disse to pasientene er derfor ikke inkludert i resultatene ved måned 36 og 48 (9). Tabell 8 oppsummerer hendelser som oppsto i løpet av oppfølgingstiden i HOPE-B studien etter behandling med ED.

Tabell 8. Andel pasienter med FIX < 5 IU/dl (ett-trinns aktivert partiell tromboplastinid basert analyse, OSA) og andel pasienter som har restartet profylakse med FIX i HOPE-B STUDIEN, ITT populasjon N=54 behandlet med ED (1,9).

	Andel pasienter med FIX < 5 IU/dl (OSA), transplantert eller død	Andel pasienter permanent restartet på profylakse, transplantert eller død	Kommentar
År 1 (mnd 0-12)	3,7 % (2/54)	3,7 % (2/54)	To studiepasienter hadde manglende behandlingseffekt fra start: 1 pasient hadde høy AAV5 nAbs titer 1:3212,3. Denne pasienten trakk seg senere fra studien og deltok ikke på studiebesøket ved måned 24. 1 pasient mottok redusert deldose av ED på 10 % på grunn av en infusjonsreaksjon under infusjon. Disse to pasientene uttrykte ikke FIX etter behandling med ED og forble på substitusjonsbehandling/kontinuerlig profylakse.
År 2 (mnd 13-24)	7,4 % (4/54)	5,5 % (3/54)	1 pasient som var 75 år ved screening, døde av kardiogent sjokk ved måned 15. Hendelsen var ikke relatert til ED. 1 pasient med FIX < 5 (målt med OSA) ved mnd 18. Hadde enda ikke startet på kontinuerlig profylakse ved mnd 48.
År 3 (mnd 25-36)	11,1 % (6/54)	9,3 % (5/54)	1 pasient opplevde tilbakefall av blødningsfenotypen (faktoraktivitet ned mot 2-5%) og måtte gjenoppta profylakse ved 30 måneder. 1 pasient gjennomgikk levertransplantasjon ved måned 30.
År 4 (mnd 37-48)	11,1 % (6/54)	9,3 % (5/54)	Ingen nye hendelser rapportert for dette tidsrommet

DMP baserer resultatene som presenteres i dette kapittelet på dokumentasjon fra EPAR, supplert med informasjon fra MT-innehaver CSL Behring. For noen av resultatene for endepunktene rapportert av MT-innehaver er det uklart hvilke pasienter som informerer effektresultatene.

Det foreligger 5 års data for alle de tre inkluderte studiepasienter i CT-AMT-061-01.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Faktor IX aktivitet

Faktor IX aktivitet ble målt med både ett-trinns aktivert partiell tromboplastinid-basert analyse (OSA) og kromogen assay (CSA) i både HOPE-B studien og CT-AMT-061-01. Måling ved CSA gav lavere resultater enn målinger med OSA. Gjennomsnittlig forhold for faktor IX-aktivitet mellom CSA og OSA, var i området

fra 0,408 til 0,547 fra måned 6 til måned 24 etter administrering i HOPE-B studien, CSA måler altså en FIX aktivitet som er ca halvparten av hva OSA måler (1,15).

CSL Behring har sendt inn faktoraktivitetsmålinger fra HOPE-B- og CT-AMT-061-01-studiene, basert på OSA-metoden.

Faktoraktivitet er en viktig parameter som måles i norsk klinisk praksis. Ifølge medisinske fageksperter benyttes både OSA og CSA til å måle aktivitet i dag. Kromogen metode vurderes som mer eksakt, og det er denne som hovedsakelig brukes per i dag i norsk klinisk praksis ved profylaktisk behandling med rekombinante FIX. Det er også denne metoden som vil benyttes dersom man skal måle aktivitet etter administrasjon av genterapi ifølge fagekspertene. Det er en diskrepans i måleresultater mellom metodene, og denne kan vise seg avhengig av hvilket faktor-produkt som brukes og hemofili type. Når faktornivåer måles, så må det rapporteres hvilke produkter som har blitt benyttet, og resultatene vurderes utfra dette. Erfaring fra Norge er at det først og fremst er ved høyere faktoraktivitet (mild hemofili) at man får ulike resultater mellom OSA og CSA. Når aktiviteten er rundt 1 – 5 % vil ikke forskjellen være så stor.

Hos 21 av 54 (38,9 %) studiepasienter i HOPE-B studien var det ved baseline eksisterende nøytraliserende antistoffer mot AAV5 før behandling. Selv om det ble observert gjennomsnittlig lavere FIX aktivitet for disse studiepasientene, var det ingen signifikant korrelasjon mellom nivået av nAbs og FIX aktivitet ved 18 og 24 måneder (1,9). FIX aktivitet var ikke vesentlig forskjellig hos studiepasienter med uoppdaget AAV5 nAbs eller hos de med AAV5 nAbs-titer $\leq 1:678$ ved 36 måneder (9).

To studiepasienter hadde manglende behandlingseffekt (utrykte ikke FIX eller forble på substitusjonsbehandling). Den ene studiedeltakeren hadde høy AAV5 nAbs titer 1:3212,3 og den andre studiedeltakeren mottok redusert dose ED på 10 %.

I HOPE-B studien ble en økning i FIX-aktivitet observert ved uke 3 etter behandling med ED (15). En klinisk relevant økning i faktor IX aktivitetsnivå ble observert fra måned 6 til måned 48 på gruppenivå (se tabell 9 og Figur 2). Individuelle faktoraktivitetsnivåmålinger frem til 48 måneder viser at effekten stabiliserte seg etter 6 måneder og forble stabil frem til 48 måneder, med få unntak (Figur 2). I tillegg til de 2 pasientene som ikke hadde effekt av ED fra start, falt faktoraktivitetsnivået til under 5 % i løpet av 48 måneders oppfølging for 2 av pasientene. I tillegg døde en pasient (ikke relatert til ED behandling), og en pasient gjennomgikk levertransplantasjon.

Kaplan-Meier-analyse estimerte sannsynligheten for å opprettholde faktoraktivitetsnivå ≥ 5 % etter 48 måneder til 96 % (48/50) hos pasienter som fremdeles var i live, ikke hadde gjennomgått levertransplantasjon og som hadde effekt av ED fra start (Figur 3).

Ingen pasienter hadde en FIX aktivitet > 150 % ved første interimsanalyse (EPAR).

Tabell 9 Ukontaminert² faktor IX-aktivitet (%) ved 6, 12, 18, 24 og 36 måneder målt med ett-trinns (aPPT-basert) analyse (OSA) (9,15).

	Baseline ¹ (N=54) ²	6 måneder etter administrering (N=51) ²	12 måneder etter administrering (N=50) ²	18 måneder etter administrering (N=50) ²	24 måneder etter administrering (N=50) ³	36 måneder etter administrering (N=48) ⁴
Gjennomsnitt (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,04)	36,66 (16,98)	38,60 (17,80)
Median (min-max)	1,0 (1,0-2,0)	37,30 (7,8-79,5)	37,90 (5,2-92,7)	33,85 (5,3-89,1)	33,85 (9,0-73,4)	36,0 (4,8- 80,3)
Endring fra baseline gjennomsnitt (SE)	NA	36,18 (2,432)	38,81 (2,424)	35,73 (2,433)	34,47 (2,432)	

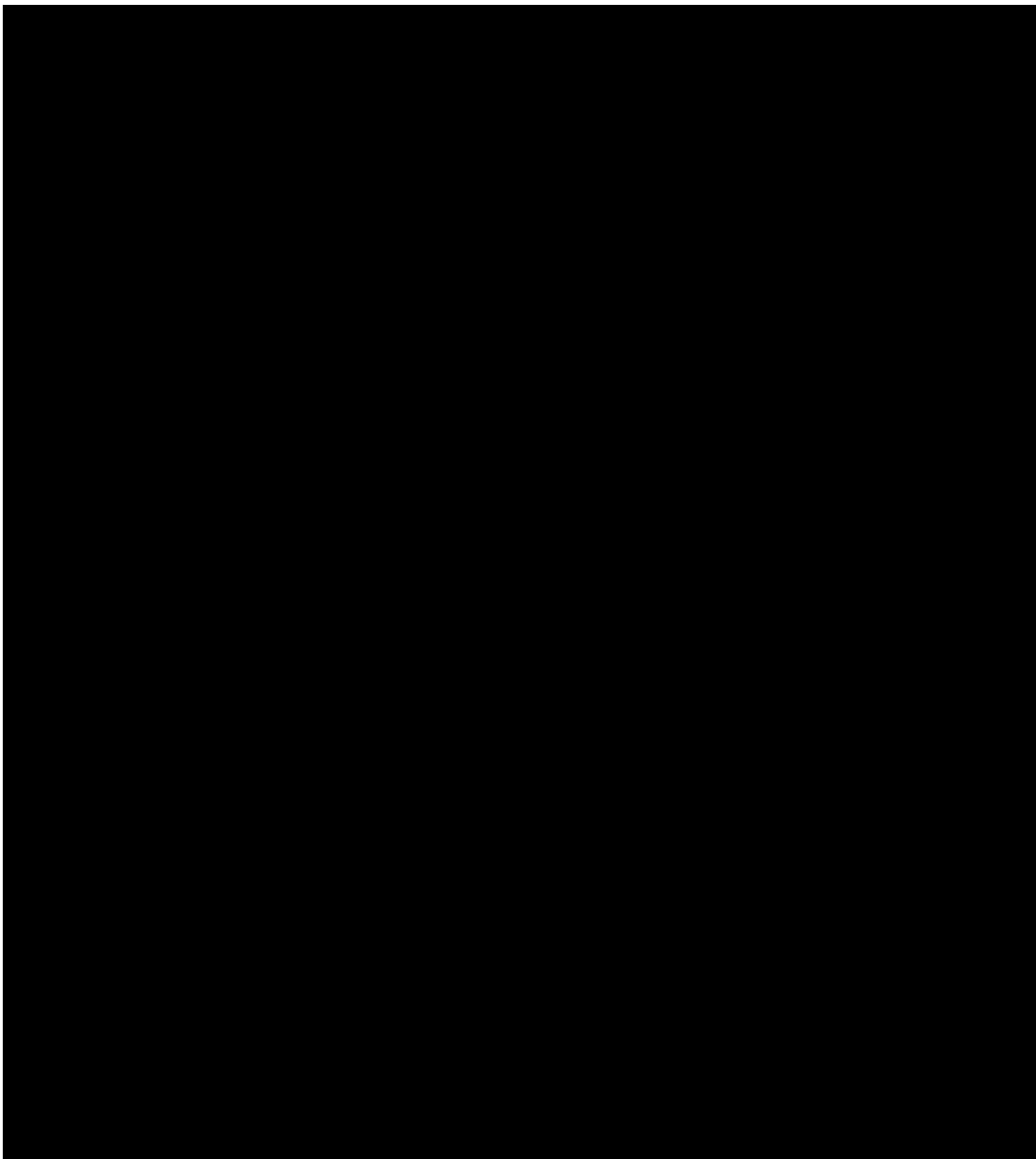
Forkortelser: aPTT = aktivert partiell tromboplastintid; KI = konfidensintervall; FAS = fullt analysesett inkludert alle 54 behandlede pasienter; max = maksimum; min = minimum; n.a. = not applicable/ikke anvendelig; SD = standardavvik; SE = standardfeil.

¹Baseline: baseline faktor IX-aktivitet ble estimert på bakgrunn av alvorlighetsgraden av hemofili B i pasientens historikk, dokumentert i kasusrapportskjemaet. Hvis pasienten hadde dokumentert alvorlig faktor IX-mangel (plasmanivå av faktor IX < 1 %), ble baselinenivå av faktor IX-aktivitet registrert som 1 %. Hvis pasienten hadde dokumentert moderat alvorlig faktor IX-mangel (plasmanivå av faktor IX ≥ 1 % og ≤ 2 %), ble baselinenivå av faktor IX-aktivitet registrert som 2 %.

²Ukontaminert: blodprøver som ble tatt innenfor 5 halveringstider etter bruk av eksogen faktor IX, ble ekskludert. Både dato og tidspunkt for bruk av eksogen faktor IX og blodprøvetaking ble tatt i betraktning ved bestemmelse av eventuell kontaminering. For pasienter med null ukontaminerte verdier, bestemt ved et sentrallaboratorium etter behandling, ble endring fra baseline registrert som null ved denne analysen, og verdiene ved baseline og etter baseline ble registrert som like. Baseline faktor IX ble estimert på bakgrunn av alvorlighetsgraden av hemofili B i pasientens historikk, dokumentert i kasusrapportskjemaet. FAS inkluderte 1 pasient som fikk bare 10 % av den planlagte dosen, 1 pasient som døde ved måned 15 etter administrering av en ikke-relatert samtidig sykdom, 1 pasient som hadde et titer på 1:3212 for eksisterende nøytraliserende antiAAV5-antistoffer og som ikke responderte på behandlingen, og 1 pasient med kontaminering med eksogen faktor IX. Populasjonsdataene omfattet altså 54 til 50 pasienter med ukontaminerte prøver.

³For måned 24 og 36 ble data basert på en ad-hoc-analyse og p-verdien ble ikke korrigert for multiplisitet.

⁴Manglende FIX-aktivitetsdata for n= 6 studiepasienter 36 måneder etter administrering ble rapportert med følgende årsaker: manglende effekt for n=2 studiepasienter (en som mottok deldose og en med høy nAbs titer), N= 1 gjennomgikk levertransplantasjon, N=1 hadde restartet profylakse i måned 30, n=1 døde i måned 15 (ikke-behandlingsrelatert), n=1 hadde en ikke analyserbare prøve.



Gjenopptak av FIX profylakse

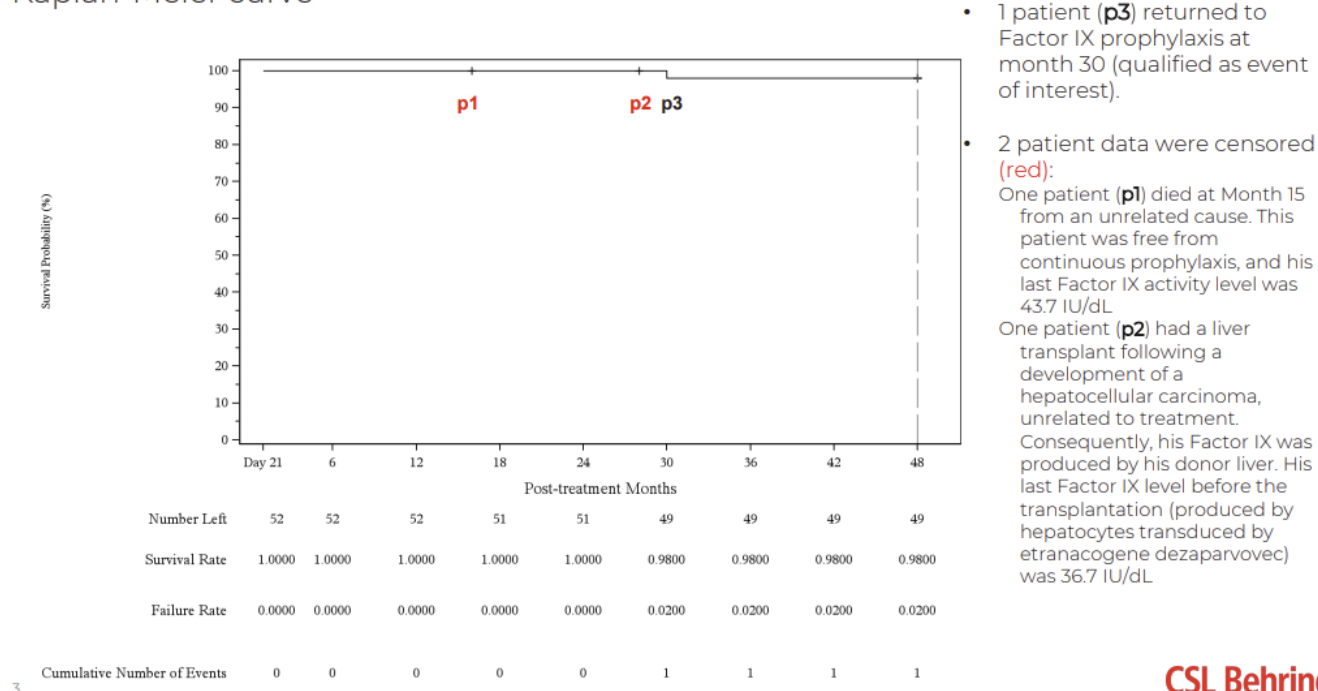
Forløpsdata med tid til restart på rutinemessig FIX profylakse frem til 48 måneder etter behandling med ED i HOPE-B studien er presentert i Figur 4.

Fra dag 21 til måned 24 var 52/54 (96,3 %) behandlede pasienter i HOPE-B studien uten kontinuerlig rutinemessig faktor IX-profylakse. De to pasientene som restartet FIX-profylakse inkluderte én pasient med høy AAV5 nAbs-titer som ikke responderte på behandlingen, og én pasient som mottok 10 % av dosen på grunn av en infusjonsrelatert reaksjon. I tillegg var det en pasient som opplevde tilbakefall av blødningsfenotypen (faktoraktivitet ned mot 2-5 %) og måtte gjenoppta profylakse ved 30 måneder.

For to pasienter var ikke gjenopptak av profylakse relevant grunnet andre hendelser (1 pasient døde og 1 pasient gjennomgikk levertransplantasjon, beskrevet over).

I perioden mellom 36 og 48 måneder var det ingen ytterligere studiedeltakere som returnerte til rutinemessig FIX profylakse (9).

Kaplan-Meier curve



CSL Behring

Figur 4 Kaplan-Meier kurve med estimer for restart på faktor IX profylakse for HOPE-B. To studiedeltakere med manglende behandlingsrespons fra start fra HOPE-B er ekskludert fra denne analysen (9).

Årlige blødningsrater

Det primære endepunktet var i EPAR definert som «sammenligning av årlig blødningsrate (ABR) mellom ED og FIX-profylakse, med non-inferiority hypotese, mellom innledningsfasen og i 52 uker etter stabil faktor IX-ekspresjon (måned 6-18 etter administrering)». Det vil si at man estimerte endring hos de samme pasientene før og etter at de fikk ED. EMA vurderte justerte data (med negativ binomial regresjon) fra dette tidsrommet og vurderte at endringen i ABR var signifikant og non-inferior (ikke dårligere enn) sammenlignet med ABR målt under behandling med den FIX profylaksen pasientene sto på

i innledningsfasen. Justert ABR var 4,19 (95 % KI: 3,22 – 5,45) i innledningsfasen og 1,51 (95 % KI: 0,81 – 2,82) ved måned 7-18 etter behandling med ED (1).

Pasientrapporterte endepunkt

I HOPE-B studien ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt med bl.a. EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D-5L, generisk instrument) og HEM-A-QOL (Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults). Livskvalitetsdata er begrenset til 24 måneder etter behandling med ED.

Dataene fra HOPE-B og CT-AMT-061-01 antyder generelt forbedring eller stabilisering i QoL over tid, med små individuelle variasjoner (9).

DMPs vurdering

Forventet nytte hos pasienter man vil behandle i norsk klinisk praksis:

Basert på ABR og faktoraktivitetsmålinger fra pivotalstudien HOPE-B (N=54) hadde majoriteten av pasientene (N=52) effekt av behandlingen fra start slik at de kunne avslutte behandling med rutinemessig profylaktisk FIX behandling. Faktoraktivitetsmålingene viser at flertallet av pasientene fremdeles hadde nytte av behandling etter 48 måneder (N=48). Etter 48 måneder har 91 % av pasientene (N=48) fremdeles ikke startet på profylaktisk behandling, og ser ut til å ha stabil faktoraktivitet > 5 %, med unntak av en pasient som ligger lavere, men som enda ikke har gjenopptatt profylakse.

5-årsresultatene fra støttestudien CT-AMT-06-01 støtter effekt som beskrevet ovenfor.

To pasienter kunne aldri avslutte profylakse med FIX etter å ha mottatt ED i HOPE-B, og hadde dermed ikke nytte av behandlingen i det hele tatt. Den ene pasienten hadde før administrasjon av ED en titer på antistoffer mot AAV-5 (den virale vektoren som leverer genmaterialet) på 1:3 212, og den andre pasienten opplevde en infusjonsrelatert reaksjon (IRR) slik at kun 10 % av planlagt dose ED ble administrert. Disse to pasientene uttrykte ikke tilstrekkelig FIX aktivitet etter behandling, og forble derfor på substitusjonsbehandling.

Tre pasienter hadde nytte av behandlingen i kortere periode:

- En pasient som var 75 år gammel ved screening døde av kardiogent sjokk 15 måneder etter administrasjon av ED. Hendelsen var ikke relatert til ED.
- En pasient gjennomgikk levertransplantasjon ved måned 30 og mistet da naturlig nok ED sammen med leveren som ble byttet ut.
- En pasient opplevde tilbakefall av blødningsfenotypen (faktoraktivitet ned mot 2-5 %) og måtte gjenoppta profylakse ved 30 måneder.

Medisinske fageksperter har beskrevet at pasienter som er aktuelle for behandling med ED må være uten antistoffer mot AAV-5 og FIX, ha adekvat leverfunksjon, kunne tåle eventuell kortisonbehandling samt avstå fra alkohol en periode etter behandlingen. Medisinske fageksperter oppgir også at aktuelle

pasienter er de som lever stabile liv, det vil si menn i alderen 25/30-50 år som kan gjøre nødvendige livsstilsendringer. Fagekspertene har også gitt innspill på at man generelt har god rutine på å håndtere infusjonsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner i norsk klinisk praksis, slik at man forventer å nesten alltid kunne få administrert hele ED dosen dersom pasienten skulle oppleve en reaksjon, selv om dette ikke kan garanteres.

DMP vurderer at dersom en norsk pasientpopulasjon behandles i tråd med anbefalingene fra medisinske fagekspertene, vil effekten av ED sannsynligvis være høyere på gruppenivå enn i studiepopulasjonen (FAS). Pasienter med høy antistofftiter, eldre pasienter med høy mortalitetsrisiko, samt pasienter som har risiko for levertransplantasjon vil trolig ikke være aktuelle for behandling med ED i Norge.

Kostnadseffektiviteten av ED øker dersom behandlingen begrenses til pasienter som forventes å ha langvarig nytte. Selv om man i klinisk praksis vil selekttere pasienter man antar at vil ha en langvarig nytte av ED, kan uforutsette hendelser, slik som urelaterte dødsfall eller IRR som man ikke klarer å håndtere, oppstå. DMP vurderer at det ut over dette ikke er mulig å identifisere pasienter innenfor gruppen som er pekt på av de medisinske fagekspertene, hvor man eventuelt kan forvente bedre eller mindre variasjon i effekten.

Effekt på FIX aktivitet og ABR:

I løpet av oppfølgingsperioden på 48 måneder i HOPE-B studien hadde 1 pasient returnert til profylakse grunnet avtagende effekt av ED. For de resterende pasientene, som var i live og ikke hadde gjennomgått transplantasjon, ser faktoraktivitet etter administrasjon av ED foreløpig ut til å være stabil ved måned 48. Det er kun en pasient som har en faktoraktivitet < 5 % i denne perioden. Dataene fra HOPE-B studien støttes av at samtlige 3 pasienter i CT-AMT-061-01 fremdeles ikke hadde gjenopptatt profylakse etter en oppfølgingstid på 60 måneder. DMP antar likevel at det etter hvert vil være aktuelt for flere pasienter å gjenoppta profylaktisk FIX behandling, men hvor lang effektvarighet av ED man kan anta er fremdeles for tidlig å vurdere. Dette drøftes i kapittel 3.4.3. Ved hvilket tidspunkt profylakse gjenopptas i norsk klinisk praksis, vil være basert på individuelle vurderinger hvor flere parametere, inkludert faktoraktivitet <5 % og eventuelt blødningsmønster, vektlegges. DMP vurderer at blødningskontroll etter behandling med ED, kombinert med individuell oppfølging og vurderinger rundt når det er riktig å gjenoppta fullskala profylakse, vil være god i norsk klinisk praksis.

Gjennomsnittlig justert ABR var [REDACTED] for FAS-populasjonen i perioden 7-48 måneder etter behandling med ED (N=54). For norsk klinisk praksis antas en median ABR på rundt 1 hos dagens pasienter som får FIX profylakse. DMP antar likevel at pasienter som eventuelt behandles med ED i norsk klinisk praksis ikke vil ha en dårligere blødningskontroll enn med dagens profylaktiske behandling, ettersom pasientene behandlet med ED vil følges opp med samme frekvens og etter samme kliniske kriterier som pasienter behandlet med faktorprofylakse. Behandlende spesialister vil gjøre individuelle vurderinger rundt gjenopptak av profylakse slik at denne startes ved behov og på riktig tidspunkt dersom pasientenes blødningsfenotype returnerer.

CSL Behring har levert en subgruppeanalyse for [REDACTED] pasienter som før de startet på ED var behandlet med [REDACTED] i innledningsfasen av HOPE-B. Denne fasen varte minimum 6 måneder. Disse pasientene hadde en justert, gjennomsnittlig ABR på [REDACTED] ved måned 7-24 etter behandling med ED (9). Det er færre pasienter og en kortere oppfølgingstid som informerer resultatene i subgruppeanalysen sammenlignet med FAS populasjonen, noe som tilfører resultatene usikkerhet. DMP vurderer at det, ut fra biologiske mekanismer, er lite sannsynlig at pasienter som fikk en spesifikk EHL i en periode på minst 6 måneder vil ha en annen effekt av den påfølgende genterapien ED enn den samlede HOPE- B

populasjonen som mottok flere ulike typer EHL og SHL før genterapibehandling. DMP vurderer at evt. forskjeller mellom subgrupper sannsynligvis kan tilskrives tilfeldigheter knytte til det lave pasientantallet og den korte oppfølgingstiden.

Som beskrevet i kapittel 3.3.3 har behandlingen av hemofili gradvis forbedret seg, noe som har bidratt til en stadig bedre prognose for pasientene. Dette har igjen ført til endrede behandlingsmål og en praksis der man tilstreber høyere FIX-aktivitet under behandling. Det kan ikke utelukkes at pasienter som får behandling med ED oppnår et høyere faktoraktivitetsnivå over tid enn pasienter som får dagens fullskala profylakse. Den kliniske betydningen av dette er imidlertid ukjent, selv om dagens pasienter anses å ha god blødningskontroll. Med profylaktisk behandling er man avhengig av god compliance og jevnlig tilførsel av FIX, mens ED er en engangsbehandling. DMP diskuterer mulige fordeler og ulemper av de to behandlingene nærmere i kapittel 3.4.2.

Livskvalitet:

Som tidligere beskrevet antyder dataene fra HOPE-B en generell forbedring eller stabilisering i livskvalitet over tid, med små individuelle variasjoner. Disse resultatene må vurderes i lys av at pasientene i HOPE-B studien hadde flere blødninger ved baseline enn hva som er representativt for norske pasienter slik at den relative effekten av behandling med genterapi ble større i studien, jfr kapittel 3.3.

Medisinske fageksperter beskriver at norske hemofilipasienter har en livskvalitet og blødningskontroll som er svært god med dagens profylakse, og at man ikke forventer at denne endres for pasienter som får genterapi istedenfor profylakse.

For den enkelte pasient kan behandling med genterapi og perioden hvor man unngår jevnlig infusjoner med FIX ha en verdi, men nytten av dette må veies opp mot eventuelle bivirkninger og forsiktighetsregler som må tas hensyn til i perioden etter administrasjon av ED. Dette beskrives ytterligere i kapittel 3.4.2.

DMPs konklusjon

Behandling med ED vurderes å ha klinisk relevant effekt på blødninger og FIX aktivitetsnivå. Blødningsfrekvens og FIX-aktivitetsnivå hos norske pasienter er ikke dokumentert i registre eller studier, men basert på behandlingsmål og behandlingspraksis beskrevet av medisinske fageksperter og nordiske retningslinjer vurderer DMP at blødningskontroll og helserelaterte livskvalitet på gruppenivå vil være minst like god med ED som med dagens standardbehandling.

Pasienter man antar ikke vil kunne ha langvarig nytte av ED vil ikke motta behandling i norsk klinisk praksis, dette innebærer en mer selektert populasjon enn studiepopulasjonen. Det forventes likevel at det unntaksvis vil være enkelte pasienter som av ulike årsaker ikke får effekt eller en kortvarig nytte av ED blant norske pasienter.

Hvor lenge pasientene gjennomsnittlig kan forvente å ha effekt av behandling med ED er usikkert, gitt studiens begrensede oppfølgingstid og en rekke andre faktorer, dette diskuteres nærmere i neste kapittel.

3.4.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjon for sikkerheten av ED bygger på hovedstudien HOPE-B og den dosefinnende studien CT-AMT-061-01.

Behandlingsrelaterte TEAEs fra 48 månedersoppfølging i HOPE er presentert i Tabell 10. Minst en behandlingsrelaterte TEAE ble rapportert hos 72,2 % (n=39) av studiedeltakerne i HOPE-B studien ved 48 måneders oppfølging.

De hyppigste rapporterte behandlingsrelaterte TEAEs var de samme etter 24, 36 og 48 måneder for HOPE-B (9).

Tabell 10 Behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser (TEAEs) rapportert hos >5% av studiedeltakerne i HOPE-B ved 48 måneder.

	HOPE-B (N=54)	
	n(%)	Events
Enhver TEAE relatert til studiebehandling	39 (72,2)	96
Alaninaminotransferase økt	10 (18,5)	11
Hodepine	8 (14,8)	9
Influensalignende sykdom	7 (13,0)	8
Aspartataminotransferase økt	6 (11,1)	7
Blodkreatinkinase økt	4 (7,4)	6
Svimmelhet	4 (7,4)	4
Tretthet	4 (7,4)	4
Kvalme	4 (7,4)	4
Artralgi	3 (5,6)	3
Infusjonsrelatert reaksjon	3 (5,6)	3

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

I preparatomtalen er IRR eksemplifisert med overfølsomhet, reaksjon på infusjonsstedet, svimmelhet, øyepruritt, flushing, smerter i øvre abdomen, urticaria, ubehag i brystet, pyreksi.

I FAS populasjonen opplevde 13 % (n=7) av deltakerne lette til moderate infusjonsrelatert reaksjoner. Infusjon ble stanset og behandlet hos 3 pasienter og gjenopptatt med lavere infusjonshastighet etter behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider. En av studiepasientene kunne ikke gjenoppta infusjonen etter pause og mottok kun 10 % av planlagt dose (1).

Ingen studiedeltakere i CT-AMT-061-01 opplevde IRR som krevde dose- eller hastighetsreduksjon ved administrasjon (9).

Hepatiske reaksjoner

En immunrespons på AAV5-kapsidproteinet vil oppstå etter administrering av ED og kan føre til forhøyede leververdier. Forhøyede leververdier kan være forbundet med redusert faktor IX aktivitet og indisere

behov for kortikosteroid behandling. Det er foreløpig ukjent hvordan levertoksiske legemidler eller substanser som alkohol kan påvirke sikkerhet og effekt av ED. Før behandling med ED bør det derfor avgjøres om slike substanser kan aksepteres etter behandling med ED, da de kan bidra til redusert effekt og økt risiko for leverreaksjoner (15).

Lett forhøyede levertransaminaser ble observert etter behandling med ED, særlig i de første 3 månedene. I studien ble det rapportert forhøyede ALAT-nivåer hos 23% (n=13/57) pasienter. Blant disse var det 9 pasienter som krevde behandling med kortikosteroider. Forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) nivåer oppstod i perioden fra dag 22 til 787 etter administrering, med en gjennomsnittlig varighet av kortikosteroidbehandlingen på 81,4 dager.

I løpet av en 60-måneders oppfølging fra CT-AMT-061-01-studien ble det [redacted] studiedeltakere. Hendelsene var milde til moderate i alvorlighetsgrad og krevde ingen behandling (9).

Risiko for tromboemboliske hendelser

Etter behandling med ED kan nivået av faktor IX-protein øke, og hos enkelte pasienter kan det overstige normalnivået i en begrenset periode. Unormalt forhøyede nivåer av faktor IX kan medføre unormal blodkoagulering og øke risikoen for trombose (9).

I HOPE-B studien ble en tromboembolisk hendelse rapportert, der en studiedeltaker opplevde et forbigående iskemisk anfall (TIA) 229 dager etter administrering av dosen. Pasienten hadde underliggende avansert hjerte- og cerebrovaskulær sykdom (9).

Ingen tromboemboliske hendelser er rapportert i en oppfølgingsperiode på 60 måneder i CT-AMT-061-01 studien.

Risiko for malignitet som følge av vektorintegrasjon

Selv om AAV5 - vektorens genetiske materiale for det meste forblir utenfor vertens DNA i cellene, kan en liten del tilfeldig integreres i vertens DNA. Dette kan øke risikoen for genetiske endringer, som i verste fall kan føre til utvikling av svulster (15).

I løpet av en oppfølgingsperiode på 48 måneder ble det i HOPE-B-studien rapportert tre tilfeller av behandlingsrelaterte bivirkninger som kvalifiserte for spesiell varsling knyttet til utvikling av ny eller tilbakevendende kreft. Disse tilfellene inkluderte hepatocellulært karsinom (debut 365 dager etter behandling med ED), prostatakreft (debut 350 dager etter behandling med ED) og basalcellekarsinom (debut 550 dager etter dosering). I tillegg utviklet én studiedeltaker gastrointestinalt lymfom etter behandling med ED. Det er ikke avklart om dette var relatert til behandlingen (1,9).

Ingen behandlingsrelaterte bivirkninger som var knyttet til utvikling eller tilbakevending av kreft er rapportert for studiedeltakerne i CT-AMT-061-01 i en oppfølgingsperiode på 60 måneder.

Død og andre alvorlige uønskede medisinske hendelser

I HOPE-B studien døde en studiepasient av et ikke-behandlingsrelatert kardiogent sjokk 15 måneder etter behandling med ED. Ingen andre dødsfall ble rapportert fra 24 til 48 måneder (9).

I CT-AMT-061-01-studien ble det ikke rapportert om dødsfall i løpet av en oppfølgingsperiode på 60 måneder. En alvorlig uønsket medisinsk hendelse ble registrert i løpet av det fjerde året etter

behandlingen. Den aktuelle hendelsen involverte en studiedeltaker som utviklet osteonekrose, med symptomer som debuterte på dag [redacted] etter behandlingen. Tilstanden vedvarte frem til datauttrekket for 4-års oppfølging. [redacted]
Hendelsen ble klassifisert som moderat alvorlig, men ble av firma vurdert som ikke relatert til studiebehandlingen (9).

Levertoksiske legemidler eller substanser:

Det er begrenset erfaring med bruk av ED hos pasienter som bruker levertoksiske legemidler eller substanser inkludert alkohol. Sikkerhet og effekt av ED under slike omstendigheter er ikke fastslått. Preparatomtalen anbefaler at behandlende lege tar i betraktning at slike substanser kan redusere effekten av ED og øke risikoen for mer alvorlige leverreaksjoner, spesielt det første året etter administrering av ED (15).

Gjentatt behandling og innvirkning på AAV-mediert behandling:

Det er foreløpig ikke kjent hvorvidt eller under hvilke betingelser behandling med ED kan gjentas, og i hvilken grad utviklede endogene kryssreagerende antistoffer kan interagere med kapsidet til AAV-vektorer brukt i annen genterapi, noe som potensielt kan påvirke behandlingseffekten. Preparatomtalen omtaler ED som en engangsbehandling (15).

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til ED er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

DMP legger til grunn at man i norsk klinisk praksis ikke vil gjenta behandling med ED.

I den pivotale studien oppstod infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) under administrasjon av ED hos 13 % av pasientene, hvorav en pasient kun mottok 10 % av planlagt dose. Denne pasienten hadde ikke effekt av ED og kunne aldri slutte på profylaktisk behandling med FIX. Medisinske fageksperter oppgir at man generelt har gode rutiner for å håndtere infusjonsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner, men at slike reaksjoner er noe som innimellom skjer også ved administrasjon av andre legemidler i klinisk praksis. Man forventer å nesten alltid kunne få administrert hele dosen av ED selv om pasientene skulle oppleve en reaksjon, men det kan selvfølgelig ikke garanteres at dette alltid kan håndteres.

Fordelen med å unngå ukentlig tilførsel av FIX-konsentrat må av den individuelle pasienten veies opp mot nødvendige endringer i livsstil, slik som å avstå fra alkohol, mulig tromboserisiko og kreftrisiko. En del av pasientene vil oppleve hepatisk reaksjon, og flere vil trenge behandling med kortikosteroider for å kontrollere den hepatiske reaksjonen og hindre eller mildne en potensiell reduksjon av transgenuttrykk. Nytten av behandling med ED må derfor også veies opp mot eventuelle bivirkninger som behandling med kortikosteroider kan medføre.

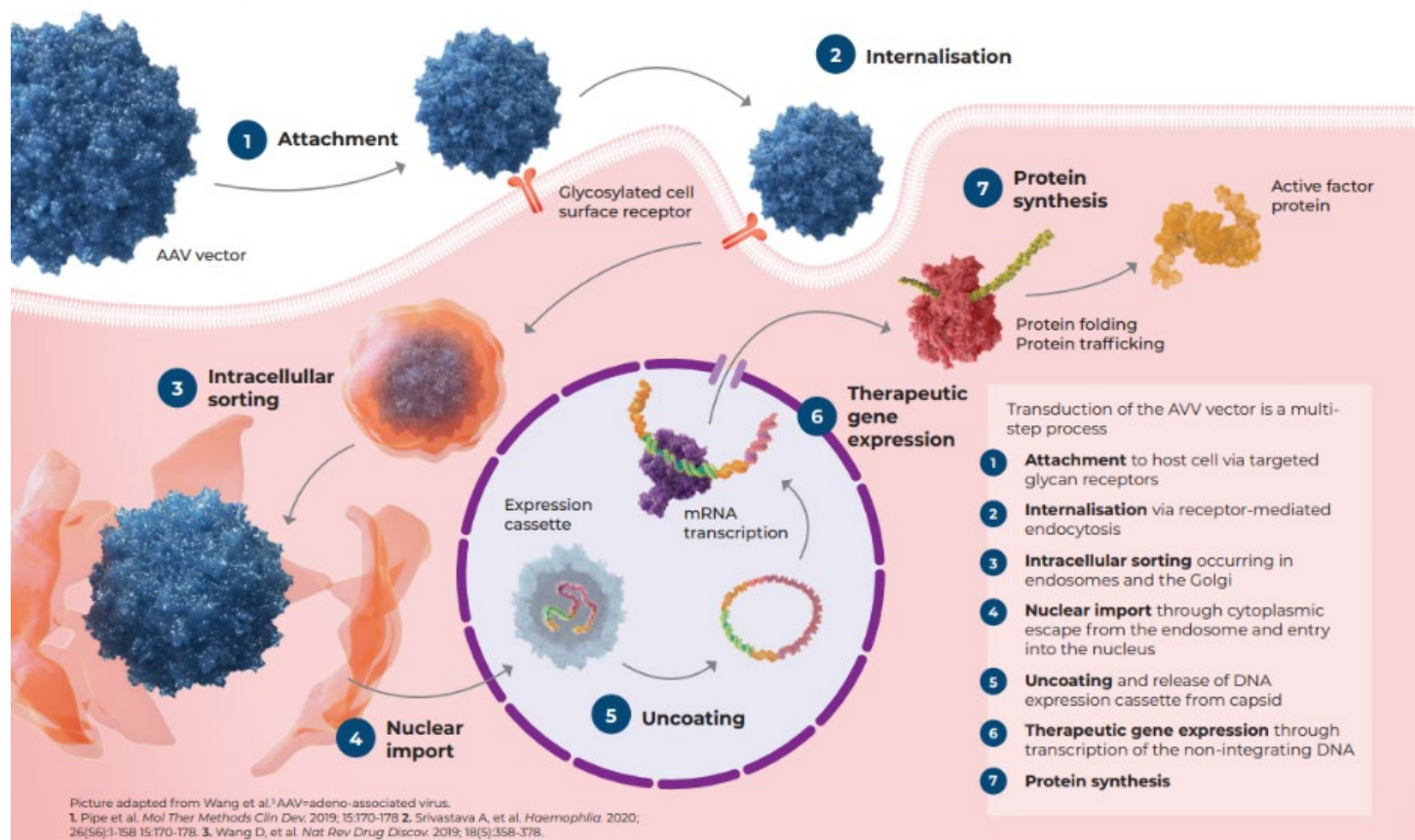
DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

For norsk klinisk praksis, hvor hemofilipasientene allerede er godt behandlet med individuelt tilpasset FIX profylakse, er det særlig viktig å gjøre vurderinger for den enkelte pasient om nytten av behandling med ED står i forhold til nødvendige livsstilsendringer når det gjelder bl.a. alkohol, og hvor det er en risiko av ukjent størrelse for tromboemboliske hendelser og kreft. Nytten av behandling med ED må også veies opp

mot eventuelle bivirkninger behandling med kortikosteroider kan medføre. På nåværende tidspunkt foreligger det begrenset data om langtidsikkerhet ved behandling med ED.

3.4.3 Effektvarighet genterapi og re-start med profylaktisk faktorerstatning

ED er et genterapeutisk legemiddel som inneholder et humant FIX-gen (HFIXco-Padua). DNA- sekvensen som koder for human faktor IX er pakket inn i et ikke-repliserende rekombinert adenoassosiert viral vektor av serotypen 5 (AAV5) og er under kontroll av den leverspesifikke promotoren LP1 (se Figur 5). Etter en enkelt intravenøs infusjon opptas ED hovedsakelig i hepatocytter, der vektor DNA-et forblir nesten utelukkende i episomal form, og gir langvarig leverspesifikk ekspresjon av faktor IX-Padua proteinet. Som et resultat av dette reduserer ED delvis eller fullstendig mangelen på faktor IX hos pasienter med hemofili B (15).



Figur 5 Virkningsmekanismen til etranakogenedezaparvovek (kilde: innsendt dokumentasjon)

Varigheten av genterapiens effekt er usikker, da det er ukjent hvor lenge konsentrasjonen av FIX-Padua-genet i hepatocytene forblir tilstrekkelig høy til at leveren selv kan produsere adekvate mengder FIX. Over tid, etter hvert som hepatocytene deler seg og leveren regenererer, kan konsentrasjonen av genmaterialet reduseres. Det kan heller ikke utelukkes at episomet med genmaterialet degraderes gjennom intracellulære prosesser. Når FIX-produksjonen i pasientens egen lever faller under et kritisk nivå, vil det være nødvendig å supplere med eksternt produsert FIX via regelmessige infusjoner.

Hvor lenge genterapi levert til hepatocytter har effekt, avhenger bl.a. av raten for leverens fornyelse. Leveren består av flere typer celler, som har ulike turnover tider. Noen typer hepatocytter er byttet ut i

løpet av et år, mens andre typer vil være til stede lengre enn 10 år. Samtidig er det ikke kjent om den hastighetsbegrensende faktoren for FIX-produksjon er hvor mange celler som har minimum et episom, eller hvor mange episomer som er til stede akkumulert. Dersom det er tilstrekkelig at hver celle har minimum et episom, så vil effekten kunne være lengre enn hepatocyt turnover. Dette er beskrevet nærmere i metodevurderingen av Roctavian (16).

Det er også knyttet usikkerhet til hvor godt den viral vektoren tas opp i levercellene hos personer med eksisterende anti-AAV5 antistoffer. Resultater fra sensitivitetsanalyser utført av EMA på FIX-aktivitet og nøytraliserende AAV5-antistoffer indikerer høyere FIX-aktivitet hos individer uten AAV5 nAbs (1). Den pågående studien CSL222_4001 vil kunne avklare hvordan immunitet mot AAV5 kan påvirke langtidseffekt. Medisinske fageksperter antar at enn så lenge vil kun pasienter uten eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer behandles i Norge.

Fagekspertene trekker fram at det er en fordel at ED gir ekspresjon av FIX-Padua i leveren, hvor også endogent FIX produseres. FIX-Padua er også mer potent i forhold til faktoraktivitet av endogen FIX. I tillegg inneholder ED et gen i full lengde, dvs. ikke trunkert slik genet for FVIII er i genterapien Roctavian for behandling av hemofili A, noe som også øker sannsynligheten for vellykket ekspresjon av faktorprotein. Dette gir grunn til å tro at ED kan ha langtidseffekt.

Foreløpige data viser en stabil og klinisk relevant effekt av ED frem til 48-60 måneder på årlig blødningsrate og faktoraktivitetsnivå hos majoriteten av pasientene. Langtidseffekten etter dette tidspunktet er imidlertid usikkert som følge av begrenset oppfølgingstid og begrenset informasjon om faktorer som kan påvirke langtidseffekt. Det er imidlertid indikasjon på at effekten kan være utover 60 måneder da det finnes dokumentert effekt på 10 -12 år etter behandling med liknende genterapi hos individer med alvorlig hemofili B (17). Datagrunnlaget er imidlertid svært begrenset, da oppfølgingsdataene er basert på et lite antall individer (N=10).

Også fagekspertene henviser til data fra andre studier på genterapi ved hemofili B med lengre oppfølgingstid enn pivotalstudien for ED. Fagekspertene vurderer at foreliggende data for ED per i dag viser en stabil effekt, og at det samlet er grunn til å anta at man kan se en gjennomsnittlig effektvarighet (tid til re-start profylakse) som varer 10-12 år eller lengre for ED. Fagekspertene påpeker imidlertid at det ikke er mulig å predikere hvor langvarig effekten vil være ettersom mye er usikkert og man ikke har data med lengre oppfølgingstid.

Oppfølgingsdata fra HOPE-B, CT-AMT-061-01 og CSL222_4001 studiene vil kunne avklare langtidseffekt og sikkerhet utover 48-60 måneder. I henhold til markedsføringstillatelsen er CSL forpliktet til å følge opp studiedeltakere som har mottatt ED i minst 15 år for å rapportere om langtidsvirkning og sikkerhet (1).

Ifølge medisinske fageksperter vil restart av profylakse vurderes individuelt ut fra både blødningsfenotype og faktoraktivitetsnivå. Restart av FIX profylakse etter behandling med ED vil vurderes individuelt når konsentrasjonen avtar til et sted mellom 3-5%. Blødningsmønster og type (spontan, traumatisk, ledd) vil også bli tatt i betraktning. Medisinske fageksperter påpeker at det er vanskelig å fastsette absolutte kriterier for når man skal gjenoppta profylaktisk behandling, og at dette er noe som naturligvis bør diskuteres med pasienten.

DMPs vurdering

Foreløpige data fra HOPE-B studien og CT-AMT-061-01 studien viser en stabil effekt på blødningskontroll og FIX aktivitetsnivå frem til 48-60 måneder, med de begrensningene som er presentert i kapittel 3.

DMP vurderer at effekten av ED på gruppenivå trolig vil være langvarig, men at det ikke er mulig å kvantifisere dette nærmere, da oppfølgingsdata er begrenset til 48 og 60 måneder for henholdsvis pivotalstudien og støttstudien. En oppfølgingstid på 48 og 60 måneder regnes som relativt kort i dette tilfellet, fordi DMP mener at det er grunnlag for å tro at pasientene kan ha nytte av behandlingen i en periode som er betydelig lengre enn dette, selv om det per i dag ikke har vært mulig å predikere eller tallfeste denne nærmere. Flere faktorer, som eksisterende immunitet mot AAV5 og levercellenes turnover rate, kan påvirke effekt på sikt. Det foreligger studiedata fra en relativt liten populasjon.

Antagelsene om at effekten kan bli langvarig hos flere pasienter, støttes av at mange av studiepasientene i HOPE-B studien har en relativt høy FIX-aktivitet som tilsynelatende er stabil, samtidig som det finnes dokumentert effekt 10 -12 år etter behandling med en liknende genterapi hos pasienter med alvorlig hemofili B.

DMPs konklusjon om langtidseffekt og tiden til gjenopptak av FIX profylakse

Det er ikke mulig å predikere eller tallfeste hvor langvarig effekt og nytte av ED man kan forvente. Oppfølgingsdata er begrenset til 48 og 60 måneder, noe som regnes som kort tid i denne sammenheng. DMP antar at nytten av behandling med ED og tiden til gjenopptak av FIX profylakse i norsk klinisk praksis, vil være langvarig, og sannsynligvis flere år lengre enn studieoppfølgingen.

4 Økonomisk analyse

For å estimere kostnadseffektiviteten av ED har CSL Behring levert en kostnad-per-QALY analyse hvor ED sammenlignes med EHL (eftrenonakog alfa) for behandling av voksne pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B. I innsendt analyse har CSL Behring lagt til grunn en mereffekt av ED på blødningskontroll og livskvalitet.

DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er grunn til å anta mereffekt av ED sammenlignet med fullskala faktorprofylakse (se Kapittel 3.3) for norske pasienter med hemofili B. Dette er basert på omtale i de nordiske hemofiliretningslinjene og innspill fra medisinske fageksperter. DMP har derfor ikke vurdert innsendt kostnad-per-QALY analyse fra CSL Behring, og presenterer i stedet en kostnadssammenligning.

4.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Tabellen under oppsummerer legemiddelprisene som inngår i estimering av legemiddelkostnadene og kostnadssammenligningen. Det er inkludert legemiddelkostnader knyttet til behandling med etranakogendezaparvovek (ED) og EHL (eftrenonakog alfa). Alle legemiddelpriser i tabellen er hentet fra DMPs nettsider, og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.).

Tabell 11. Relevante legemiddelkostnader. Priser med maksimal AUP uten mva per 20.10.2025.

Legemiddel	Legemiddelform	Paknings- størrelse	Kostnad pr. pakning (NOK)
Etranakogendezaparvovek (ED)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Hetteglass 10 ml Sett	34 422 990,40
Eftrenonakog alfa (EHL)	Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	Hetteglass 250 IU	2 698,16
		Hetteglass 500 IU	5 364,40
		Hetteglass 1 000 IU	10 696,80
		Hetteglass 2 000 IU	23 223,68
		Hetteglass 3 000 IU	34 744,00

Det foreligger konfidensielle, fremforhandlede priser for komparator eftrenonakog alfa, som avviker fra det som er presentert i tabellen over.

4.2 Kostnadssammenligning/ terskelanalyse

4.2.1 Forutsetninger i kostnadssammenligning/ terskelanalyse

Gitt usikkerhet i effektvarighet av intervensjonen, har DMP utført en terskelanalyse for å belyse på hvilket prisnivå en eventuell innføring av ED til aktuelle pasienter kan antas å være kostnadsnøytral.

Forutsetninger lagt til grunn i beregninger av legemiddelkostnadene over tid, er presentert i tabellen under.

Tabell 12. Oversikt over forutsetninger som ligger til grunn i DMPs kostnadssammenligning/ terskelanalyse.

Antagelse/ forutsetning	Inputverdi	Kilde
Kostnadstyper inkludert	Legemiddelkostnader	-
Legemiddelpriser	Maksimal AUP uten mva.	https://www.legemiddelsok.no/ , i henhold til DMPs Retningslinjer
Dosering	<i>Intervensjon</i> 2 x 10 ¹³ gc/kg kroppsvekt som tilsvarer 2 ml/kg kroppsvekt (enkeltdose)	I henhold til godkjent preparatomtale
	<i>Komparator</i> Gjennomsnittlig årlig forbruk av 4 250 IE/kg per pasient.	Innspill fra medisinske fageksperter 4 000- 4 500 IE/kg/året (Se i kapittel 3.3) Samme dose antas ved gjenopptak profylakse.
Kroppsvekt	86,6 kg	Folkehelseinstituttet (11)
Diskonteringsrate	4 % per år (kun aktuell for komparator)	I henhold til DMPs Retningslinjer
Svinn	Legemiddelkostnadene beregnes med utgangspunkt i hele hetteglass	-
Samtidig behandling med FIX	Ikke tatt hensyn til i terskelanalysen. Inngår i generell usikkerhet om effektvarighet av ED.	De første månedene etter administrering av ED, må pasienten få samtidig behandling med FIX inntil egenproduksjon av FIX er etablert (15).

Pasientene i HOPE-B studien hadde et gjennomsnittlig FIX forbruk på 3 024 IE/kg/år før behandling med ED. I tråd med at DMP benytter ABR fra norsk klinisk praksis som grunnlag, anvendes også FIX-forbruket og -kostnaden fra norsk klinisk praksis i analysen, med et forbruk på 4 250 IE/kg/år. DMP anslår en lavere ABR for komparator enn det CSL Behring har brukt i sine analyser. Samtidig har DMP lagt til grunn årlige legemiddelutgifter for profylakse som er 40 % høyere enn det studien indikerer. DMP har ikke kvantifisert hvordan en sammenligning av ABR og årlig FIX forbruk fra HOPE-B vs. norsk klinisk praksis eventuelt ville ha påvirket kostnad-nytte-forholdet.

4.2.2 Analyseresultater

Estimert legemiddelkostnad for intervensjon og komparator er vist i Tabell 13. Det understrekes at ED gis en gang i livet, mens dagens alternativ tas kontinuerlig livet ut. For gjennomsnittsvekt og doseringen benyttet i beregninger av gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad per pasient ved behandling med EHL, se i Tabell 12. DMP har anvendt pakningsstørrelsen med lavest kostnad per IU/kg, hetteglass av 3 000 IU. For intervensjonen samsvarer ifølge CSL Behring kostnaden per pasient kostnaden per sett, selv om det gis ulik dose avhengig av pasientens vekt.

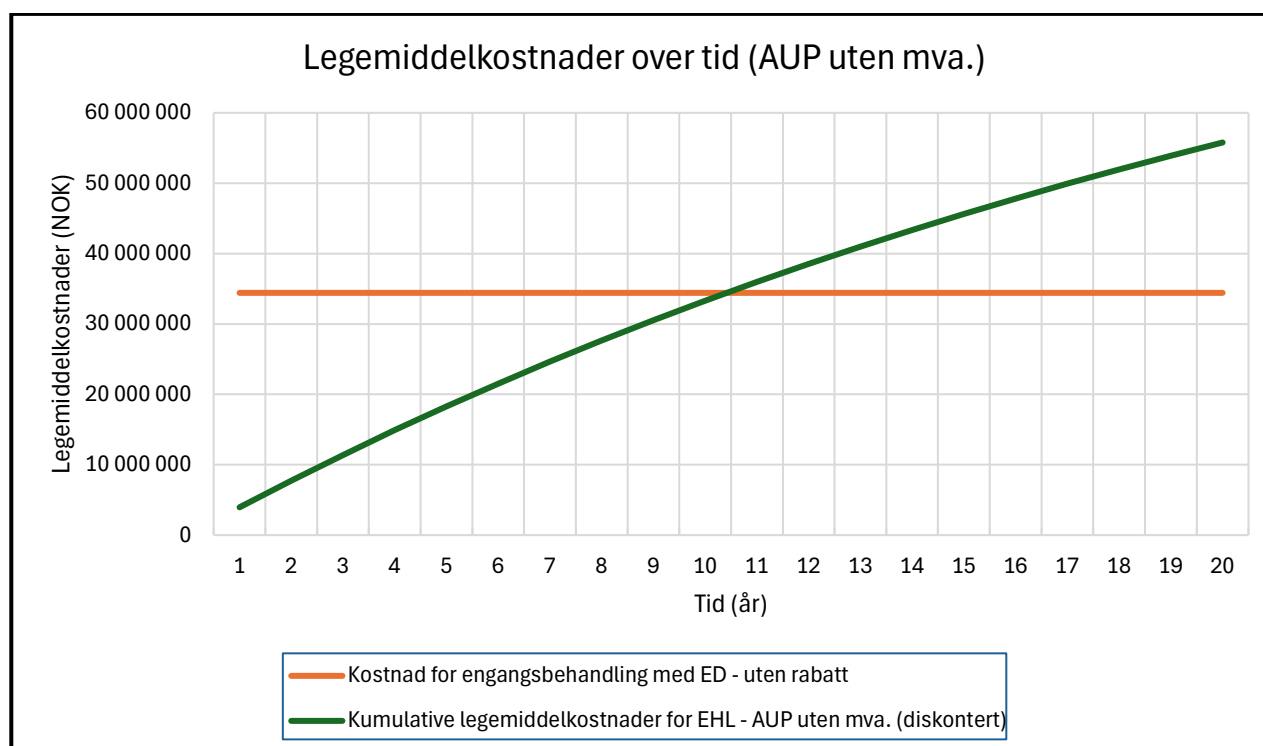
Tabell 13. Legemiddelkostnad per type behandling (estimat). Priser med maksimal AUP uten mva. per 20.10.2025.

	Behandling med ED (NOK) (Engangsbehandling)	Behandling med EHL (NOK) (Gjennomsnitt per år)
Legemiddelkostnad	34 422 990	3 947 119

ED- Etranakogendezaparovvek, EHL (Eftrenonakog alfa), NOK- norsk krone

Som presentert i tabellen over koster behandling med ED om lag 34,4 millioner NOK for en pasient med kroppsvekt på 86,6 kg. Til sammenligning er årskostnaden for behandling med EHL ca. 3,9 millioner NOK basert på maks AUP, uten mva. De totale legemiddelkostnadene for behandling med EHL er lavere når man legger til grunn dagens konfidensielle rabatt.

Figur 6 illustrerer prinsippet som legges til grunn i terskelanalysen, men på grunn av konfidensielle rabatterte priser for komparator vises ikke det reelle kostnadsforhold mellom intervensjon og komparator som legges til grunn for beslutning i Beslutningsforum for nye metoder.



Figur 6. Legemiddelkostnader over tid for engangsbehandling med ED versus livslang behandling med EHL, her EA (eftrenonakog alfa). Legemiddelkostnader for EHL vises som kumulative kostnader over tid og er diskontert, mens kostnaden for ED inntreffer en gang i første året. Legemiddelpriser med maksimal AUP uten mva.

Resultater med konfidensielle priser finnes i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Analysene DMP har utført basert på de forhandlede rabatterte legemiddelprisene for komparator, viser at en betydelig lavere pris for ED enn det som presenteres i Figur 6 er nødvendig for at innføring av behandling med ED kan antas å være kostnadsnøytral sammenlignet med EHL.

4.3 Usikkerhet i analysen

Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen. Med de dataene som er tilgjengelige per nå, er den gjenstående usikkerheten i DMPs analyser stor. Usikkerheten i analysen er i hovedsak knyttet til effektvarighet av ED, og størrelsen på effekten hver enkelt pasient vil kunne oppnå.

Analysen er en kostnadssammenligning hvor effektvarighet av ED er usikker, mens effekt og kostnader av dagens behandling er kjent. Dersom en for lang effektvarighet legges til grunn for ED, risikerer man å betale mer for ED enn dagens profylaktiske behandling, samtidig som det ikke er grunn til å tro at ED gir mereffekt på blødningskontroll og livskvalitet. Legger man til grunn en effektvarighet for ED som senere viser seg å bli kortere enn hva den gjennomsnittlige norske pasient opplever, vil det være mulig med en besparelse ved innføring av ED.

5 Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Hemgenix ved moderat til alvorlig hemofili B

Rundt 113 norske pasienter var per 2024 diagnostisert med hemofili B, og av disse hadde henholdsvis 33 og 52 pasienter alvorlig og moderat hemofili B. Det er ikke kjent hvor mange av pasientene med moderat hemofili som har FIX aktivitet < 2 % (jamfør inklusjonskriteriene i HOPE-B studiene).

Tabell 14. Antall kjente norske pasienter med hemofili B per 2024. Kilde OUS, Senter for sjeldne diagnoser

Alvorlighetsgrad av hemofili B	Antall pasienter
Alvorlig	33
Moderat	52
Mild	28

Medisinske fageksperter har gitt innspill på at man for alvorlig hemofili B (FIX < 2 %) kan anta at det etter en eventuell innføring i Nye Metoder vil være aktuelt å behandle maksimum 5-10 pasienter med Hemgenix den første perioden etter innføring, og at tilfanget av nye pasienter etter dette vil være 1 eller 2 nye pasienter per år; disse tilkommer i samme rate som flere pasienter blir voksne/eldre og vurderes til å leve «stabile liv», se i kapittel 3.1 og 3.2 for en ytterligere beskrivelse av disse pasientene.

Fagekspertene mener det vil være grunn til å behandle aktuelle pasienter fortløpende med Hemgenix fordi man har stor tro på at behandlingen vil ha en god langtidseffekt. Antagelsene rundt pasientantall er ifølge de medisinske fagekspertene basert på at opptil 40 % av pasientene kan ha antistoffer mot den

adeno-baserte virusvektoren slik at behandlingen ikke vil være indisert. Videre vil behandlingen bli gitt i henhold til godkjent indikasjon, dvs til voksne pasienter som ikke tidligere har hatt antistoffer mot FIX, som har adekvat leverfunksjon osv, slik som beskrevet i kapittel 3.1 og 3.2

DMP har dermed lagt til grunn at det innledningsvis vil behandles 5-10 pasienter med Hemgenix, og at etter dette vil det være aktuelt med 1 eller 2 nye pasienter per år. Dette er et noe høyere anslag enn CSL Behring sitt anslag på ■■■ pasienter totalt for de neste 5 årene.

DMP velger å bruke gjennomsnittstall av anslagene til medisinske fagekspertene i budsjettberegninger, se Tabell 15 (avrundet tall). Det antas at behandling med Hemgenix vil erstatte behandling med Alprolix hos aktuelle pasienter.

Tabell 15. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Hemgenix, dersom Hemgenix blir innført	8	2	2	2	2
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Alprolix, dersom Hemgenix IKKE blir innført	8	2	2	2	2

Presenterte tall er avrundet. I beregningene er det benyttet 7,5 pasienter første året, og 1,5 pasienter årene etterpå.

5.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

DMP har all hovedsak lagt samme forutsetninger som i kostnadssammenligningen og terskelanalysen for beregningen av legemiddelkostnad per pasient per år, som vist i Kapittel 4.2. Derimot er kostnadene i budsjettberegninger udiskonterte og inkluderer merverdiavgift (mva.), jf. DMPs retningslinjer.

Tabell 16. Legemiddelutgifter per pasient for Hemgenix og Alprolix. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hemgenix	43 028 738	0	0	0	0
Alprolix	4 933 899	4 933 899	4 933 899	4 933 899	4 933 899

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Hemgenix og Alprolix i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Her presenteres budsjettresultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Kap. 5.1 mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Kap. 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 17. Tabellen viser årlige kostnader og ikke akkumulerte kostnader. De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 285 millioner NOK i det første budsjettåret (året med høyest budsjettvirkning), basert på maksimal AUP inkludert mva. Det understrekes igjen at det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser for komparator og resultatet illustrerer derfor ikke faktisk kostnadsforhold mellom intervensjon og komparator.

Tabell 17. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Hemgenix til behandling av aktuelle pasienter med moderat til alvorlig hemofili B (NOK, maksimal AUP inkludert mva., udiskonterte tall).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	SUM år 1-5
Hemgenix blir innført	322 715 535	64 543 107	64 543 107	64 543 107	64 543 107	580 887 963
Hemgenix blir ikke innført	37 004 243	44 405 091	51 805 940	59 206 788	66 607 637	259 029 698
Budsjettvirkning av anbefaling	285 711 293	20 138 016	12 737 168	5 336 319	-2 064 530	321 858 266

Budsjett basert på avrundet pasienttall, se Kapittel 5.1. Dersom beregninger baseres på anslag av henholdsvis 5 og 10 pasienter, vil budsjettvirkninger variere mellom 190 - 368 millioner NOK første året.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen og når pasientene starter på fullskala FIX profylakse igjen.

Referanser

1. Eur. Hemgenix - European Public Assessment Report. 2022.
2. Hemofili (blødersykdom) [Internett]. [sitert 18. februar 2025]. Tilgjengelig på: <https://www.oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/hemofili-blordersykdom/>
3. Nordic Hemophilia Council Hemophilia Guidelines [Internett]. [sitert 18. februar 2025]. Tilgjengelig på: <https://guidelines.nordhemophilia.org/hemophilia/>
4. 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.
5. Sykehusinnkjøp. Blodfaktorer avtalene 2212 og 2412. 2024.
6. CSL Behring. Phase III, Open-label, Single-dose, Multi-center, Multinational Trial Investigating a Serotype 5 Adeno-associated Viral Vector Containing the Padua Variant of a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) Administered to Adult Subjects With Severe or Moderately Severe Hemophilia B [Internett]. clinicaltrials.gov; 2025 jan [sitert 18. februar 2025]. Report No.: NCT03569891. Tilgjengelig på: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03569891>
7. CSL Behring. Phase IIb, Open-label, Single-dose, Single-arm, Multi-center Trial to Confirm the Factor IX Activity Level of the Serotype 5 Adeno-associated Viral Vector Containing the Padua Variant of a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) Administered to Adult Subjects With Severe or Moderately Severe Hemophilia B [Internett]. clinicaltrials.gov; 2024 jun [sitert 18. februar 2025]. Report No.: NCT03489291. Tilgjengelig på: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03489291>
8. Euro. Alprolix - Assessment report [Internett]. 2016. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alprolix-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. CSL BEHRING. Etranacogene dezaparvovec ID2022_075 Submission dossier. 2024.
10. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore S, Leebeek FWG, mfl. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Advances. 12. november 2019;3(21):3241–7.
11. Abel MH. Resultater fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020. 2020;
12. Pipe Steven W., Leebeek Frank W.G., Recht Michael, Key Nigel S., Castaman Giancarlo, Miesbach Wolfgang, mfl. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. New England Journal of Medicine. 22. februar 2023;388(8):706–18.
13. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosi A, mfl. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. Haemophilia. januar 2017;23(1):105–14.

14. Måseide RJ, Berntorp E, Astermark J, Olsson A, Bruzelius M, Frisk T, mfl. Health-related quality of life and physical activity in Nordic patients with moderate haemophilia A and B (the MoHem study). *Haemophilia*. 2024;30(1):98–105.
15. European Medicine Agency. Preparatomtale for Hemgenix [Internett]. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_no.pdf
16. Direktoratet for medisinske produkter. Valoktogenroksparvovek (Roctavian) til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne pasienter uten tidligere faktor VIII_hemmere og uten påviselige antistoffer til adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5). ID2020_058 [Internett]. 2024. Tilgjengelig på: https://www.nyemetoder.no/4a9100/contentassets/c1284eb022f640379abd3a8579175cf1/id2020_058_valoctocogene-roxaparvovec_roctavian_alvorlig-hemofili-a_metodevurdering---offentlig-versjon-oppdateret-11.10.2024.pdf
17. Reiss UM, Davidoff AM, Tuddenham EGD, Chowdary P, McIntosh JH, Riddell A, mfl. Stable Therapeutic Transgenic FIX Levels for More Than 10 Years in Subjects with Severe Hemophilia B Who Received scAAV2/8-LP1-Hfixco Adeno-Associated Virus Gene Therapy. *Blood*. 2. november 2023;142:1056.
18. Swedish Orphan Biovitrum. A 24-month Prospective, Non-interventional, International, Multicentre Study to Describe the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B [Internett]. clinicaltrials.gov; 2024 sep [siteret 19. februar 2025]. Report No.: NCT03901755. Tilgjengelig på: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03901755>

Appendiks 1: Komparatorstudien B-LONG

B-LONG er hovedstudien for eftrenonakog alfa og brukes som sammenligningsgrunnlag i evidenssyntesen, jamfør kapittel 2.

Tabell A1. Oversikt over komparatorstudien B-LONG.

B-LONG (18)	
Studie ID	NCT01027364
Design	Fase III, åpen, multisenter, ikke-randomisert
Studielokasjon	USA, Australia, Belgia, Brazil, Canada, Kina, Frankrike, Tyskland, Hong kong, India, Italia, Japan, Polen, Russland, Sør-Afrika, Sverige, og Storbritannia
Populasjon	Inklusjonskriterier: ≥12 år gutt/mann, minst 40 kg, diagnostisert med hemofili B (baseline faktor IX nivå ≤ 2%), minst 100 dager med eksponering med faktor IX produkt, trombocytall ≥ 100,000 celler/μL, N=123 Eksklusjonskriterier: • Faktor IX hemmer til stede • nyre eller lever dysfunksjon • diagnostisert med en koagulasjonsdefekt som ikke skyldes hemofili B • tidligere historie med anafylaksi forbundet med administrering av faktor IX eller intravenøs immunoglobulin administrering.
Intervensjon	Arm 1 - Ukentlig administrering: 50 IU/kg rekombinant human faktor IX Fc fusjons protein (rFIXFc) intravenøs injeksjon hver 7. dag til å begynne med, dosen deretter ble basert på deltakerens baseline farmakokinetiske målinger (BFM) med mål om at bunnkonsentrasjonsnivået skulle være 1-3% over baseline, eller som klinisk indisert. Tilpasninger til den første ukentlige dosen av rFIXFc (50IU/Kg) er basert på BFM, spontane blødningshendelser og bunnkonsentrasjonsnivåer som ble monitorert ved uke 4, 16, 26 og 39 (N=29). Før første dose med rFIXFc, fikk deltakerne i den sekvensielle BFM subgruppen en singel dose med 50 IU/Kg Benefix administrert intravenøst i klinikken etterfulgt av BFM prøvetaking. En singel dose med 50 U/Kg rFIXFc ble administrert etter 120 timers utskyllingsperiode av BeneFIX etterfulgt av BFM målinger for å få en baseline farmakokinetisk profil. I uke 25 (±1 uke) fikk deltakerne en singel dose 50 IU/Kg rFIXFc intravenøst for gjentatte farmakokinetisk målinger. Arm 2 – Intervall justert: 100IU/Kg rFIXFc intravenøs injeksjon hver 10 dag til å begynne med, deretter intervall som er basert på BFM som skal sørge for et bunnkonsentrasjonsnivå på 1-3% over baseline eller høyere (som klinisk

	indisert). Tilpasninger etter 10 dagers intervallet baserte seg på BFM og bunnkonsentrasjonsnivåer som ble monitorert ved uke 4, 16, 26 og 39 (N=12). Arm 3 - Behovsbasert behandling (on-the-demand) 20 til 100 IU/kg rFIXFc administrert intravenøst eller dose basert på deltakeren sin BFM for å oppnå mål om plasmanivå på 20- 100%, for behandling av milde til alvorlige blødningsepisoder (N=27). Arm 4 - Kirurgi: Operasjonsperioden og doseringen er avhengig av typen kirurgi deltakeren gjennomgår (40IU-100IU/Kg). Deltakerne som startet i studien i en av de andre behandlingsarmene før kirurgisk inngrep, vil returnere til den opprinnelige behandlingsgruppen. Deltakerne som ble med i kirurgiarmen, vil bli tildelt plass i en av de andre behandlingsarmene etter post-operativ rehabilitering (N=12).
Komparator	rFIX (BeneFIX, rekombinant faktor IX)
Primære endepunkter	• Antall deltakere med potensielt klinisk signifikante abnormaliteter på labtester frem til uke 52 ($\pm$ 1 uke) • Antall deltakere med uønskede hendelser relatert behandling (TEAEs) og behandlingstrengende uønskede hendelser frem til uke 52 + 30 dager ($\pm$ 1 uke). • Antall deltakere med ikke-alvorlige behandlings TEAEs i løpet av operasjonsperiode/rehabiliteringsperioden, frem til uke 52+ 30 dager ($\pm$ 1 uke). • Insidensraten av FIX inhibitor utvikling, frem til uke 52 ($\pm$ 1 uke). • Årlig blødningsrate • Sammenligning av årlig blødningsrate, estimert for hver behandlingsarm.
Viktige sekundære endepunkter	• Årlig RFIXFc forbruk per deltaker for hver behandlingsarm frem til uke 52 ($\pm$ 1 uke). • Årlig blødningsrate for spontane og traumatiske blødninger • Årlig blødningsrate basert på lokasjon (ledd, muskel, indre, hud/slimhinner) • Haem- A-QoL – Endring i selvrapportert livskvalitet, fra baseline til uke 52. • Antall injeksjoner for å opprettholde hemostase under store operasjoner.
Observasjonstid	52 uker + 30 dager $\pm$ 1 uke
Datakutt	2012 - 07
Studiestatus	Avsluttet

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie.
---	---------------------

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

CSL Behring har fått mulighet til å levere et 1-2 siders vedlegg som vedlegges rapporten og følger saken.

COMMENTS BY CSL BEHRING: Metodevurdering av Etranakogendezaparovvek (Hemgenix)

1. Transferability of results from HOPE-B to the Norwegian setting and utilizing the cost effectiveness model (CEM) in the assessment

CSL Behring recognizes the uncertainties raised by the DMP regarding transferability of results from HOPE-B to the Norwegian setting but emphasizes the important differences in quality of life (QoL) between Hemgenix and eftrenonakog alfa, driven by improvement in bleed rates. It is important to note that the original base case submitted by CSL Behring, which assumed a difference in QoL between the treatments, is a realistic scenario validated by clinical experts. The DMP analysis is too conservative when assuming no difference between Hemgenix and eftrenonakog alfa; it is likely that the expected outcome of treatment with Hemgenix, regarding QoL, is better than what is reflected in the DMP analysis.

There are several reasons why Hemgenix may have a positive impact on QoL compared to traditional factor IX (FIX) prophylactic treatments. Hemgenix is a one-time treatment that provides consistent FIX levels over time, eliminating the fluctuations associated with traditional prophylactic treatments. Additionally, the repeated infusions required with traditional FIX prophylactics may have a negative impact on patients' perceived mental health such as increased anxiety and depression (Al-Huniti et al. 2020). A patient treated with Hemgenix will only experience the physical discomfort of occasional infusions and will otherwise live a normal life without the burden of haemophilia. CSL Behring agrees that it is important to acknowledge some limitations of the present health economics evaluation, primarily the lack of a head-to-head trial directly comparing patient HRQoL between Hemgenix and eftrenonakog alfa. However, the utility values for Hemgenix and the comparator are derived from post-treatment 24-month utility values and final lead-in utility values from the same population. This approach minimizes confounding factors and strengthens the validity of the utility values utilized in the analysis. CSL Behring wants to highlight the importance of taking the original base case CEM into consideration, assuming a difference in QoL between Hemgenix and eftrenonakog alfa.

2. Durability of effect – FIX levels over time

We agree with DMP that the FIX levels are likely to remain stable for much longer than the current Hemgenix studies have been running. We would like to emphasize that there is no trend of decreasing FIX levels noted in the latest follow-ups of HOPE-B and the phase IIB study after 4 and 5 years, respectively (von Drygalski et al. 2024; Pipe et al. 2025). In addition, stable FIX expression and sustained reductions in FIX use 8 Years after treatment have been demonstrated for AMT-060 (Leebeek et al. 2024); Hemgenix was developed from AMT-060 and the only difference is the two nucleotides in the gene cassette that change the expressed FIX protein to FIX-Padua. At the October 2024 European Society of Gene & Cell Therapy congress in Rome, session 2c, professor Nathwani presented an update of the St. Jude – UCL collaboration trial, mentioned by DMP on p. 48 (Reiss et al. 2023); the first patients treated with this AAV vector-based early Hemgenix predecessor still demonstrated stable FIX expression 14 years after treatment.

The curve, see Figure 1, from the peer-reviewed publication by Shah et al. (Shah et al. 2023) submitted in the dossier to DMP, is the most relevant curve to use for predicting long term durability of Hemgenix. The cost-effectiveness model, also submitted to DMP, is based on this curve. The Bayesian and Frequentist linear mixed models described in Shah et al predict that no more than 6/55 (10.91%) observed participants will have FIX activity levels <2% up to 25.5 years post-infusion. Bayesian model-based predictions of future participants suggest >80% will be free from prophylactic FIX replacement products 25.5 years post-infusion. These predictions (Shah et al, 2023) are in line with existing clinical evidence.

3. The number of patients to be treated with Hemgenix is likely overestimated

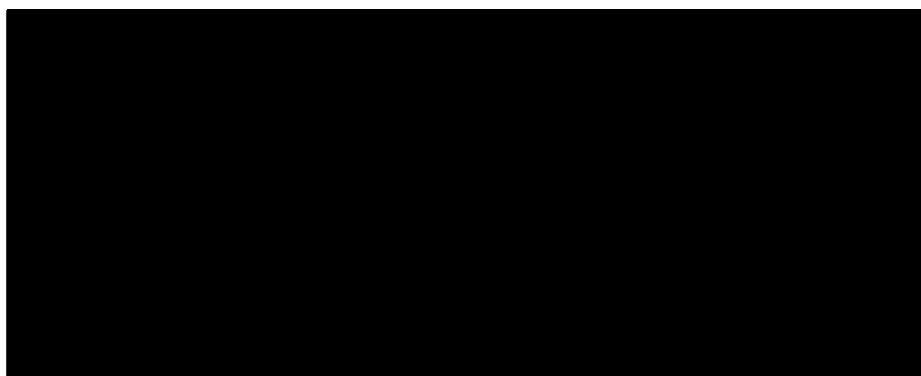
Our estimate is based on that there are currently ~100 patients with hemophilia B in Norway, ~80 of whom have a severe or moderate form of the disease. Hemgenix is only indicated for the treatment of severe and moderately severe hemophilia B (congenital FIX deficiency) in adult patients without a history of FIX inhibitors. Furthermore, it is not recommended for patients with high titers of AAV5 NAb, and contraindications include hypersensitivity, active infections and known advanced hepatic fibrosis, or cirrhosis (Hemgenix SmPC). It further requires the patient to comply with restrictions on alcohol intake and the requirement of contraception the first year after treatment. In Denmark with a similar population as Norway, almost a year after national recommendation (June 2024), only █ patients have currently been treated with Hemgenix. Based on this we believe the number of patients that will be treated with Hemgenix is overestimated in this report as well as the budget impact estimate (Table 17). It would be more likely █ patients the first few years after a national recommendation in Norway.

4. AAV- antibodies

Comment to: p. 29 «Medisinske fagekspert vil ikke behandle hemofili B pasienter med nøytraliserende anti-AAV5 antistoffer, da tilstedeværelsen av slike antistoffer kan hemme og redusere effekten av ED. Testing for anti-AAV5 antistoffer er i dag ikke etablert praksis.»

As noted in the SmPC, patients should be assessed for the titer of preexisting neutralizing anti-AAV5 antibodies prior to the treatment with Hemgenix. Preexisting neutralizing anti-AAV5 antibodies, measured as in the HOPE-B study to be higher than titer 1:678 may impede transgene expression at desired therapeutic levels and thus reduce the efficacy of Hemgenix

therapy. Note that the presence of NAb is not a contraindication for Hemgenix. For patients with an AAV5 NAb test titer up to 1:678 the results were excellent. Thus, while we would not recommend Hemgenix treatment to patients with a NAb test titer above that threshold outside of studies, to exclude patients with detectable but low levels of AAV5 would not be fair to them. See below for the correlation of FIX Activity levels with AAV5 NAb titer at baseline, after four years (CSL Behring, data on file)



5. Measurement of FIX activity

Comment: to p. 37 «Kromogen metode vurderes som mer eksakt...Det er også denne metoden som vil benyttes dersom man skal måle aktivitet etter administrasjon av genterapi ifølge fagekspertene.»

Indeed, Chromogenic Substrate Assay (CSA) is more precise than One Stage Assay (OSA) in many cases. However, laboratory monitoring after gene therapy with FIX-Padua is different and CSA will underestimate the FIX-Padua activity in plasma. FIX-Padua:

- OSA 2-3-fold higher than CSA results (Foley et al. 2020)
- OSA vs. CSA discrepancy probably reflects insufficient FX content in CSA kits to match the enhanced activity of the Padua variant molecule. (Shehu et al. 2020)
- Addition of FX in CSA assays leads to results like OSA. (Shehu et al. 2020)

6. Adjusted ABR

Comment to: p. 6 and p. 42 «Gjennomsnittlig justert ABR var [redacted] for FAS-populasjonen i perioden 7-48 måneder etter behandling med ED (N=54)»

If the years are counted separately, there is a tendency to gradually decreasing ABR; for year 4, month 36-48 all bleeds ABR=0.40 (n=51) (Pipe et al. 2025). When calculating ABR after Hemgenix, only the "at risk" time was used in the denominator meaning the time the patient had no exogenous FIX in the blood. The non-responder with very high NAb titers mostly received prophylaxis treatment throughout the study and therefore had very limited time "at risk", however, he had several bleeds. Accordingly, month 7-24 he had a calculated ABR of [redacted] (CSL Behring, data on file) which highly influences the average for the full analysis set month 7-48; as noted in the report, this patient left the study and was not followed for efficacy after 24 months. As DMP points out, the two non-responders are of questionable relevance for the Norwegian context in case of approval. If the two primary non-responders are not counted in a "Responder analysis set" all bleeds ABR month 7-48 is [redacted] (CSL Behring, data on file).

References:

- Al-Huniti A, et al. (2020) Mental health disorders in haemophilia: Systematic literature review and meta-analysis. Haemophilia 26(3):431-442.
- Foley J, et al. (2020) Evaluation of EQA Material on Lumira Dx Point of Care Platform. Res Pract Thromb Haemost. 4(Suppl 1). (Poster Abstracts.)
- Hemgenix SPC, 03/2023 Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix>
- Leebeek FWG, et al. (2024) Stable Factor IX Expression and Sustained Reductions in Factor IX Use 8 Years After Gene Therapy with CSL220 (Formerly AMT-060) in Adults with Hemophilia B. Poster presented at the 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, 2024.
- Pipe SW, et al. (2025) The Phase 3 HOPE-B trial shows 4-year durability of sustained near-normal FIX activity, bleed protection and favourable safety in adults with severe or moderately severe haemophilia B. OR14 presented at EAHAD 18th Annual Meeting, 2025.
- Reiss UM, et al. (2023) Stable Therapeutic Transgenic FIX Levels for More Than 10 Years in Subjects with Severe Hemophilia B Who Received scAAV2/8-LP1-Hfixco Adeno-Associated Virus Gene Therapy. Blood 142(Supplement1):1056.
- Shah J, et al. (2023) Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. Curr Med Res Opin 39(2):227-237.
- Shehu E, et al. (2020) Mechanistic Evaluation of Factor IX-Padua Activity in Chromogenic FIX and Thrombin Generation Assays. Res Pract Thromb Haemost 4(Suppl 1). (Poster Abstracts.)
- von Drygalski A, et al. (2024) Etranacogene dezaparvovec hemophilia B gene therapy phase 2b trial final results: stable and durable FIX level expression over 5 years. O038 presented at ISTH congress, 2024.