

# Hälsoekonomisk bedömning av Hemgenix (etranako- gen-dezaparvovek)

Koncentrat för lösning för intravenös infusion

## **Utvärderad indikation**

Hemgenix är avsett för behandling av svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) hos vuxna patienter utan anamnes på faktor IX-inhibitorer.

Datum för beslut av underlag: 2023-09-18

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (senior hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist)

Kliniska expert: Peter J Svensson, Överläkare, Skåne universitetssjukhus. Har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: CSL Behring

Diarienummer: 2127/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Hemofili typ B (blödarsjuka) är en sällsynt men allvarlig sjukdom som orsakas av brist på, eller avsaknad av koagulationsfaktor IX i blodet. Detta kan resultera i långvariga blödningar som kan uppträda både spontant och efter yttre påverkan.
- Hemgenix är ett genterapiläkemedel, en engångsbehandling som introducerar en kopia av den gen som kodar för human koagulationsfaktor IX till leverceller. På så sätt behandlas grundorsaken till hemofili B. Den aktiva substansen i Hemgenix är etranakogen-dezaparvovek vilken innehåller en rekombinant AAV (Adeno-Associerad Virus) vektor som företrädesvis når leverceller utan integration och vektor-DNA återfinns nästan uteslutande i episomal form i målcellen.
- Den godkända indikationen är behandling av svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) hos vuxna patienter utan anamnes på faktor IX-inhibitorer.
- Svenska patienter med svår och medelsvår hemofili B behandlas med profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat enligt nordiska behandlingsriktlinjer. TLV bedömer att profylaktisk behandling med ett faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna, är kliniskt relevant jämförelsealternativ till Hemgenix.
- I omprövningen av faktor IX-koncentrat från år 2020 (dnr 666/2020) bedömdes den maximala rimliga läkemedelskostnaden för användning i förhållande till ingen behandling vara 1 301 000 kronor per patient (70 kg) och år. Mot bakgrund av att TLV utgår från att samtliga faktor IX-koncentrat inom förmånerna har jämförbar effekt bedömer TLV att samma maximala läkemedelskostnad kan användas i detta ärende.
- Säkerhet och effekt för etranakogen-dezaparvovek har utvärderats i en multinationell fas III-studie, HOPE-B. TLV bedömer att etranakogen-dezaparvovek ger en ihållande ökning av medelvärdet för faktor IX-aktivitet upp till 18 månader efter dosering och en lägre årlig blödningsfrekvens, ABR, jämfört med studiens inledningsfas.
- TLV bedömer att resultaten för medelfaktor IX-aktivitet och blödningsfrekvens som uppmätts i studierna är behäftade med osäkerhet med anledning av att studierna saknar kontrollgrupp, inkluderar få patienter samt att det saknas långtidsdata och uppföljande studier. Vidare är det osäkert om effektdata är representativa för svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom.
- Vid avsaknad av direkt jämförande studier har företaget genomfört en indirekt jämförelse. TLV bedömer att studiepopulationerna i de inkluderade studierna i företagets indirekta jämförelse skiljer sig åt med avseende på vårdstruktur och tidigare behandlingsregim detta påverkar andelen blödningsfrekvenser och target joints vid baslinjen vilket kan leda till ett falskt positivt resultat till fördel för etranakogen-dezaparvovek.
- Mot bakgrund av skillnaderna mellan studiepopulationerna bedömer TLV att resultaten från den indirekta jämförelsen är behäftade med mycket hög osäkerhet. Med anledning av detta används inte data från den indirekta jämförelsen i TLV:s analyser.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell för behandling med Hemgenix jämfört med profylaktisk behandling med det rekombinanta faktor IX-koncentratet Alprolix (eftrenonakog alfa) för vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B.
- Företagets pris för Hemgenix är 29 251 075 kronor per behandling.
- Enligt företaget är en engångsbehandling med Hemgenix en dominant behandlingsstrategi.
- TLV har identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen och har justerat för flera antaganden, vilket minskar dessa osäkerheter.
- Mot bakgrund av att TLV, till skillnad från företaget, bedömer att faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna, är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Hemgenix används den relativa skillnaden i ABR mellan inledningsfasen och efter 18 månader från HOPE-B som grund för klinisk effekt. TLV har även tagit bort

livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling vilket bidrar till en lägre livskvalitetsvinst i jämförelse med företagets grundscenario i samtliga analyser.

- I det scenario som TLV:s använder som utgångspunkt för känslighetsanalyserna utgör behandling med Hemgenix en dominant behandlingsstrategi, det vill säga att Hemgenix är mer effektiv till en lägre behandlingskostnad. Detta gäller under förutsättning att effekten är ihållande över modellens tidshorisont.
- Så länge den initiala behandlingskostnaden för Hemgenix understiger en livslång behandlingskostnad för profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat kommer Hemgenix utgöra en dominant behandlingsstrategi. De parametrar som främst driver resultatet i TLV:s analyser är, behandlingskostnaderna för Hemgenix och undvikna behandlingskostnader för profylaktiska behandling med faktor IX-koncentrat.
- Trots att TLV justerar flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen, kvarstår osäkerheter avseende huruvida effekten för en engångsbehandling med Hemgenix kommer att vara ihållande över modellens tidshorisont. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier. TLV redovisar därför flera scenarier med antagande om icke-ihållande effekt som grund för känslighetsanalyserna och redovisade matriser. Antagande om ihållande effekt har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen. Osäkerheterna som är förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara höga.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
1.1	Hemofili B.....	1
1.2	Hemgenix .....	1
1.3	Behandling .....	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>18</b>
2.1	Effektått .....	20
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	25
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>30</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	30
3.2	TLV:s grundscenario .....	33
3.3	Budgetpåverkan.....	38
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	38
<b>4</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>40</b>
<b>5</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>41</b>

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Hemofili B

Hemofili typ B (blödarsjuka) är en sällsynt men allvarlig sjukdom som orsakas av brist på, eller avsaknad av koagulationsfaktorer i blodet. Karaktäristiskt för blödarsjuka är en benägenhet till långvariga blödningar. De kan uppträda till synes spontant eller efter minimal skada. Blödningarna inträffar oftast i leder och muskler men kan också förekomma i hud, slemhinnor och inre organ. Blödarsjuka i obehandlad form leder till allvarliga skador i form av deformerade leder med grav inskränkning av rörligheten, kroniska smärtor och muskelförtvining. Ledblödningarna kan förhindras eller behandlas med koncentrat av den koagulationsfaktor som patienten har brist på [1].

Hemofili B delas in i mild, medelsvår och svår form av sjukdomen. De olika formerna definieras utifrån hur hög naturlig halt av koagulationsfaktor IX patienten har i blodet. Koagulationsfaktorer är proteiner som bildas i levern och som möjliggör för blodet att koagulera eller levra sig. Vid svåra former är nivåerna mindre än en procent av normal mängd koagulationsfaktor. Vid medelsvår form är det 1 till 5 procent av respektive faktor och vid lindrig form 5 till 30 procent<sup>1</sup>.

Hemofili B orsakas av brist på koagulationsfaktor IX medan hemofili A orsakas av brist på koagulationsfaktor VIII. Hemofili A är fem gånger vanligare än hemofili B. Då generna för dessa koagulationsfaktorer finns på X-kromosomen drabbar sjukdomen främst män. Det finns ungefär 200 patienter med hemofili B i Sverige [1]. Tjugofem procent har den svårare formen av sjukdomen [2].

Symtomen varierar med sjukdomsform, men personer med hemofili blöder generellt sett längre än friska personer, på grund av svårigheten att bilda koagel. Patienter med obehandlad svår hemofili har ofta spontana blödningar, som vanligast förekommer i leder och muskler, men spontana livshotande blödningar kan också uppstå i inre organ och intrakraniellt, det vill säga en blödning i hjärnan. Svårbehandlade blödningar kan även uppstå efter skador och medicinska ingrepp som operationer eller tandbehandlingar [1].

## 1.2 Hemgenix

Hemgenix innehåller den aktiva substansen etranakogen-dezaparvovek. Läkemedlet fick marknadsgodkännande genom den centrala proceduren den 20 februari 2023. Hemgenix har godkänts enligt reglerna om *villkorat godkännande för försäljning*. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för långtidseffekt och säkerhet för detta läkemedel.

Hemgenix, tilldelades sär-läkemedelsstatus, av Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) enligt EUROPAPARLAMENTET OCH RÅDETS FÖRORDNING (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om sär-läkemedel, den 21 mars 2018 för behandling av hemofili B.

Hemgenix beviljades tillgång till EMA:s PRIME<sup>2</sup> den 21 april 2017 för indikationen behandling av svår hemofili B. Tillgång till PRIME beviljades med hänsyn till följande:

Det i dag otillfredsställda behovet att behandla genombrottsblödningar och utvecklingen av blödningsföljd såsom hemofil artropati (ledsjukdom);

---

<sup>1</sup> Normalvärdet för faktor IX-aktivitet ligger inom intervallet 71-158 IE/dL eller % enligt TLV:s anlitade expert.

<sup>2</sup> PRIority MEdicines (PRIME), är ett initiativ från EMA för att utöka stödet för utveckling av läkemedel för behandling av medicinska tillstånd och sjukdomar där stort medicinskt behov råder. Syftet med PRIME är att optimera utvärderingen av ansökan om marknadsgodkännande för läkemedel så att dessa läkemedel kan nå patienterna tidigare. PRIME är inriktat på läkemedel som har potential att leda till betydande förbättring av behandlingen i jämförelse med idag tillgängliga behandlingsalternativ eller behandling av sjukdomar där behandling idag saknas. Dessa läkemedel betraktas som prioriterade läkemedel av EMA. För att beviljas tillgång till PRIME måste potential att kunna gynna patienter med stort medicinskt behov kunna påvisas genom resultat från tidiga kliniska studier.

Potentialen att tillgodose behovet kan accepteras på grundval av preliminära kliniska observationer hos patienter med en faktor IX-aktivitet  $\leq 2\%$  av det normala.

I den presenterade studien resulterade en intravenös administrering i en ihållande ökning av faktor IX-aktivitet, vilket möjliggjorde avbrott av profylaktisk behandling för majoriteten av behandlade patienter.

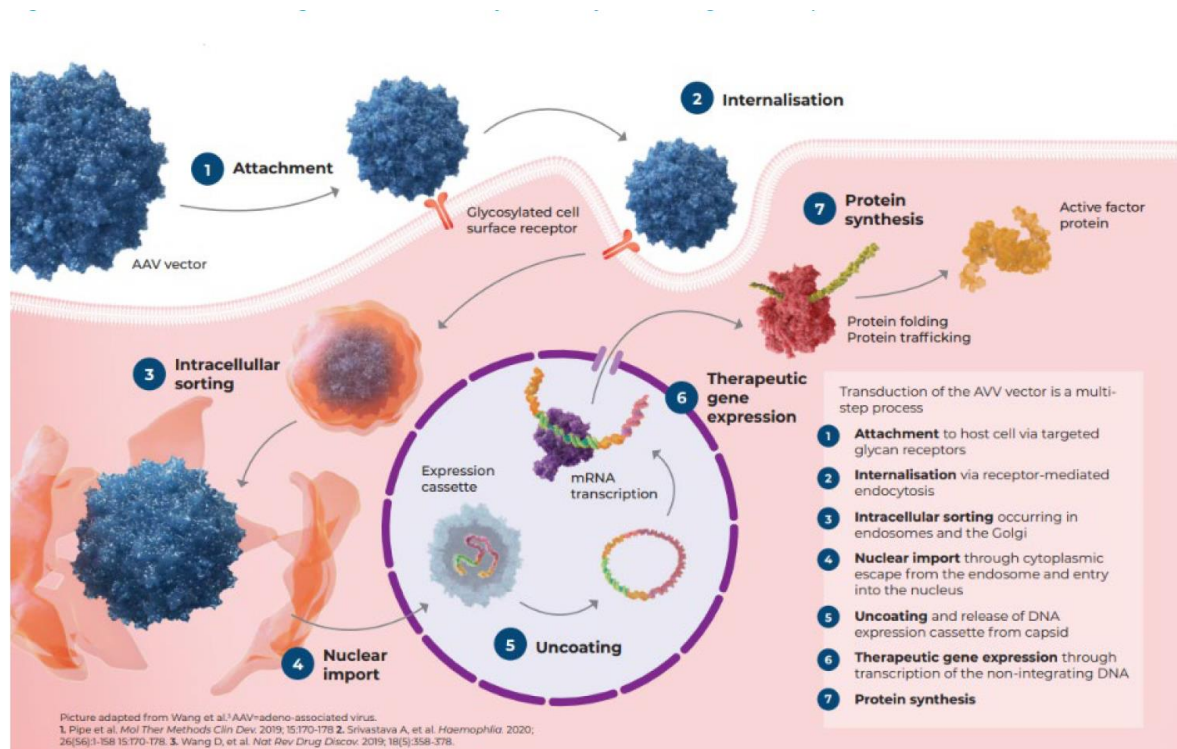
### 1.2.1 Indikation

Hemgenix är avsett för behandling av svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) hos vuxna patienter utan anamnes på faktor IX-inhibitorer.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Etranakogen-dezaparvovek är ett genterapiläkemedel innehållande den humana genen FIXco-Padua (hFIXco-Padua) som är paketerad inuti en rekombinant virusvektor hFIXco-Padua som innehåller en DNA sekvens som kodar för human koagulationsfaktor IX och på så sätt behandlas grundorsaken till hemofili B. Etranakogen-dezaparvovek är framställt i insektsceller med rekombinant DNA-teknologi. Etranakogen-dezaparvovek använder en icke-replikerande<sup>3</sup> rekombinant virusvektor av typen AAV<sup>4</sup>, framtagen av adenovirus för att leverera genen under kontroll av den leverspecifika LP1-promotorn<sup>5</sup>.

Efter intravenös engångsinfusion, kommer etranakogen-dezaparvovek företrädesvis nå leverceller utan integration och vektor-DNA återfinns nästan uteslutande i episomal<sup>6</sup> form. Se figur 1 nedan. Efter genöverföring styr etranakogen-dezaparvovek långsiktig leverspecifikt uttryck av faktor IX-protein. Som ett resultat av detta åtgärdar etranakogen-dezaparvovek helt eller delvis bristen på cirkulerande faktor IX för patienter med hemofili B.



Figur 1 Verkningsmekanismen för etranakogen-dezaparvovek [3]

<sup>3</sup> Virusvektorn kan inte replikeras dvs. inte orsaka sjukdom

<sup>4</sup> AAV<sub>5</sub>; adeno-associerad virus serotyp 5

<sup>5</sup> En promotor är den sekvens av baspar framför en gen som reglerar genens uttryck genom att olika typer av proteiner binder till sekvensen.

<sup>6</sup> Att DNA förekommer i episomal form innebär att genen inte integreras i kromosomen och alltså inte replikeras vid celledelning.



### 1.2.3 Dosering/administrering

Hemgenix administreras som en engångsdos via intravenös infusion efter spädning med natriumklorid. Rekommenderad dos av Hemgenix är en engångsdos på  $2 \times 10^{13}$  genkopior (gk) per kg kroppsvikt, vilket motsvarar 2 ml/kg kroppsvikt. Hemgenix administreras endast vid ett tillfälle. Infusionsrelaterade reaktioner, omfattande hypersensitivitet och anafylaxi, kan förekomma. Patienter ska noggrant övervakas med avseende på infusionsreaktioner under hela infusionsförloppet och under minst tre timmar efter avslutad infusion.

Effekten av behandling med etranakogen-dezaparvovek kan inträda flera veckor efter administrering av dos. Hemostatisk support med exogen human faktor IX kan därför krävas under de första veckorna efter infusion av etranakogen-dezaparvovek, för att ge tillräckligt faktor IX-skydd de första dagarna efter behandling. Monitorering av faktor IX-aktiviteten (till exempel veckovis i tre månader) rekommenderas efter administrering för att följa patientens svar på etranakogen-dezaparvovek.

Före behandling med Hemgenix, ska patienter utredas med avseende på titer av befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar<sup>7</sup>. Befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar med en titer över 1:678 kan hämma den transgena expressionen vid önskade terapeutiska nivåer och därmed reducera effekten av Hemgenix-behandling. Före administrering av Hemgenix ska patientens levertransaminaser<sup>8</sup> utvärderas och ultraljud samt elastografi<sup>9</sup> av levern utföras för att minska risken för potentiell hepatotoxicitet. Intravenös administrering av AAV-vektor riktad mot levern kan potentiellt leda till levertransaminasförhöjning (transaminit), vilken antas vara orsakad av immunmedierad skada på transducerade hepatocyter och kan försämra den terapeutiska effekten av genterapin. Efter administrering av Hemgenix ska transaminaser följas noggrant, till exempel en gång per vecka under minst tre månader.

## 1.3 Behandling

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

#### Socialstyrelsen

*Nedanstående text är hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas för sällsynta hälsotillstånd; Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)[1].*

Målet för behandlingen är att förebygga och förhindra blödningar, rörelseinskränkningar och andra komplikationer av sjukdomen. Svåra former av blödarsjuka behandlas förebyggande med faktorkoncentrat som innehåller den saknade koagulationsfaktorn. Faktorn har tidigare utvunnits ur blodplasma men framställs numera också med genteknologi (rekombinant). Rekombinant framställda faktor VIII- och IX-koncentrat för hemofili A respektive hemofili B dominerar numera faktor användningen, men plasmabaserade faktorpreparat används fortfarande. Effekten och säkerheten hos rekombinanta respektive moderna plasmabaserade preparat anses likvärdig. Alla barn rekommenderas dock behandling med rekombinanta preparat.

Profylaktisk behandling med faktorkoncentrat innebär att barn med sjukdomen i dag i stort sett kan leva som de flesta andra barn och delta i vanliga aktiviteter i förskolan och skolan. Individuellt anpassad behandling, till exempel daglig behandling i lägre dos för den som tränar aktivt, provas ut i samråd med behandlande hemofilicenter. Den förebyggande behandlingen fortsätter vanligen i vuxen ålder men anpassas efter livsstilen och riskerna för blödning.

<sup>7</sup> Befintliga antikroppar mot adeno-associerad virus, AAV5-vektorn

<sup>8</sup> Transaminaser är leverenzymmer i blodet som analyseras för att detektera en leverskada

<sup>9</sup> Elastografi är ett sätt att uppskatta mängden bindväv i levern

En allvarlig biverkan till behandling med faktorkoncentrat är att antikroppar (inhibitorer) mot koagulationsfaktorn kan utvecklas. Antikropparna kan hämma (inhibera) effekten av den tillförda koagulationsfaktorn och kallas därför ibland inhibitorer. Vid benägenhet att utveckla antikroppar sker detta i regel inom de första 50 behandlingarna. För patienter med hemofili B är inhibitorer mindre frekvent förekommande än vid hemofili A. Hos patienter med svår hemofili B rapporteras mellan tio och 15 procent utveckla inhibitorer [2].

Behandlingen av patienter som har höga nivåer av antikroppar har som mål att så snart som möjligt framkalla immuntolerans, så att behandlingen med den saknade faktorn åter blir effektiv. Tidig toleransbehandling tycks ge större möjlighet att uppnå lyckade resultat. Vid låg eller måttlig koncentration är resultaten goda. Principen för behandlingen innebär att tillföra stora mängder faktorkoncentrat dagligen under lång tid, ibland i kombination med immunhämmande (immunsuppressiva) medel, till exempel cytostatika. Hos 70 till 80 procent av barnen lyckas behandlingen med att ta bort eller kraftigt minska mängden antikroppar.

### **Nordiska behandlingsrekommendationer**

*Nedanstående är hämtat (och översatt) från Nordic Hemophilia Guidelines (nordiska behandlingsrekommendationer) utgivna år 2020 uppdaterade i oktober 2022 [2].*

För patienter med hemofili B anges:

- Profylaktisk behandling bör initieras vid ett års ålder innan ledsador uppstår.
- Det övergripande målet vid hemofilibehandling i de nordiska länderna är noll blödningar och friska leder.
- De första fem injektionerna vid behandlingsstart ska administreras på sjukhus på grund av risken för anafylaktiska reaktioner.
- Till en början bör en dos på 50 IE standardfaktor IX-koncentrat per kg kroppsvikt en gång per vecka administreras.
- Så snart venös access tillåter ökas frekvensen.
- Målet är fullskalig profylax med 30-40 IE per kilo kroppsvikt med standard faktor IX-koncentrat var tredje dag, eller två gånger per vecka eller 30-50 IE per kilo kroppsvikt en gång per vecka för faktor IX koncentrat med förlängd halveringstid.
- Rekombinanta produkter ska användas i första hand.
- Patienter med medelsvår hemofili med en faktornivå på en till två procent, ska erbjudas profylaktisk behandling.
- Dosen anpassas efter kliniskt behandlingssvar. Dosen per kilo kroppsvikt kan ofta sänkas med åldern.
- Vid byte (switch) till faktor IX-koncentrat med förlängd halveringstid bör farmakokinetiken utvärderas. Doseringsfrekvens bör planeras individuellt beroende på patientens aktivitet och behov av peaknivåer<sup>10</sup>. Dosen bör sedan justeras enligt troughnivåer<sup>11</sup> och blödningsmönster. Troughnivåer ska bedömas vid ”steady state” (stabil nivå), efter fem doser.
- I händelse av akut blödning under profylaktisk behandling ges en enkel eller dubbel profylaktisk dos, beroende på blödningens svårighetsgrad[2].

### **Behandling vid inhibitorutveckling**

- Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) med en låg titer (halt) kan behandlas med en ökad dos av faktor IX för att ”mätta” antikropparna och sedan nå hemostas. Risken för allergisk reaktion ska alltid beaktas för patienter med hemofili B.
- Blödningar hos patienter med en hög titer behandlas med så kallade bypassprodukter. Det finns idag två tillgängliga bypassprodukter; Feiba (plasmaderivat med aktiverat protrombinkomplexkoncentrat, aPCC) och NovoSeven (rekombinant koagulationsfaktor VII, rFVIIa).
- Avlägsnande av antikroppar via immunoabsorption kan övervägas till patienter med hög titer för att möjliggöra behandling med faktor IX koncentrat.

<sup>10</sup> Peaknivåer= topp/maxvärde för faktoraktiviteten

<sup>11</sup> Troughnivåer = dalvärde för faktoraktiviteten

- Till patienter med hemofili B och inhibitorer är behandling med rFVIIa att föredra. Preparat som innehåller faktor IX exempelvis aPCC ska inte användas rutinmässigt.
- Samtidig behandling med tranexamsyra bör övervägas vid behandling med rFVIIa för att förstärka den hemostatiska effekten.
- Så kallad ITI-behandling (Immune tolerance induction) för patienter med hemofili B kan i vissa fall kan det leda till kraftiga allergiska reaktioner. Orsaken till detta är okänd. ITI-behandling till patienter med hemofili B kräver övervakning och utförs därför initialt oftast på sjukhus [2].

Patienter med hemofili B finns i hela landet, men vården bedrivs endast vid tre högspecialiserade center (koagulationsmottagningarna i Stockholm, Göteborg och Malmö). Faktorkoncentrationsnivån hos patienter med svår, och även hos många med medelsvår hemofili kontrolleras med årskontroller och barn kontrolleras en gång per halvår. Halvårskontroller på barn pågår vanligtvis åtminstone tills barnen vuxit färdigt. För en välinställd patient sker inte uppföljning mer än någon gång per år [1, 2].

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att Alprolix, eftrenonakog alfa, är relevant jämförelsealternativ till Hemgenix. Alprolix är ett rekombinant faktor IX-koncentrat med förlängd halveringstid och en glesare godkänd doseringsfrekvens jämfört med standardfaktor IX-koncentrat. Företagets motivering till val av jämförelsealternativ är att Alprolix är det faktorkoncentrat som har störst marknadsandel i Sverige.

#### TLV:s diskussion

Patienter i Sverige med svår och medelsvår hemofili B erbjuds profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat i enlighet med de nordiska behandlingsriktlinjerna. TLV konstaterar därför att profylaktisk behandling med ett faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna utgör kliniskt relevant jämförelsealternativ till Hemgenix.

TLV har i en omprövning av faktor IX-koncentraten (dnr 666/2020) bedömt att samtliga faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna har jämförbar effekt och säkerhet utifrån rekommenderad dosering enligt respektive koncentrats produktresumé. Vidare bedömde TLV i denna omprövning att en rimlig maximal läkemedelskostnad för användning motsvarade cirka 1 301 000 kronor per patient (70 kg) och år. Med anledning av detta bedömde TLV att denna maximala läkemedelskostnad, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per patient (70 kg) och år på cirka 1 301 000 kronor, därmed kunde användas i den hälsoekonomiska bedömningen även i omprövningen. Samt att en skattning av läkemedelskostnaden för respektive faktor IX-koncentrat bör baseras på genomsnitt av rekommenderat dosintervall, i enlighet med respektive koncentrats produktresumé vid profylaktisk behandling.

Inom ramen för omprövningen av faktor IX-koncentraten genomfördes trepartsöverläggningar mellan regionerna och företagen som förhandlade fram sidoöverenskommelser för några av faktor IX-koncentraten vilket resulterade i att kostnaden för användning av dessa minskar.

**TLV:s bedömning:** Svenska patienter med svår och medelsvår hemofili B behandlas med profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat enligt nordiska behandlingsriktlinjer. TLV bedömer att profylaktisk behandling med ett faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna, är kliniskt relevant jämförelsealternativ till Hemgenix.

I omprövningen av faktor IX-koncentraten från år 2020 (dnr 666/2020) bedömdes den maximala rimliga läkemedelskostnaden för användning i förhållande till ingen behandling vara 1 301 000 kronor per patient (70 kg) och år. Mot bakgrund av att TLV utgår från att samtliga faktor IX-koncentrat inom förmånerna har jämförbar effekt bedömer TLV att samma maximala läkemedelskostnad kan användas i detta ärende.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Det kliniska studieprogrammet som ligger till grund för godkännandet av etranakogen-dezaparvovek består av tre studier som sammanfattas i *Tabell 1* nedan

Tabell 1. Sammanfattning av aktuella studier

Studie	Design	Studiepopulation	Jämförelsealternativ	Effektmått	Status
CT-AMT-060-01 NCT02396342	Öppen, okontrollerad, singeldos, dosfinnande, multicenter, icke-randomiserad Fas I/II	N=10 Svår eller medelsvår hemofili B	Kohort 1: AMT-060 (AAV5-hF9 <sup>12</sup> ) (5 × 10 <sup>12</sup> gk <sup>**</sup> /kg IV singeldos) Kohort 2: AMT-060 (AAV5-hF9) (2 × 10 <sup>13</sup> gk/kg IV singeldos)	Primärt: Önskade händelser  Sekundära: Nivåer av faktor IX aktivitet, ABR*, livskvalitet, antikroppar mot vektorn, antikroppar mot genen samt inhibitorer.	Avslutad Data finns för 5 års uppföljning
CT-AMT-061-01 NCT03489291	Öppen, singeldos, doskonfirmerande, multicenter, icke-randomiserad Fas IIb	N=3 Svår eller medelsvår hemofili B	etranakogen-dezaparvovek (2 × 10 <sup>13</sup> gk/kg IV singeldos)	Primärt: Nivåer av faktor IX aktivitet  Sekundära: Användning av faktor IX-koncentrat, ABR, önskade händelser	Pågående Data tillgängligt för 3 års uppföljning
CT-AMT061-02 HOPE-B NCT03569891	Öppen, singeldos, multicenter och multinationell studie	N=54 Svår eller medelsvår hemofili B	etranakogen-dezaparvovek (2 × 10 <sup>13</sup> gk/kg IV singeldos)	Primärt: ABR*  Sekundära: Nivåer av faktor IX aktivitet, Användning av faktor IX-koncentrat samt ABR för olika typer av blödningar.	Pågående Data tillgängligt för 2 års uppföljning

\*ABR; årlig blödningsfrekvens (annual bleeding rate) gk<sup>\*\*</sup>=genkopier

Effekt och säkerhet för etranakogen-dezaparvovek har huvudsak visats i fas IIb studien CT-AMT-061-01 samt den pivotala studien CT-AMT061-02 vilka beskrivs mer ingående nedan.

#### **CT-AMT-060-01**

CT-AMT-060-01 är en avslutad fas I/II studie med syftet att utvärdera säkerhet och effekt av AMT-060 vid två doseringar. Studien inkluderade patienter som behandlades profylaktiskt med faktor IX-koncentrat. Patienterna hade > 4 blödningar per år eller kroniskt artropati (ledsjukdom). Ingen patient hade AAV5-antikroppar vid studiestart. Patienterna delades in i två kohorter i förhållande 1:1, den ena kohorten fick lågdos (5 × 10<sup>12</sup> gk/kg kroppsvikt) och den andra kohorten fick högdos (2 × 10<sup>13</sup> gk/kg kroppsvikt). Effekten bedömdes genom att mäta den faktor IX-aktiviteten minst 10 dagar efter infusion. Studiepatienterna rekryterades från Danmark, Tyskland och Nederländerna. Efter en uppföljningstid på 5 år hade nivån av den endogena faktor IX-aktiviteten ökat till 5,2 procent i lågdoskohorten och ABR hade minskat 55 procent mellan år fyra och fem. I högdoskohorten hade den endogena faktor IX-aktiviteten ökat till 7,2 procent vid år fem och medel ABR<sup>13</sup> hade minskat med 100 procent mellan år fyra och fem. Dosen i högdoskohorten (2 × 10<sup>13</sup> gk/kg kroppsvikt) var den dos som valdes att gå vidare med i studieprogrammet.

<sup>12</sup> AMT-060 (AAV5-hFIX) användes för att bestämma lämplig dosering för etranakogen-dezaparvovek

<sup>13</sup> ABR=annualized bleeding rate (årlig blödningsfrekvens)

Majoriteten av de oönskade händelserna inträffade under de 3,5 första månaderna efter administrering. Avseende två patienter rapporterades milda och asymtomatiska förhöjningar av leverenzym. Vid år fem rapporterades svullnad i en led vilket bedömdes vara en behandlingsrelaterad allvarlig händelse. Ingen patient utvecklade inhibitorer mot faktor IX [4, 5].

### **CT-AMT-061-01 och CT-AMT061-02, HOPE-B**

#### **Metod**

Säkerhet och effekt för etranakogen-dezaparvovek har utvärderats i två prospektiva, öppna, singeldos, enarmade studier, en fas IIb-studie, CT-AMT-061-01 utförd i USA, och en multinationell fas III-studie utförd i USA, Storbritannien och EU, CT-AMT061-02 eller HOPE-B. Båda studierna inkluderade vuxna manliga patienter med svår eller medelsvår hemofili B ( $\leq 2\%$  av normal faktor IX-aktivitet.) Patienterna fick en engångsdos etranakogen-dezaparvovek  $2 \times 10^{13}$  gk/kg kroppsvikt intravenöst och påbörjade därefter en uppföljningsperiod på fem år.

HOPE-B är en pivotal, öppen, singeldos, multicenter och multinationell studie. Studiens inklusionskriterier var bland andra: manliga patienter över 18 år, medfödd hemofili B av medelsvår till svår form, profylaktisk behandling med faktor IX under minst två månader innan inklusion. Viktiga exklusionskriterier var: närvaro eller historik av inhibitorer mot faktor IX, positivt HIV-test, hepatit B- eller C-infektion, tidigare behandling med genterapi och historik av anafylaxi mot någon av komponenterna i behandlingen.

Patienterna observerades under  $\geq 6$  månaders inledningsfas med rutinmässig standardbehandling för faktor IX-profylax. Efter avslutad inledningsfas fick patienterna en singeldos intravenös etranakogen-dezaparvovek och följdes därefter i fem år.

Studiens primära syfte var att utvärdera ABR 18 månader efter behandling med etranakogen-dezaparvovek jämfört med ABR under den sex månader långa inledningsfasen. För detta ändamål togs alla blödningsepisoder i beaktande, oavsett prövarens bedömning. Sekundära syften var bland andra att för året efter behandling med etranakogen-dezaparvovec utvärdera i jämförelse med inledningsfasen:

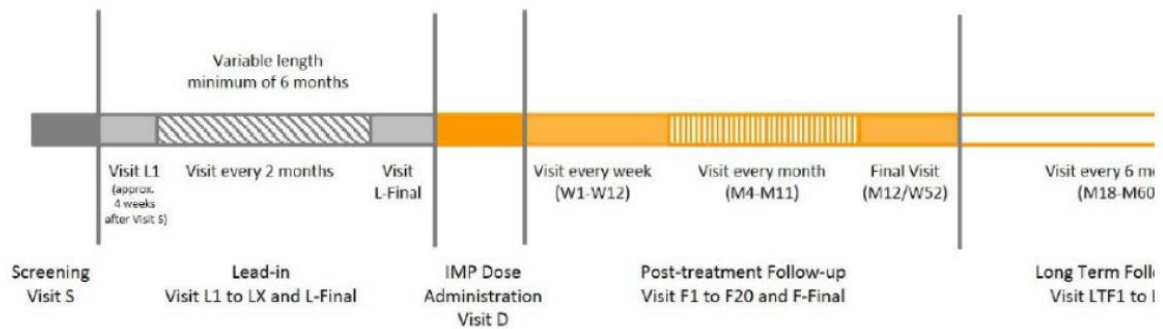
- Årlig konsumtion av faktor IX-koncentrat
- Andel patienter:
  - som inte behövde profylaxbehandling
  - med faktor IX-aktivitet (trough)  $<12\%$  av det normala
  - med spontana blödningar
  - som var blödningsfria
- Andel ledblödningar
- Förekomst av target joints<sup>14</sup>
- Fysisk aktivitet i form med instrumentet iPAQ total physical activity score
- Hälsorelaterad livskvalitet med instrumentet EQ-5D VAS

Ur säkerhetssynpunkt utvärderades bland annat:

- Oönskade händelser
- Ultraljudsförändringar av magen
- Utveckling av antikroppar mot AAV5 vektorn
- Antikroppar mot faktor IX
- Förekomst av inhibitorer
- Leverfunktion (ALT/AST) samt användning av kortikosteroider

Studien består av fem faser (se *Figur 2*):

<sup>14</sup> Target joint = enligt definitionen i protokollet för HOPE-B: tre eller fler spontana blödningar i en och samma led inom en sammanhängande sexmånadersperiod.



Figur 2. Studiedesign HOPE-B (CSL Behring, 2021)

## Resultat

### Patientkaraktäristika

Totalt 53 av 54 patienter fullföljde minst 18 månaders uppföljning. En patient avled av kardiogen chock, vilken föregicks av en urinvägsinfektion, händelsen bedömdes inte vara relaterad till behandlingen. För de återstående 53 patienterna fortsätter uppföljningen i totalt fem år efter dosadministrering. Av dessa 53 patienter fick en patient endast en partiell dos (10 %) av etranakogen-dezaparvovek på grund av en infusionsreaktion i samband med infusionen. Befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar förekom hos 21 av 54 (38,9 %) patienter vid baslinjen

Tabell 2. Översikt, patientkaraktäristika HOPE-B [6, 7]

Patientkaraktäristika	
Män, n (%)	54 (100)
Genomsnittlig ålder, år (SD; min till max)	41,5 (15,8; 19-75)*
Svårighetsgrad hemofili B vid diagnos, n (%)	
Svår (FIX <1%)	44 (81,5)
Medelsvår (FIX ≥1% och <2%)	10 (18,5)
HIV positiv, n (%)	3 (5,6)
Tidigare Hepatit B infektion, n (%)	9 (16,7)
Tidigare Hepatit C infektion, n (%)	31 (57,4)
Typ av profylaxbehandling före screening, n (%)	
Koncentrat med förlängd halveringstid (EHL)	31 (57,4)
Standard koncentrat (SHL)	23 (42,6)
Detekterbara AAV5 antikroppar vid baslinjen, n (%)	
titrer ≥LOD and <3,000	20 (37,0)
titrer ≥3,000	1 (1,9)

AAV5, adeno-associerad virus serotyp 5 ; FIX, LOD, limit of detection, detektionsgräns; SD, standard deviation, standardavvikelse.

Titer, mängd antikroppar som uppmättes precis innan administrering.

\*Sju patienter var 65 år eller äldre.

### Blödningsrelaterade händelser (sänkning av ABR)

I HOPE-B var det primära utfallsmåttet årlig blödningsfrekvens, annual bleeding rate (ABR) vilket inkluderar alla blödningstyper. I studien uppmättes även andra blödningsfrekvenser, beroende av blödningstyp såsom: AsBR, annual spontaneous bleeding rate, årlig blödningsfrekvens för spontana blödningar och AjBR, annual joint bleeding rate, årlig ledblödningsfrekvens. Men även frekvensen av traumatiska blödningsepisoder och nya/sanna blödningsepisoder uppmättes.

Jämfört med inledningsfasen reducerades antalet blödningsrelaterade händelser och antalet patienter med noll blödningar ökade, se Figur 3.

Tabell 3. Blödningsrelaterade händelser och ABR för HOPE-B [7, 8]

Antal	Full analysis set		Resultat som exkluderar en patient med anti-AAV-antikroppar och avsaknad av behandlings-svar	
	≥6-mån. inledningsfas (N=54)	7-18 mån. post-dos (N=54)	≥6-mån. inledningsfas (N=53) <sup>***</sup>	7-18 mån. post-dos (N=53) <sup>***</sup>
Antal patienter med blödning, n (%)	40 (74,1)	20 (37,0)	40 (75,5)	19 (35,8)
Antal patienter med 0 blödning, n (%)	14 (25,9)	34 (63,0)	13 (24,5)	34 (64,2)
Antal av någon blödning, n	136	54	136	49
Antal personår för blödningsrelaterade händelser	33,12	49,78		
Justerad <sup>*</sup> ABR <sup>**</sup> (95% CI) för någon blödning	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
ABR-reduktion inledningsfas till efter behandling, % (tvåsidigt 95% Wald CI) Ensidigt p-värde <sup>****</sup>	64 (36; 80), p=0,0002		72 (57; 83), p<0,0001	
Antal patienter med allvarlig blödning, n (%)	10 (18,5)	7 (13)	-	-
Antal patienter med mycket allvarlig blödning, n (%)	3 (5,6)	2 (3,7)	-	-
Justerad ABR för spontan blödning	1,52	0,44	-	-
Ensidigt p-värde		p=0,0034		

FAS = "Full Analysis Set" inkluderande alla 54 behandlade patienter; CI = konfidensintervall

\*Justerad ABR: Justerad ABR-frekvens och jämförelse av ABR mellan inledningsfas och perioden efter behandling estimerades från en statistisk modell (dvs från en upprepade mätningar, negativ binomial regressionsmodell med generaliserade estimerande ekvationer, som kompenserar för de olika tidpunkterna för mätning i den parade designen medelst en offsetparameter. Behandlingsperiod togs med som kategorisk kovariat.

\*\*ABR mättes från månad 7 till månad 18 efter infusion av etranakogen-dezaparvovek för att säkerställa att denna period representerade steady-state för faktor IX-expression från transgenen (<2%).

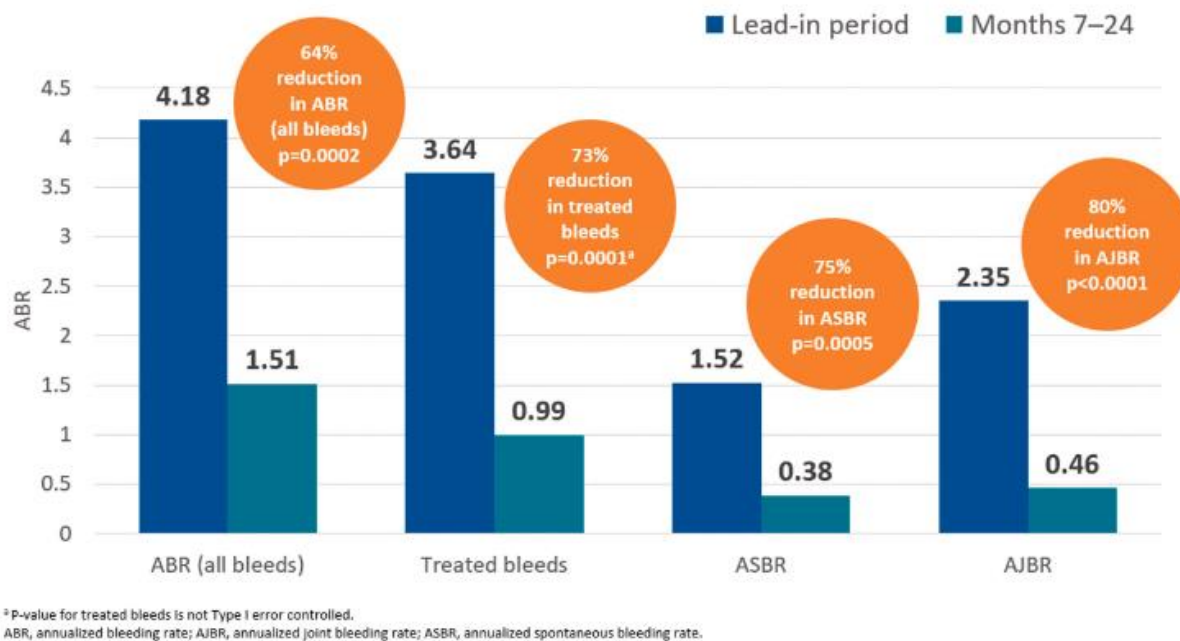
\*\*\*Populationsdata inkluderar alla patienter som behandlats undantaget en patient med befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar med en titer 1:3212 som inte svarade på behandling dvs uppvisade ingen faktor IX-expression och aktivitet efter dosadministrering.

\*\*\*\*Ensidigt p-värde ≤0,025 för efterbehandling/inledningsfas <1 ansågs vara statistiskt signifikant.

Medelvärdet för ABR med 64 procent (4,19 till 1,51 ; p=0,0002) mellan inledningsfasen och månad 7-24. Medelvärdet för ABR minskade med 80 procent (2,35 till 0,46; p <0,0001) vid månad 24 jämfört med inledningsfasen se *Figur 3*.

Andelen patienter med blödningar halverades under perioden mån 7-24 jämfört med inledningsfasen [9].





Figur 3. Förändring av ABR: inledningsfasen jämfört med studiemånad 7-24 [9]

#### Faktor IX-aktivitet<sup>15</sup>

Medelvärdet för faktor IX-aktivitet under studietiden redovisas i Tabell 4 nedan.

Tabell 4. Faktor IX aktivitet vid baslinjen, månad 6, 12, 18 respektive 24 post behandling [6]

	Baslinje <sup>1</sup> (n=54) <sup>2</sup>	6 mån. post-dos (N=51) <sup>2</sup>	12 mån. post-dos (N=50) <sup>2#</sup>	18 mån. post-dos (N=50) <sup>2</sup>	24 mån. post-dos <sup>5</sup> (N=50) <sup>2</sup>
Medelvärde, % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Median, % (min, max)	1,0 (1,0; 2,0)	37,3 (8,2; 97,1)	39,9 (5,9; 113,0)	33,6 (4,5; 122,9)	33,8 (4,7; 99,2)
Förändring från baslinjen LSM (SE) <sup>3</sup> 95% CI Ensidigt p- värde <sup>4</sup>	n.a.	36,18 (2,432) 31,41, 40,95 p<0,0001	38,81 (2,442) 34,01, 43,60 p<0,0001	34,31 (2,444) 29,52, 39,11 p<0,0001	34,13 (2,325) 29,57, 38,69 p<0,0001

LSM = least square mean, medelvärde enligt minstakvadratmetoden; max = maximum; min = minimum; n.a. = icke applicerbart; SD = standardavvikelse; SE = standardfel.

<sup>1</sup>Baslinje: Faktor IX-aktivitet vid baslinjen baserades på allvarlighetsgraden av patientens hemofili B historiskt såsom dokumenterat i patientens fallrapport (CRF). Om patienten hade dokumenterat svår faktor IX-brist (faktor IX-plasmanivå <1 %) tillskrevs patienten en faktor IX-aktivitet på 1 %. Om patienten hade en dokumenterat medelsvår faktor IX-brist (faktor IX-plasmanivå ≥1 % och ≤2 %) tillskrevs en faktor IX-aktivitetsnivå vid baslinjen till 2 %.

<sup>2</sup>Ikke-kontaminerad: blodprover insamlade inom 5 halveringstider från exogen faktor IX-användning exkluderades. Både datum och tidpunkt för exogen faktor IX-användning och blodprovstagnning ansågs påverka kontaminering. Patienter med värdet noll för ikke-kontaminerade laboratorieresultat efter behandling åsattes för denna analys värdet noll som ändring från baslinjen, och deras värden efter baslinjen åsattes samma värde som vid baslinjen. Faktor IX vid baslinjen baserades på patientens historiska hemofili B-svårighetsgrad enligt patientens fallrapport (CRF). "FAS" inkluderade 1 patient som endast fått 10 % av planerad dos, 1 patient som avled 15 månader efter administrering av dos på grund av annat icke-relaterat sjukdomstillstånd, 1 patient med

<sup>15</sup> Referensvärdet för faktoraktivitet enligt Nordic Hemophilia Guidelines är 60-150 IE/dL (1 IE/dL = 1%). [2] N. H. COUNCIL, "Nordic Hemophilia Guidelines," 2022.



1:3212 som titer för befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar som inte svarade på behandling och 1 patient med kontamination av exogen faktor IX. Följaktligen inkluderade populationsdata 54 till 50 patienter med icke-kontaminerad provtagning.  
<sup>3</sup>Least Squares Mean (SE): medelvärde från en upprepade mätningar linjär blandad modell med besök som kategorisk kovariat.  
<sup>4</sup>Ensidigt p-värde  $\leq 0,025$  för resultat över baslinjen efter behandling ansågs vara statistiskt signifikant.  
<sup>5</sup>För månad 24 baserades data på en ad-hoc-analys och p-värdet justerades inte för multiplicitet

Analys av varaktigheten för faktor IX-aktiviteten visade stabila faktor IX-nivåer från sex månader upp till 24 månader.

Generellt lägre numerisk genomsnittlig faktor IX-aktivitet observerades hos patienter med befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar, men ingen klinisk betydelsefull korrelation kunde identifieras mellan patienternas titer av befintliga anti-AAV5-antikroppar vid baslinjen och deras faktor IX-aktivitet 18 månader efter administrering (se *Tabell 5*). Hos en patient med en titer på 1:3212 för befintliga anti-AAV5-antikroppar vid screening observerades inget etranakogen-dezaparvovek-svar eller faktor IX-expression och aktivitet.

*Tabell 5. Endogen faktor IX-aktivitetsnivå efter dosadministrering till patienter med och utan befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar (FAS, enstegs-(APTT-baserat) test [8]*

	Antal patienter	Medelvärde Faktor IX-aktivitet (%) (SD)	Median Faktor IX-aktivitet (%) (min, max)	Ändring från baslinjen		
				Least Squares Mean (SE)†	95% CI	Ensidigt p-värde
Med befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar						
Baslinje	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Månad 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	<0,0001
Månad 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	<0,0001
Månad 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	<0,0001
Månad 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	<0,0001
Utan befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar						
Baslinje	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Månad 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	<0,0001
Månad 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83, 49,31	<0,0001
Månad 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	<0,0001
Månad 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	<0,0001

Förkortningar: FAS; "Full Analysis Set" inkluderande alla 54 behandlade patienter; APTT; aktiverad partiell tromboplastintid; CI; konfidensintervall; LS; least square; max = maximum; min = minimum; n.a. = icke applicerbart; SD; standardavvikelse; SE; standardfel. †Least squares mean (SE): från en upprepade mätningar linjär blandad modell med besök som kategorisk kovariat.

Ingen av patienterna som deltog i studien visade tecken på neutraliserande inhibitorer mot faktor IX upp till två år efter administrering av etranakogen-dezaparvovek. Avseende den genomsnittliga årliga konsumtionen av antalet internationella enheter, IE, faktor IX-koncentrat per patient kunde en medelreduktion på 96 procent ses jämfört med inledningsfasen (257 339 IE) till månad 19-24 (9751 IE;  $p < 0,0001$ ).

#### *Andel patienter som kunde avsluta profylaxbehandling*

52 patienter (96,3 %) kunde avsluta profylaxbehandling med faktor IX någon gång mellan dag 21 och månad 24 [9]. Två patienter (4 %) återgick till profylaxbehandling efter behandlingen (en av dessa hade befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar med en titer på 3,212 vid baslinjen). Den andra patienten erhöll uppskattningsvis tio procent av den avsedda dosen etranakogen-dezaparvovek med anledning av överkänslighetsreaktion [10].

### *Livskvalitet*

Patienterna i HOPE-B-studien visade förbättring avseende ”Total score” för Haem-A-QoL som är ett sjukdomsspecifikt mått för att uppmäta livskvalitet. Vid studiemånad 24 var Total score signifikant bättre för de fyra domänerna: känslor, behandling, arbete/skola och framtid ( $p \leq 0,0102$ ). Även skillnaden i medelvärdet för EQ-5D-5L VAS var signifikant ( $p=0,024$ ). Förbättringen avseende de andra domänerna i Haem-A-QoL (fysisk – och psykisk hälsa, familjeplanering, hantera hemofilin, sport och fritid, självuppfattning, partnerskap och sexualitet) var inte signifikant med anledning av det begränsade antalet mätpunkter [6].

### **Oönskade händelser i de kliniska studierna**

Vid 24 månader post-dos hade alla patienter upplevt åtminstone en behandlingsrelaterad oönskad händelse. Av de 557 rapporterade händelserna bedömdes 424 (76 %) händelser som milda, 115 (21 %) som måttliga, och 18 (3 %) som allvarliga. Totalt 38 patienter (70,4 %) upplevde 93 behandlingsrelaterade oönskade händelser men endast en av dessa händelser inträffade mellan månad 18–24.

Elva patienter (20,4 %) fick en höjning av alanintransaminas (med eller utan höjning av aspartattransaminas). Nio patienter (16,7 %) fick understödjande behandling med kortikosteroider under en medelbehandlingsstid på 79,8 dagar (SD: 26.6; intervall: 51-130 dagar)[9]. Ett allvarligt fall av hepatocellulärt karcinom rapporterades, händelsen bedömdes genom oberoende molekylär genomisk analys och integrationsanalys inte vara relaterad till behandlingen.

### **TLV:s diskussion**

En ökad faktor IX-aktivitet efter administrering erhålls av patienter utan hög antikroppstiter<sup>16</sup> gentemot AAV5, samt under förutsättning att patienten erhållit full dos etranakogen-dezaparvovek. Studiepatienter med dessa förutsättningar kunde avsluta profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat under de första 18 månaderna efter behandling. Till följd av förhöjd faktor IX-aktivitet sjönk även blödningsfrekvenserna för alla blödningstyper.

Uppföljningstiden efter engångsbehandling med etranakogen-dezaparvovek är förhållandevis kort och det är därför svårt att dra några slutsatser avseende ihållande effekt. Studieresultaten visar mild påverkan på levern med det är även osäkert om uppföljningstiden är tillräcklig för att kunna utesluta långtidspåverkan på leverfunktionen.

Sammanfattningsvis konstaterar TLV att långtidseffekt och säkerhet av etranakogen-dezaparvovek är osäker.

TLV har identifierat flera aspekter som leder till osäkerhet avseende den behandlingseffekt av etranakogen-dezaparvovek som uppmätts under studierna. Studierna inkluderar få patienter, och är enkelarmade vilket skulle kunna påverka studieresultatet. Det saknas uppföljningsstudier och långtidsdata vilket gör antaganden om långtidseffekt och säkerhet mycket osäkra.

TLV:s anlitate expert anger att endast en liten svensk population finns representerade i studiepopulationen i HOPE-B. En svensk Hemofili B-patient har en något lägre årlig blödningsfrekvens än det inledningsvärde på 4,19 som ses i studien. En förklaring till detta är att Sverige förmodligen har en av de bästa hemofilibehandlingarna i världen, där denna grupp av patienter sköts på tre centra med en homogen profil. Internationellt finns allt från denna typ av centra till enskilda läkare som sköter dessa patienter. Vidare så startar man i Sverige profylax redan i tidig ålder (före 12 månaders ålder), vilket troligen i ett livsperspektiv ger bättre utfall. Enligt en retrospektiv studie av Berntorp med kollegor har svenska patienter med hemofili B ett medel ABR på 3,2 [11].

<sup>16</sup> Befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar med en titer över 1:678 kan hämma den transgena expressionen vid önskade terapeutiska nivåer och därmed reducera effekten av Hemgenix-behandling enligt produktresumén.

Baserat på expertutlåtande och den retrospektiva studien antar TLV att ABR under inledningsfasen i HOPE-B inte är representativt för svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom. Dock är det osäkert om och i så fall hur den relativa effekten, skillnaden i ABR mellan inledningsfasen och månad 7–24 i studien, påverkas av detta.

Osäkerheten avseende ihållande effekt påtalas även av Amerikanska Institute for Clinical and Economic Review (ICER), i bedömningsrapporten: Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value [12]. Bedömningsrapporten utvärderar bland annat valoktokogen roxaparvovek, avsedd att behandla hemofili A. Valoktokogen roxaparvovek är, i likhet med etranakogen-dezaparvovek en AAV5 medierad genterapi, som levererar en gen som, till skillnad från etranakogen-dezaparvovek, kodar för faktor VIII till leverceller. Detta resulterar i produktion av en aktiv variant av faktor VIII. ICER bedömer vidare att data från studierna för valoktokogen roxaparvovek nu är mogna och visar tillfälliga fördelar, men att de även bekräftar en signifikant minskning av faktor VIII-nivån över tid. Det är med anledning av detta inte troligt att valoktokogen roxaparvovek erbjuder en långsiktig bot för hemofili A. Vidare skriver ICER att det avseende valoktokogen roxaparvovek kvarstår osäkerheter avseende långtidspåverkan på leverfunktionen samt den potentiella risken för cancerutveckling[12].

ICER anger vidare att det ännu är osäkert om etranakogen-dezaparvovek kommer att visa motsvarande minskning av faktor IX-nivåerna som har observerats med valoktokogen roxaparvovek. ICER konstaterar att en minskning av faktornivåerna för etranakogen-dezaparvovek verkar vara mer gradvis, om den alls inträffar. Vidare finns samma osäkerheter avseende långtidspåverkan på leverfunktionen samt den potentiella risken för cancerutveckling för etranakogen-dezaparvovek [12].

Företaget har påpekat att HOPE-B inkluderar förvånansvärt många patienter för att vara en studie på en sällsynt sjukdom. Vidare vill företaget påtala det faktum att det idag finns mer omfattande långtidsuppföljningsdata för etranakogen-dezaparvovek än det fanns för valoktokogen roxaparvovek när ICER publicerade rapporten. Dessa data bekräftar skillnaderna mellan Hemgenix och valoktokogen roxaparvovek vad gäller varaktighet och att ICER:s bedömning av valoktokogen roxaparvovek inte ska användas för att dra slutsatser rörande etranakogen-dezaparvovek. Företaget påtalar att ICER har givit behandling med etranakogen-dezaparvovek en högre evidensgrad än valoktokogen roxaparvovek.

**TLV:s bedömning:** Den kliniska studien (HOPE-B) visar att efter en engångsbehandling med etranakogen-dezaparvovek ökar medelvärdet för faktor IX-aktivitet och varaktigheten är stabil efter 18 månader. En majoritet av patienterna hade avslutat profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat inom 18 månader efter behandling och den genomsnittliga årliga faktor-konsumtionen minskar i förhållande till inledningsfasen. Den årliga blödningsfrekvensen (ABR) för alla typer av blödningar reduceras. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att etranakogen-dezaparvovek ger en ihållande ökning av medelvärdet för faktor IX-aktivitet upp till 18 månader efter dosering och en lägre blödningsfrekvens jämfört med inledningsfasen.

TLV bedömer att de effektresultat som uppmätts i studierna är behäftade med osäkerhet med anledning av att studierna inkluderar få patienter samt att det saknas långtidsdata och uppföljande studier. Vidare är det osäkert om effektdata är representativa för svenska patienter som har en välkontrollerad sjukdom.

#### 1.4.2 Kompletterande uppföljningsdata

Efter förfrågan från TLV inkom företaget med opublicerade, kompletterande uppföljningsdata för [---] månader från HOPE-B samt [---] månader från fas IIB-studien (CT-AMT-061-01) se **Tabell 1** och avsnitt Kliniska studier ovan.

## HOPE-B

[-----]  
-----].

[-----]  
-----].

### Fas IIB-studien (CT-AMT-061-01)

Studiedata från månad [---] finns tillgänglig för alla tre patienter i studien.

Medelnivån±SD för faktor IX-aktiviteten [-----]

Vid datainsamlingen [---] år efter administration (mellan [-----] månader) observerades inga nya blödningar och ABR sjönk från [-----].

### TLV diskussion

TLV konstaterar att tillförd data indikerar bestående och stabil faktoraktivitet, frånvaro av blödningar och profylaktisk behandling upp till [-----]. Någon minskning av faktor IX-nivåerna motsvarande den som har observerats med valoktokogen roxaparvovek verkar inte föreligga för etranakogen-dezaparvovek inom uppföljningstiden. Det kan dock inte uteslutas att de skulle kunna ske i ett senare skede. De osäkerheter som beskrivs i TLV diskussion i avsnittet Kliniska studier kvarstår.

Företaget vill i detta sammanhang påpeka att det finns 5 års data från behandling med AMT-060 som är identisk med etranakogen-dezaparvovek frånsett en aminosyra i uttryckt faktor IX gen, samt att de första patienterna som har behandlats med en AAV baserad genterapi med faktor IX och levern som målorgan nu har följts upp i över 10 år med stabila faktornivåer, om än på en låg nivå.

### 1.4.3 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Vid avsaknad av direkt jämförande studier har företaget genomfört en indirekt jämförelse. Data för etranakogen-dezaparvovek erhöles från fas III-studien HOPE B och data för jämförelsealternativet, Alprolix, eftrenonakog alfa kom från fas III-studien B-LONG. Då fas III-studierna är enkelarmade kunde inte en nätverksmetaanalys genomföras. I stället har en matchad indirekt jämförelse genomförts.

De kliniska faktorer som bedömdes vara viktigast av denna process prioriterades och framhövdes vid jämförelse av försöksdata av HOPE-B för etranakogen-dezaparvovek med B-LONG för eftrenonakog alfa. Dessa kvalitativa jämförelser bedömde genomförbarheten av den indirekta jämförelsen i termer av jämförbarhet av följande dimensioner: studiedesign, inklusionskriterier, patientkaraktäristika vid baslinjen och utfall.

Totalt nio effektmått utvärderades i analysen, årlig blödningsfrekvens, (ABR), årlig spontan blödningsfrekvens, AsBR, årlig frekvens av ledblödningar (AjBR), andel patienter med noll blödningar per ABR (% o ABR), andel patienter med noll blödningar per AsBR (% oAsBR), andel patienter med noll blödningar per AjBR (% oAjBR), konsumtion av faktor IX, EQ-5D och Haem-A-QoL.

**Tabell 6 Sammanfattande tabell över HOPE-B och B-LONG**

	<b>HOPE-B</b>	<b>B-LONG</b>
Studiedesign	Öppen, singeldos, multicenter och multinationell studie  Syfte: att utvärdera effekt och säkerhet för etranakogen-dezaparvovek hos vuxna patienter med medelsvår och svår hemofili B	En öppen, icke-randomiserad, multicenter, fas III-studie.  Säkerhets-, farmakokinetisk- och effektstudie av eftrenonakog alfa vid förebyggande behandling, behandling vid kirurgiskt ingrepp och vid behovsbehandling av blödning hos tidigare behandlade vuxna patienter med svår hemofili B.
Jämförelsealternativ	≥6 månaders inledningsfas med rutinmässig standardbehandling för faktor IX-profylax	Arm 1: Profylaxbehandling (50 IE/kg) var 7:e dag (n = 63). Arm 2: Intervalljusterad profylaxbehandling (100 IE/kg var 10:e dag) (n = 29). Arm 3: Vid behovs behandling (20-100 IE/kg) (n = 27). Arm 4: Behandling i samband med ett kirurgiskt ingrepp (40-100 IE/kg) (n = 12). En subgrupp användes till att studera PK (n = 22). Patienterna fick engångsdos av Benefix (50 IE/kg) följt av en washout-period på fem dagar innan de erhöll en engångsdos av Alprolix (50 IE/kg).
Studiepopulation	Tidigare behandlade patienter 54 manliga patienter (n=47 ≥ 18 och < 65 år; n=7 ≥65 år) med svår eller medelsvår hemofili B.  Studiepopulationen innefattar patienter från Belgien, Danmark, Tyskland, Irland, Italien, Nederländerna, Sverige, Storbritannien och USA	Tidigare behandlade patienter > 12 år n = 123  Studiepopulationen innefattar patienter från Australien, Belgien, Brasilien, Frankrike, Hong Kong, Indien, Italien, Japan, Kanada, Kina, Polen, Ryssland, Storbritannien, Sverige, Sydafrika, Tyskland och USA.
Patientkaraktäristika vid baslinjen	Medelålder år (SD): 40,9 (15,5) Medellängd cm (SD)176,8 (8,0) Medelvikt kg (SD) 85,5 (19,3)  Medianålder 37,0 (kvartilavstånd 30,0-50,0) Medianvikt 84,0 (kvartilavstånd 75,0-93,0)  Patienter med profylaktisk behandling: 100 %	Medianålder 30 år (intervall 12-71 år) Medianvikt 72 kg (intervall 45-186 kg) <u>Behandling före studien:</u> Antal patienter med profylaktisk behandling: 48 (40,7 %) Antal patienter med vid behovs behandling: 70 (59,3 %) Antal blödningar senaste året: Alla patienter: Medianantal: 12 (intervall 0-100) Patienter med profylaktisk behandling Medianantal:2,0 (intervall 0-21) Patienter med vid behovsbehandling Medianantal:22,0 (intervall 5-100) Patienter med target joint: 58 (48,7%)
Utfall	Se avsnittet kliniska studier och resultat ovan.	Patienterna i arm 1 hade i genomsnitt cirka 3,1 blödningsepisoder per år arm 2 hade 1,4 blödningsepisoder per år jämfört med 17,7 episoder per år i arm 3.

För att skapa förutsättningar för en mer rättvis effektjämförelse mellan läkemedlen har företaget viktat patienterna i HOPE-B att bli mer lika patienterna i B-LONG genom en matchad justerad indirekt jämförelse, MAIC, för etranakogen-dezaparvovek (HOPE-B) jämfört med eftrenonakog alfa (B-LONG). Effektmått för etranakogen-dezaparvovek, från HOPE-B jämfördes med effektmått från patienter som behandlats med eftrenonakog alfa i B-LONG.



-----  
-----  
-----].

## 2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell för vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med genterapin Hemgenix (etranakogen-dezaparvovek) jämfört med profylaktisk behandling med det rekombinanta faktor IX-koncentratet Alprolix (eftrenonakog alfa). Företaget hänvisar till att Alprolix utgör relevant jämförelsealternativ till Hemgenix eftersom det är det rekombinanta faktor IX-koncentrat som används mest vid profylaktisk behandling i svensk klinisk praxis och därmed har störst förskrivning i Sverige. Vidare har TLV tidigare bedömt att samtliga faktor IX-koncentrat har jämförbar effekt och företaget har därför utgått från den produkt som har lägsta fastställda AUP av de två rekombinanta produkter med förlängd halveringstid.

Den hälsoekonomiska modellen består av [-----] (se Figur 4) uppdelade med avseende på [-----] för död. Hälsotillstånden avseende [-----] som primärt fångas genom stratifiering utifrån [-----]. Enligt företaget används [-----] för patienter med hemofili B. [-----]

[-----] hälsotillstånd som inkluderas i modellen är:

- [-----]
- [-----]
- [-----]
- [-----]
- Död

Figuren omfattas av sekretess

Figur 4. Den hälsoekonomiska modellstrukturen



Företaget motiverar indelningen av hälsotillstånden med avseende på [-----]. Vidare har företaget validerat valda hälsotillstånd med stöd av företagets kliniska expert [13]. Denna expert menar att [-----] är en lämplig nivå för när patienter kan antas genomgå ett [-----].

Vid modellens start fördelas patienterna med utgångspunkt från modellens [---] hälsotillstånd [-----] för att reflektera skillnader i patientens [-----]. Eftersom startåldern i modellen är 41,5 år, i enlighet med HOPE-B, antas patienterna ha [-----] i enligt fördelningen av patienter i Tabell 7. Vidare antas patienterna ha det [-----].

Patienten antas förflytta sig [-----]. Patienten kan progrediera i sin sjukdom till nästa hälsotillstånd i ena riktningen. [-----].

Tabell 7. Fördelning av patienter med avseende på [-----] vid modellens start

Tabellen omfattas av sekretess
--------------------------------

I modellen antas en cykellängd på ett år (half-cycle corrected). Företaget motiverar en årlig cykellängd baserat på att utfallsmåtten hämtade från kliniska data överensstämmer med en årlig blödningshändelse (ABR och AjBR) från HOPE-B.

I företagets grundscenario används en livstids tidshorisont (59 år) och alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

### TLV:s diskussion

Företaget motiverar indelningen av hälsotillstånd med avseende på [-----]. Detta görs med stöd av artikeln [-----] för patienter med hemofili B. TLV noterar att [-----] uppmätts i den kliniska studien HOPE-B. [-----]. Därför används till exempel MR (magnetrontgen) och ultraljud mer och mer i kliniska provningar och i klinik då de är mer känsliga för tidiga förändringar i en led på grund av en mindre blödning. [-----].

TLV noterar att inom svensk rutinsjukvård görs en bedömning av patientens [-----] med stöd av en sjukgymnast samt MR. TLV anser därför att det vore mer relevant om modellens hälsotillstånd vore baserade på den bedömning som görs inom svensk rutinsjukvård, men att modellens hälsotillstånd ändå kan ge en adekvat beskrivning av sjukdomen utifrån [-----]. Vidare noterar TLV, baserat på utlåtande från TLV:s anlitate expert, att den svenska patientpopulationen är välbehandlad och kan ha något lägre blödningsfrekvens än den som finns representerad i HOPE-B. Detta skulle kunna innebära att patienter i HOPE-B inte stått på långvarig profylaktisk behandling i lika hög utsträckning som den svenska patientpopulation och därmed har en något högre grad av [-----].

**TLV:s bedömning:** Företagets antagande om ålder (41,5 år) i modellens start är baserat på patientkaraktäristika vid baslinjen från den kliniska studien HOPE-B. TLV bedömer att ett rimligare antagande vore att utgå från en vuxen patient (18 år) med svår hemofili B som står på profylaktisk behandling om Hemgenix avses att användas för hela den vuxna patientpopulationen. TLV väljer att inte justera ålder vid modellens start i TLV:s grundscenariot, eftersom det saknas kliniska effektdata för vuxna patienter från 18 års ålder. Däremot utför TLV känslighetsanalyser för att visa hur startålder påverkar resultatet i den hälsoekonomiska modellen.

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

TLV bedömer att profylaktisk behandling med något av faktor IX-koncentraterna inom läkemedelsförmånerna, är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Hemgenix och justerar därför val av jämförelsealternativ i TLV:s grundscenariot.

## 2.1 Effektmått

### 2.1.1 Klinisk effekt

Patientkaraktäristika vid baslinjen är hämtade från den pivotala enarmade fas III-studien HOPE-B där medelåldern var 41,5 år, 100 procent var män och genomsnittlig vikt 85,1 kg.

#### *Blödningsrelaterade händelser (sänkning av ABR)*

I HOPE-B var det primära utfallsmåttet årlig blödningsfrekvens (ABR). I HOPE-B förekommer flera definitioner på blödningsfrekvens beroende på typ av blödning – en spontan blödningsepisod, alla blödningsepisoder, ledblödningsepisod, traumatisk blödningsepisod och nya/sanna blödningsepisoder. Dessa kalkylerades genom att ta kvoten mellan antal blödningsepisoder och tidsperioden för händelsen (ojusterade värden) och justerade värden som härletts genom att skatta ekvationer från en regressionsmodell. De värden som ingår i den hälsoekonomiska analysen var de blödningsrelaterade händelser som kräver åtgärd.

De data som användes till företagets hälsoekonomiska analys var de justerade värden för blödningsepisoder för de patienter som behandlades med faktor IX-koncentrat från HOPE-B; ABR var 0,99 och AjBR var 0,40. ABR 0,99 avser blödningsrelaterade händelser som behandlas med faktor IX-koncentrat och 1,51 avser alla blödningsepisoder (inkluderar även händelser som inte kräver behandling) (se Figur 2).

För att patienten ska kunna förflytta sig i modellen beror detta i första hand på [-----] mått utifrån utfallsmåttet årlig frekvens av [-----]. Övriga blödningsrelaterade händelser appliceras i första hand som kostnader och effekter i form av hälsorelaterad livskvalitet. Modellen tar inte hänsyn till blödningar som inte kräver åtgärd (minor bleeds).

Resultatet i den hälsoekonomiska analysen drivs av blödningsrelaterade händelser och [-----] under patientens livstid, där den årliga risken för blödningar och [-----] appliceras i varje cykel (1 år) och extrapoleras över patientens livstid. Vidare påverkas resultatet i den hälsoekonomiska analysen av andelen patienter som inte längre antas behöva förebyggande (profylaktisk) behandling med faktor IX-koncentrat i enlighet med Tabell 8 och Figur 4 nedan. I företagets analys används data för övergångssannolikheterna från HOPE-B och från den indirekta jämförelsen. Företaget anför att behandling med Hemgenix antas leda till en livskvalitetsförbättring (och inte några överlevnadsvinster) i jämförelse med Alprolix.

#### *Indirekt jämförelse*

Den effektdata som användes till företagets hälsoekonomiska modell baserades på en indirekt jämförelse från HOPE-B och B-LONG. Utfallsmåtten i HOPE-B och B-LONG studien var relaterade till blödningsrelaterade händelser ABR, AsBR och AjBR redovisas i Tabell 8.

Blödningsfrekvensen från HOPE-B är hämtad från perioden mån. 7-24 post behandling. Utfallsmåttet ABR redovisas för känslighetsanalys 6 från HOPE-B som avser de blödningar som enligt ABR definitionen är nya/sanna blödningsepisoder och antas vara jämförbara med utfallsmåtten i B-LONG. Vidare redovisas ABR baserade på den primära analysen från HOPE-B och inkluderas i Tabell 8 nedan som jämförelse. Vidare redovisas andel patienter med noll (0) ABR, AsBR eller AjBR. Företaget menar att alla utfallsmått visar en fördel för Hemgenix.

Tabell 7 Utfallsmått blödningsrelaterade händelser (ABR, AsBR, AjBR) för HOPE-B och B-LONG

Utfall	Jämförelse med en subgrupp av patienter som står på profylaktisk behandling från B-LONG			Jämförelse med hela patientpopulationen från B-LONG		
	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]
ABR (per känslighetsanalys 6 från HOPE-B)	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]
ABR (per primär analys från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
AsBR (per känslighetsanalys 6 från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
AsBR (per primär känslighetsanalys från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
AjBR (per känslighetsanalys 6 från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
AjBR (per primär känslighetsanalys från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

\*Frekvens kalkylerad från perioden mån. 7-24 post behandling för HOPE-B

Tabell 8 Utfallsmått blödningsrelaterade händelser (% 0 ABR, % 0 AsBR, % 0 AjBR) för HOPE-B och B-LONG

Utfall	Jämförelse med en subgrupp av patienter som står på profylaktisk behandling från B-LONG			Jämförelse med hela patientpopulationen från B-LONG		
	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]
% 0 ABR (per känslighetsanalys 6 från HOPE-B)	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]
% 0 ABR (per primär analys från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
% 0 AsBR (per känslighetsanalys 6 från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
% 0 AsBR (per primär känslighetsanalys från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
% 0 AjBR (per känslighetsanalys 6 från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
% 0 AjBR (per primär känslighetsanalys från HOPE-B)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

\*Andel patienter med 0 ABR, AsBR och AjBR

#### Modellerad risk för att drabbas av blödningsrelaterade händelser

Den relativa risken (RR) avseende ABR och AjBR från HOPE-B and B-LONG kalkylerades från den indirekta jämförelsen. Den relativa risken som skattades skillnaden i blödningsrisk mellan de två studierna justerades med avseende på studiedesign och patientkaraktäristika. Jämförelsen görs både för den subgrupp av patienter som står på profylaktisk behandling och för hela patientpopulationen från B-LONG det vill säga även patienter som har behandling vid

behov. Till företagets grundscenario används data från den primära analysen. Den sekundära analysen inkluderar data både för patienter som står på profylaktisk behandling och patienter som har vid behovsbehandling. Den relativa risken för ABR skattades till [---]. För den primära analysen fanns endast data avseende ABR.

Den modellerade risken att drabbas av blödningsrelaterade händelser redovisas i *Tabell 10*.

*Tabell 10. Risk att drabbas av blödningsrelaterade händelser för Hemgenix och Alprolix*

Utfall	Årlig blödningsfrekvens (ABR)	Årlig ledblödningsfrekvens (A <sub>1</sub> BR)	Källa
Hemgenix	[-----]	[-----]	CSL Behring 2022h
Alprolix	[-----]	[-----]	Powell et al. 2013

Risken att drabbas av byte av led antas vara lika oavsett vilken led som avses och skattades till en årlig risk på [-----] procent och härleddes utifrån en kumulativ incidens på [---] procent efter 16 år.

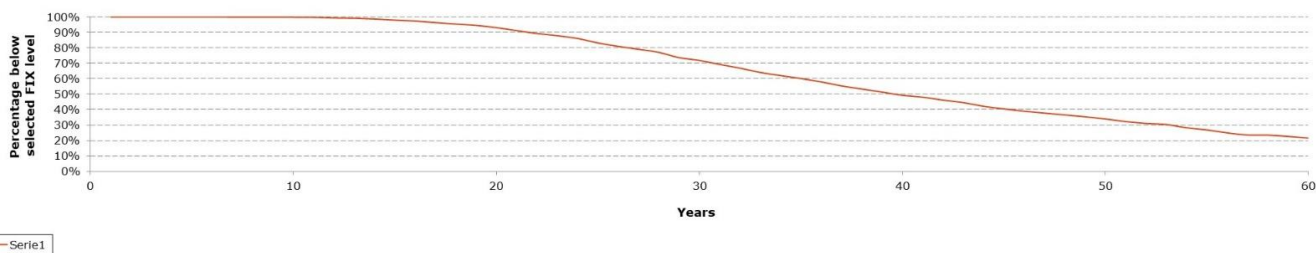
#### *Ihållande effekt (duration av effekt)*

Det kan ta tid för genterapin att nå full effekt av behandlingen efter administreringen av läkemedlet. Vissa patienter kan fortsatt behöva profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat tills "steady state" uppnås. I modellen antas att när patienten uppnår "steady state", motsvarande en faktor IX-aktivitetsnivå på två procent (2 %) behövs inte längre förebyggande (profylaktisk) behandling. Svår hemofili (faktor IX-aktivitetsnivå < 1%) leder till spontana blödningar. Företaget uppger därför att antagandet om en faktor IX-aktivitetsnivå på 2 procent, som används i företagets grundscenario är konservativt. Vidare finns möjlighet att justera antagandet om en faktor IX-aktivitetsnivå till fem procent.

I modellen antas att Hemgenix ger en ihållande effekt i ett första skede men att effekten avtar över tid, det vill säga vissa patienter kan antas behöva profylaktisk behandling med faktor-IX koncentrat. Dessa värden härleds från Shah et al. 2022 [14] i enlighet med *Tabell 11* och *Figur 5*.

*Tabell 11. Avtagande effekt över tid avseende Hemgenixbehandlingen (Årlig förväntad andel patienter med faktor IX-aktivitet under 2 % respektive under 5 %)*

År	FIX-nivå < 2 %	FIX-nivå < 5 %
1	0%	0%
2	0%	0,10%
3	0%	0,20%
4	0%	0,40%
5	0%	0,50%
10	0,20%	4,40%
15	2,10%	15,30%
20	7,00%	29,10%
25	16,90%	44,00%
30	28,20%	55,70%
35	39,90%	65,60%
40	50,80%	74,80%
45	59,60%	79,60%
50	66,10%	83,70%
55	73,20%	87,00%
60	78,50%	89,00%



Figur 5. Grafisk illustration över avtagande effekt över tid avseende Hemgenixbehandlingen (Årlig förväntad andel patienter med faktor IX-aktivitet under 2 %)

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att den modellerade risken för blödningsrelaterade händelser är en rimlig utgångspunkt för klinisk effekt. Eftersom TLV frångår företagets val av jämförelsealternativ används inte den indirekta jämförelsen i den hälsoekonomiska modellen. I stället utgår TLV från den data som återfinns i den kliniska studien HOPE-B (inledningsfasen där patienterna står på profylaktisk behandling med något faktor IX-koncentrat).

I modellen antas att när patienten uppnår en faktor IX-aktivitet på två procent (2 %) behövs inte längre förebyggande (profylaktisk) behandling. I modellen antas att Hemgenix ger en ihållande effekt i ett första skede men att effekten avtar över tid där vissa patienter kan antas behöva profylaktisk behandling med faktor-IX koncentrat.

TLV bedömer att det är en rimlig utgångspunkt att utgå från ett antagande om icke-ihållande effekt. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier som bekräftar att effekten håller i sig. TLV redovisar därför flera scenarier med antagande om icke-ihållande effekt som grund för känslighetsanalyserna och redovisade matriser. Antagande om ihållande effekt har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen.

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I modellen inkluderas livskvalitetsvikter för att spegla hälsotillstånden, blödningsrelaterade händelser, livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling och biverkningar.

Den hälsorelaterade livskvaliteten är i första hand kopplad till [-----] ger en lägre livskvalitetsvikt i enlighet med *Tabell 12*. Dessa vikter hämtades från [-----]. Livskvalitetsvikterna är baserade på livskvalitetsinstrumentet SF-6D som bättre fångar påverkan på rörelser på leder jämfört med EQ-5D enligt företaget. I företagets grundscenario inkluderas inte [-----].

Tabell 12. Livskvalitetsvikter förknippade med modellens hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Livskvalitetsvikt	Källa
[-----]	0,83	[-----]
[-----]	0,83	[-----]
[-----]	0,79	[-----]
[-----]	0,73	[-----]
Död	0	[-----]

Vidare inkluderar företaget livskvalitetsavdrag (decrements) förknippade med blödningar, byte av led och administrering av intravenös behandling. Dessa hämtades från publicerad litteratur i enlighet med *Tabell 13*.

Livskvalitetsavdrag förknippade med blödningsrelaterade händelser baserades på Neufield et al. (2012) [16] som utvärderade påverkan hos patient för blödningsfria dagar (0,82) jämfört med blödningsdagar (0,66). Detta ger upphov till en skillnad på 0,16. Dessa vikter har tagits

fram med hjälp av EQ-5D och utgår därmed från skillnad i hälsorelaterad livskvalitet under ett år. Företaget antar en duration för blödningsrelaterade händelser på [-----] i sitt grundscenario vilket innebär ett livskvalitetsavdrag på [-----].

Vidare inkluderas livskvalitetsavdrag förknippade med ledblödningar hos patienter med hemofili baseras på Mazza et al. (2016) [17]. Dessa vikter är framtagna med data från ”Cost of Hemophilia across Europe – a Socioeconomic Survey (CHESS) study”. Metoden för att ta fram vikterna var generaliserbar linjär modell för att undersöka relationen mellan patientrapporterade EQ-5D och target joints. I artikeln framgår att patienter utan ledblödning har en livskvalitetsvikt på 0,875 medan patienter med en ledblödning har en livskvalitetsvikt på 0,731. Detta ger upphov till en skillnad på 0,144. Företaget antar en duration på [-----] i sitt grundscenario vilket ger ett livskvalitetsavdrag på [-----].

Livskvalitetsavdrag (0,03) förknippat med ledbyte hämtas från Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2018.

Vidare inkluderar företaget ett livskvalitetsavdrag (0,0003) förknippad med administrering av intravenös behandling som hämtades från Johnston et al (2021) [18].

Tabell 13. Livskvalitetsviktavdrag förknippade med blödning, byte av led och administrering av intravenös behandling

Hälsotillstånd	Livskvalitetsviktavdrag	Källa
Blödning	-0,4	Neufield et al. (2012)[19]
Blödning (leder)	-0,504	Mazza et al. (2016)[17]
Byte av led	-0,03	ICER (2018)[20]
Administrering (intravenös behandling)	-0,0003	Johnston et al (2021)[18]

I modellen inkluderas även livskvalitetsavdrag förknippade med biverkningar i enlighet med tabell 14. Dessa vikter hämtas från publicerad litteratur i enlighet med nedan.

Tabell 14. Livskvalitetsviktavdrag förknippade med biverkningar

Hälsotillstånd	Livskvalitetsviktavdrag	Varaktighet/Duration (dagar)	Källa
Huvudvärk	-0,03	[-----]	Sullivan et al. (2011)[21]
Influensaliknande symptom	-0,08	[-----]	NICE (2019b)
Förhöjt ALT (levervärde)	-0,05	[-----]	KOL input (2022)[13]
Trötthet (fatigue)	-0,05	[-----]	Hagiwara et al. (2018)[22]
Blodprov (förhöjt kreatinin fosfokinas)	-0,05	[-----]	NICE (2019b)
Illamående (nausea)	-0,06	[-----]	Hagiwara et al. (2018)[22]
Yrsel (dizziness)	-0,02	[-----]	Matza et al. (2019)[23]
Infusionsrelaterade reaktioner	-0,20	[-----]	NICE (2019b)
Smärta (leder)	-0,01	[-----]	Hagiwara et al. (2018)[22]
Infektion	-0,22	[-----]	Matza et al. (2019)[23]
Smärta (body pain)	-0,12	[-----]	Hagiwara et al. (2018)[22]

## TLV:s diskussion

Företaget anför att ett livskvalitetsavdrag förknippat med administrering av intravenös behandling bör inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. Detta mot bakgrund av att en infusionsbehandling kan anses vara en stor börda för patienten då den tas på kontinuerlig basis. Enligt företaget utgör en genterapi ett mervärde för patienten då patienten slipper obehaget av en intravenös behandling och att ständigt bli påmind om sin sjukdom. Därmed vill företaget

”påpeka att genterapi är en helt annan typ av behandling [i jämförelse med kontinuerlig profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat] och att en maximal behandlingskostnad för en genterapi och ett faktor IX-koncentrat inte kan likställas. En genterapi måste kunna kosta mer då den ger ett mervärde för patienten.”

TLV anser att en genterapi kan innebära ett mervärde för patienten under förutsättning att effekten av behandlingen är ihållande. En ihållande effekt är således en förutsättning för att en patient helt skulle undvika omaknet med en kontinuerlig intravenös behandling. Vanligtvis inkluderar inte TLV bekvämlighetsaspekter med avseende på skillnader i administreringsformer i de grundscenarier som ligger till grund för beslutsunderlag. Syftet med de känslighetsanalyser som TLV utför är i stället att belysa vilka parametrar som är av störst betydelse för resultatet eller på annat sätt utgör stora osäkerheter.

TLV redovisar hur resultatet i den hälsoekonomiska analysen påverkas både av att inkludera och att exkludera det livskvalitetsavdrag förknippat med administrering av intravenös behandling som antas i den hälsoekonomiska analysen. I det grundscenari som TLV använder som utgångspunkt för sina känslighetsanalyser anser TLV att livskvalitetsavdraget inte ska inkluderas. Detta eftersom det är den livskvalitetsparameter som har störst påverkan på resultatet och som enbart kopplas till administreringsform. De livskvalitetsvikter som förknippas med modellens hälsotillstånd, och som avspeglar den kliniska effekten i form av blödningsrelaterade händelser, kvarstår i TLV:s samtliga analyser.

**TLV:s bedömning:** Den hälsorelaterade livskvaliteten är i första hand kopplad [-----]. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från att ett försämrat hälsotillstånd representerat av [-----] ger en lägre livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen.

TLV bedömer däremot att företagets antagande om att inkludera ett livskvalitetsavdrag (0,0003) förknippad med administrering av intravenös behandling inte är rimligt. Livskvalitetsavdraget kan uppfattas som ringa men dess påverkan på resultat i den hälsoekonomiska modellen är betydelsefull – och utgör den parameter som har den enskilt största påverkan på resultatet.

TLV har därför valt att inte inkludera ett livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling i jämförelsearmen i TLV:s grundscenari som används som utgångspunkt för känslighetsanalyserna.

Antagandet om livskvalitet har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

#### *Hemgenix*

Företagets pris för Hemgenix är 29 251 075 kronor per behandling.

Till detta tillkommer kostnader för administrering för Hemgenix. I modellen antas att dessa kostnader utgör en engångskostnad i modellens första cykel (cykel 1). Kostnaden för administrering intravenös behandling hämtas från Södra Sjukvårdsregionens prislista (2022) och motsvarar 6 037 kronor per administreringstillfälle. Vidare inkluderas kostnader för initial screening (FibroScan), blodtester och kostnader för förband (wound management products (gauze/plaste)). Dessa kostnader presenteras i *Tabell 15* (och antas även för patienter som utvecklar inhibitorer).



Tabell 15. Kostnader för administrering, Hemgenix, SEK

Produkt	Kostnadspost	Administreringskostnader	Frekvens	Källa
Hemgenix (etranakogen-dezaparvovek)	Administreringskostnader	6 037 kr	[---]	Hematologi. DT016 läkemedelstillförelse, intravenös, Södra sjukvårdsnämnden prislista (2022)
	Initial screening (FibroScan)	1 571 kr	[---]	Verksamhetsområde kirurgi och gastroenterologi, AV002 Annan specificerad ultraljudsundersökning (fibrosan) Södra sjukvårdsnämnden prislista (2022)
	Blodtester	80 kr	[---]	Inkluderar "B-Trombocyter NPU03568, B-Leukocyter NPU02593, B-Hemoglobin (Hb) NPU28309, B-Erytrocyter NPU01960, Erc-MCV NPU01944, Erc-MCH NPU26880, Erc-MCHC NPU28315, B-EVF NPU01961" Region Skåne Pris (2022)
	Kostnader för förband (wound management products)	51 kr	[---]	Cosmopor E sterilt självhäftande absorptionsförband, 7,2 x 5 cm, 50 st (Apoteket, 2022)

#### Jämförelsealternativ (Alprolix)

Eftersom företaget utgår från Alprolix som relevant jämförelsealternativ, redovisas läkemedelskostnaden till fastställt AUP i tabell 16 nedan.

Tabell 16. Läkemedelskostnader för Alprolix, SEK

Produkt	Förp. stl.	Administreringskostnader	Källa
Alprolix (eftrenonakog alfa)	250 IE	2 537,60 kr	TLV:s pris och beslutsdatabas (2022)
	500 IE	5 028,95 kr	
	1 000 IE	10 011,65 kr	
	2 000 IE	19 977,05 kr	
	3 000 IE	29 942,45 kr	

Företaget inkluderar inga kostnader för administrering för Alprolix.

Företaget utgår från den rekommenderade doseringen enligt produktresumén för Alprolix vid profylaktisk behandling. Företaget antar att 90 procent av patienterna doseras med 50 internationella enheter (IE) per kg kroppsvikt var sjunde dag och 10 procent av patienterna doseras med 100 IE per kg kroppsvikt var tionde dag. Företaget utgår från en genomsnittlig dosering om 52 IE per kg kroppsvikt och vecka eller 50 administrationstillfällen per år. Detta skulle motsvara en total behandlingskostnad per patient och år på 2 209 868 kronor per patient (70 kg) och år.

Vidare antas att alla patienter som står på profylaktisk behandling med Alprolix, samt de patienter som har ett gränsvärde för faktor IX-aktivitet på 2 procent efter att ha behandlats med Hemgenix (etranakogen-dezaparvovek), får profylaktisk behandling i enlighet med doseringen ovan, under hela sin livstid eller tills de utvecklar inhibitorer.



I modellen antas att patienter som står på profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat och som utvecklar inhibitorer behandlas med högdos faktorkoncentrat, bypassing agents och immune tolerance induction therapy. I företagens grundscenario antas dock att inga patienter utvecklar inhibitorer eftersom alla patienter som ingick i HOPE-B hade varit stabila på profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat inför behandlingen med Hemgenix.

### TLV:s diskussion

TLV har tidigare fattat beslut i flera omprövningar inom terapiområdet hemofili; både för faktor VIII-koncentrat (dnr 918/2017, dnr 123/2020) och för faktor IX-koncentrat (dnr 666/2020). I dessa omprövningar framgår att regionerna och företagen under 2020 genomfört trepartsöverläggningar och förhandlat fram sidoöverenskommelser för faktor IX-koncentrat. Detta resulterade i att kostnaden för användning, jämfört med kostnaden till fastställt AUP, minskar. Dessa sidoöverenskommelser är alltså gällande. För att skatta en maximal läkemedelskostnad som TLV bedömde vara rimlig per patient och år utgick TLV från en dos baserat på ett genomsnitt av godkänd dosering i respektive koncentrats produktresumé för majoriteten av faktor VIII-koncentrat. Den maximala läkemedelskostnaden, som bedömts vara rimlig, är cirka 1 301 000 kronor per år för en vuxen patient (70 kg).

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av tidigare omprövningar inom terapiområdet hemofili, utgår TLV från en läkemedelskostnad för faktor IX-koncentrat (relevant jämförelsealternativ i detta ärende) som motsvarar en maximal läkemedelskostnad, som tidigare bedömts vara rimlig, är cirka 1 301 000 kronor per år för en vuxen patient (70 kg).

### 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Utöver behandlingskostnaden (kostnader för läkemedlet och administreringskostnader) för Hemgenix inkluderas även vårdkostnader i form av kostnader för monitorering/uppföljning, blödningsrelaterade kostnader, kostnader för byte av led och kostnader för biverkningar.

#### *Kostnader för monitorering/uppföljning (follow-up costs)*

I modellen inkluderas kostnader för monitorering/uppföljning (follow-up costs) för Hemgenix i enlighet med tabell 17. Kostnader för monitorering/uppföljning för cykel 1 skiljer sig åt i jämförelse med efterföljande år. Vecka 1-12 (cykel 1) antas en veckouppföljning. Månad 4-12 (cykel 2) antas månatlig uppföljning. År 2 och framåt antas en årlig uppföljning för ultraljudsundersökning av mage och besök hos sjuksköterska.

För jämförelsealternativet antas inga kostnader för monitorering/uppföljning.

Tabell 17. Kostnader för monitorering/uppföljning för Hemgenix, SEK

Händelse/intervention	Enhetskostnad	Frekvens (cykel 1)	Frekvens (cykel 2-5)	Källa
Abdominal ultrasound	4 035 kr	[----]	[----]	NordDRG CC – Öppen vård Läkbesök (Somatik). X430 Ultraljud övrigt O. Södra regionvårdsnämndens prislista (2022)
Besök (hematolog)	3 333 kr	[----]	[----]	Hematologi. BLÄK01HÅ Läkbesök hematologi, återbesök. Södra regionvårdsnämndens prislista (2022)
Besök (sjuksköterska)	1 051 kr	[----]	[----]	Hematologi. BSVB01 Besök annan HS-personal. Södra regionvårdsnämndens prislista (2022)

Leverfunktionstest	75 kr	[----]	[----]	Sumo f P-ALAT, P-ASAT, P-ALP, P-Albumin, P-Protein (total), B-Bilirubin. Södra regionvårdsnämndens prislista (2022)Region Skåne pris (2022)
FIX aktivitetsnivåer	391 kr	[----]	[----]	NPU21535 P-Faktor IX (kaog). Region Skåne pris (2022)

### Blödningsrelaterade kostnader (Bleed-related management costs)

I modellen inkluderas kostnader för blödningsrelaterade händelser för Hemgenix i enlighet med Tabell 18.

Tabell 18. Kostnader för blödningsrelaterade händelser för Hemgenix, SEK

Händelse/intervention	Enhetskostnad	Frekvens	Total kostnad per cykel	Källa
Besök (hematolog)	3 333 kr	[----]	[-----]	Hematologi. BLÄK01HÅ Läkarsbesök hematologi, återbesök. Södra regionvårdsnämndens prislista (2022).
Besök (ortoped)	1 532 kr	[----]	[-----]	Ortopedi. BLÄK01Å Läkarsbesök, återbesök. Södra regionvårdsnämndens prislista (2022), Nissen et al., (2020)
Akutsjukvårdsbesök	4 162 kr	[----]	[-----]	Verksamhetsområde akutsjukvård och internmedicin. BLÄK10 Läkarsbesök, akutmottagning. Södra regionvårdsnämndens prislista (2022)
Hospitalisering (för behandling av blödningar)	9 684 kr	[----]	[-----]	Hematologi. VARDAG Omvårdnadsdag. Södra regionvårdsnämndens prislista (2022)

### Kostnader för byte av led (Joint replacement costs)

I modellen inkluderas kostnader för byte av led. Dessa kostnader hämtas från Södra Sjukvårdsregionens prislista (2022) och antas vara samma som för höft, fot och knäbyte och motsvarar 168 166 kronor. Kostnaderna för byte av led är kopplade till modellens hälsotillstånd [-----].

### Kostnader för biverkningar (Adverse event costs)

I modellen inkluderas kostnader för biverkningar i enlighet med Tabell 19 och Tabell 20.

Tabell 19. Biverkningar förknippade med Hemgenix

Händelse/intervention	Antal och sannolikhet per år från HOPE-B, n (%)	Sannolikhet per år inklusive lead-in period, (%)
Huvudvärk	8 (14,8)	14,84
Influensaliknande symptom	7 (13,0)	13,00
Förhöjd ALT (levervärde)	5 (9,3)	9,30
Trötthet (fatigue)	4 (7,4)	7,40
Blodprov (förhöjt kreatinin fosfokinas)	4 (7,4)	7,40
Illamående (nausea)	4 (7,4)	7,40
Yrsel (dizziness)	4 (7,4)	7,40
Infusionsrelaterade reaktioner	3 (5,6)	5,60
Smärta (leder)	3 (5,6)	0,02
Infektion	0 (0)	0,02
Smärta (body pain)	0 (0)	5,62

Tabell 20. Biverkningar förknippade med Hemgenix

Händelse/intervention	Antal dagar	Enhetskostnad	Källa
Huvudvärk	[-----]	60 kr	Paracetamol NET, Evolan, ATC-kod: N02BE01, TLV (2022)
Influensaliknande symptom	[-----]	1 428 kr	Hematologi, Kval telefon/brevkontakt, annan HS-pers, Södra Sjukvårdsregionens prislista (2022)
Förhöjd ALT (levervärde)	[-----]	71 kr	Prednisolon Pfizer, ATC-kod H02AB06, TLV (2022)
Trötthet (fatigue)	[-----]	1 428 kr	Hematologi, Kval telefon/brevkontakt, annan HS-pers, Södra Sjukvårdsregionens prislista (2022)
Blodprov (förhöjt kreatinin fosfokinas)	[-----]	9 kr	NPU04998 P-Kreatinin (enz), Region Skåne Pris (2022)
Illamående (nausea)	[-----]	1 428 kr	Hematologi, Kval telefon/brevkontakt, annan HS-pers, Södra Sjukvårdsregionens prislista (2022)
Yrsel (dizziness)	[-----]	1 428 kr	Hematologi, Kval telefon/brevkontakt, annan HS-pers, Södra Sjukvårdsregionens prislista (2022)
Infusionsrelaterade reaktioner	[-----]	111 kr	Tavegyl, tablet 1 mg STADA Nordic ApS, 80 tablett(er), ATC-kod: R06AA04, TLV (2022)
Smärta (leder)	[-----]	60 kr	Paracetamol NET, Evolan, ATC-kod: N02BE01, Södra Sjukvårdsregionens prislista (2022)
Infektion	[-----]	1 428 kr	Hematologi, Kval telefon/brevkontakt, annan HS-pers, Södra Sjukvårdsregionens prislista (2022)
Smärta (Body pain)	[-----]	1 428 kr	Hematologi, Kval telefon/brevkontakt, annan HS-pers, Södra Sjukvårdsregionens prislista (2022)

### 2.2.3 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader inkluderas inte i företagets hälsoekonomiska analys.

**TLV:s bedömning:** Företagets pris för Hemgenix antas utgöra en engångskostnad som appliceras vid modellens första cykel. Vidare har den undvikna kostnaden för profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat stor betydelse för resultatet, eftersom företaget antar att när patienten uppnår en faktor IX-aktivitet på två procent (2 %) behövs inte längre förebyggande (profylaktisk) behandling.

TLV bedömer att kostnaderna för behandling med Hemgenix är den enskilt största parametern som har stor påverkan på resultatet för den hälsoekonomiska analysen.

## 3 Resultat

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell för vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B som behandlas med genterapin Hemgenix (etranakogen-dezaparvovek) jämfört med profylaktisk behandling med det rekombinanta faktor IX-koncentratet Alprolix. Företagets hälsoekonomiska analys baseras på fastställt AUP för Alprolix och tar inte hänsyn till kostnader efter återbäring.

Enligt företaget är en engångsbehandling med Hemgenix en dominant behandlingsstrategi.

I TLV:s grundscenario utgör behandling med Hemgenix en dominant behandlingsstrategi i det scenario som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser. Detta under förutsättning att effekten är ihållande över modellens tidshorisont i enlighet med företagets antagande. TLV:s grundscenario baseras på vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B som behandlas med genterapin Hemgenix (etranakogen-dezaparvovek) jämfört med profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.13.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.3

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har utgått från följande antaganden:

- Företagets val av jämförelsealternativ - Alprolix
- Patientkaraktäristika är hämtade från den pivotala enarmade fas III-studien HOPE-B medelålder 41,5 år, genomsnittlig vikt 85,1 kg och andel män 100 procent
- Effektmått baserad på en indirekt jämförelse från HOPE-B och B-LONG. I HOPE-B och B-LONG studierna var de primära effektmåtten relaterade till blödning ABR, AsBR och AjBR
- Hemgenix utgör en engångsbehandling
- Livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling (-0,0003)
- Gränsvärde för faktor IX-aktivitet (2 %) – byte till profylaktisk behandling
- Livstids tidshorisont (59 år) där alla kostnader och hälsoeffekter har diskonterats med tre procent
- Företaget inkluderar inte indirekta kostnader i sitt grundscenario

#### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Resultatet i företagets grundscenario för patienter som behandlas med Hemgenix presenteras i Tabell 21.

Enligt företaget grundscenario är kostnaden per vunnet QALY en dominant behandlingsstrategi för vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B som behandlas med genterapin Hemgenix (etranakogen-dezaparvovek) jämfört med profylaktisk behandling med det rekombinanta faktor IX-koncentratet Alprolix utan indirekta kostnader.

Tabell 21. Resultat i företagets grundscenario för vuxna patienter (41,5 år) med svår hemofili B

	<b>Hemgenix</b> (etranakogen-dezaparvovek)	<b>Alprolix</b> (eftrenonakog alfa)	<b>Ökning/ minskning</b>
<i>Behandlingskostnader</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Kostnader för uppföljning (follow-up costs)</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Kostnader för monitorering</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Kostnader för (disease management costs)</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Kostnader för byte av led</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Kostnader för biverkningar</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Kostnader, totalt</i>	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALY	[-----]	[-----]	[-----]
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>Dominant</b>

De parametrar som främst driver resultatet i företagets modell, förutom de direkta kostnaderna för en engångsbehandling med Hemgenix, är risken för blödningar (årlig blödningsfrekvens, ABR och årlig ledblödningsfrekvens, AjBR). Dessa parametrar påverkar resultatet genom inverkan på patientens livskvalitet i form av ett livskvalitetsavdrag och genom att ge upphov till vårdkostnader. Företaget anför en livskvalitetsförbättring (och inte några överlevnadsvinster) i jämförelse med Alprolix.

### 3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört både deterministisk envägs-känslighetsanalys där en parameter i taget ändras i modellen och probabilistiska känslighetsanalyser.

Enligt företagets känslighetsanalyser utgör Hemgenix alltid en dominant behandlingsstrategi. Om livskvalitetsavdraget för administrering av intravenös behandling justeras till noll genereras den lägsta inkrementella skillnaden i effekter i form av QALYs vilket har störst påverkan på resultatet enligt företaget.

Företaget lyfter även att de parametrar som har störst påverkan på resultat är, förutom de direkta kostnaderna för en engångsbehandling med Hemgenix, diskontering av kostnader och effekter. Vidare har gränsvärdet för faktor IX-aktivitet (2 %) det vill säga byte till profylaktisk behandling och antagandet om antalet ledblödningar i en led som krävs för att förflytta sig [-----].

Företagets känslighetsanalyser presenteras i Tabell 22.

*Tabell 22. Företagets känslighetsanalyser för vuxna patienter med svår hemofili B*

Tabellen omfattas av sekretess

## 3.2 TLV:s grundscenario

### 3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- TLV:s val av jämförelsealternativ - faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna
- Effektmått baserad på HOPE-B (ABR). I modellen används en årlig blödningsfrekvens på 2,92 för jämförelsearmen
- Livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling (0,0003) borttagen
- Läkemedelskostnad för faktor IX-koncentrat (relevant jämförelsealternativ i detta ärende) som motsvarar en maximal läkemedelskostnad, som tidigare bedömts vara rimlig, på cirka 1 301 000 kronor för en vuxen patient (70 kg) och år

### 3.2.2 Resultatet i TLV:s analyser

Resultatet i TLV:s grundscenario presenteras med utgångspunkt från en scenarioanalys i enlighet med justerade parametrar enligt ovan för patienter med svår och medelsvår hemofili B presenteras i Tabell 23.

I TLV:s scenarioanalys som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser utgör behandling med Hemgenix en dominant behandlingsstrategi under förutsättning att effekten är ihållande över modellens tidshorisont i enlighet med företagets antagande.

Tabell 23. Resultat i TLV:s grundscenario för vuxna patienter (41,5 år) med svår hemofili B

	Hemgenix (etranakogen-dezaparvovek)	Faktor IX-koncentrat	Ökning/ minskning
Behandlingskostnader	[-----]	[-----]	-1 259 485 kr
Kostnader för uppföljning (follow-up costs)	[-----]	[-----]	244 996 kr
Kostnader för monitorering	[-----]	[-----]	0 kr
Kostnader för (disease management costs)	[-----]	[-----]	-1 954 796 kr
Kostnader för byte av led	[-----]	[-----]	-2 204 kr
Kostnader för biverkningar	[-----]	[-----]	12 090 kr
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	-2 959 399 kr
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	0
QALY	[-----]	[-----]	0,086
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>Dominant</b>

\*Baserat på en läkemedelskostnad som motsvarar 1,3 miljoner kronor per patient (70 kg) och år oavsett vilket faktor IX-koncentrat som används

### 3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Resultatet i TLV:s känslighetsanalyser redovisas i Tabell 24.

Tabell 24. TLV:s känslighetsanalyser med utgångspunkt från TLV grundscenario (ihållande effekt 20 år, avtagande – i enlighet med företagets grundscenario)

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALY	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario	-2 959 399 kr	0	0,086	Dominant

<i>Livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling (ej borttagen)*</i>	-0,0003	-2 959 399 kr	0	0,391	<b>Dominant</b>
<i>Ålder (41,5 år)</i>	35 år	-4 321 922 kr	0	0,107	<b>Dominant</b>
	30 år	-5 150 320 kr	0	0,125	<b>Dominant</b>
	25 år	-5 737 844 kr	0	0,140	<b>Dominant</b>
	20 år	-6 135 216 kr	0	0,150	<b>Dominant</b>
<i>Tidshorisont (59 år)</i>	50 år	-2 882 927 kr	0	0,080	<b>Dominant</b>
	30 år	303 570 kr	0	0,063	<b>4 835 387 kr</b>
<i>Ihållande effekt (TLV scenarioanalys som används som utgångspunkt)</i>	5 år	22 076 638 kr	0	-0,007	<b>Dominerad**</b>
	10 år	15 666 772 kr	0	0,021	<b>762 675 701 kr</b>
	20 år	5 673 678 kr	0	0,056	<b>101 032 835 kr</b>
	30 år	-1 157 370 kr	0	0,079	<b>Dominant</b>
	40 år	-5 275 282 kr	0	0,093	<b>Dominant</b>
<i>Diskontering, kostnader (3 %)</i>	0 %	-22 181 449 kr	0	0,086	<b>Dominant</b>
	5 %	4 111 142 kr	0	0,086	<b>48 072 861 kr</b>
<i>Diskontering, effekter (3 %)</i>	0 %	-2 959 399 kr	0	0,178	<b>Dominant</b>
	5 %	-2 959 399 kr	0	0,061	<b>Dominant</b>

\*TLV redovisar även kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer med utgångspunkt från TLV:s grundscenario där livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling inte är borttagen. \*\*Dominerad innebär att faktor IX-koncentrat (relevant jämförelsealternativ) har en lägre kostnad än Hemgenix och genererar fler kvalitetsjusterade levnadsår i jämförelse med Hemgenix.

De parametrar som främst driver resultatet i TLV:s analyser är, behandlingarkostnaderna för Hemgenix och undvikna behandlingarkostnader för profylaktiska behandling med faktor IX-koncentrat. Vidare har den ringa livskvalitetsförbättringen kopplad till minskad risk för blödningar en mycket stor påverkan på resultatet.

Så länge den initiala behandlingarkostnaden för Hemgenix understiger en livslång behandlingarkostnad för profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat kommer Hemgenix utgöra en dominant behandlingstrategi. I TLV:s scenarioanalys som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser utgör behandling med Hemgenix en dominant behandlingstrategi under förutsättning att effekten är ihållande över modellens tidshorisont.

Den enskilt viktigaste parametern och som har störst påverkan på resultatet är således företagets antagandet av den ihållande kvarstående effekt av behandlingen. I modellen antas att när patienten uppnår ”steady state”, motsvarande en faktor IX-aktivitetsnivå på två procent (2 %) behövs inte längre förebyggande (profylaktisk) behandling. När den ihållande effekten antas kvarstå i 20 år och sedan avta helt skattas kostnaden per vunnet QALY till 101 miljoner kronor. När den ihållande effekten antas kvarstå i 10 år och sedan avta helt skattas kostnaden per vunnet QALY till 762,7 miljoner kronor. När modellens tidshorisont i stället kortas till 30 år ökar kostnaden per vunnet QALY till 4,8 miljoner kronor. Orsaken till att storleken på resultatet är så pass högt beror till stor del på att den initiala behandlingarkostnaden för Hemgenix är så pass hög och att den förväntade livskvalitetsförbättringen är tämligen låg.



### 3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer redovisas i *Tabell 25, Tabell 26, Tabell 27 och Tabell 28*.

Mot bakgrund av tidigare omprövningar inom terapiområdet hemofili, utgår TLV från en läkemedelskostnad för faktor IX-koncentrat (relevant jämförelsealternativ i detta ärende) som motsvarar en maximal läkemedelskostnad, som tidigare bedömts vara rimlig, är cirka 1 301 000 kronor per år för en vuxen patient (70 kg).

I TLV:s scenarioanalys som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser utgör behandling med Hemgenix en dominant behandlingsstrategi under förutsättning att effekten är ihållande över modellens tidshorisont i enlighet med företagets antagande.

TLV har valt att redovisa kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer i form av matriser. Utgångspunkten för dessa matriser är, ihållande effekt i enlighet med företagets antagande (Tabell 25), ihållande effekt antas kvarstå i 20 år och sedan avta helt (Tabell 26) och ihållande effekt antas kvarstå i 10 år och sedan avta helt (Tabell 27). Vidare redovisas även en matrix med ihållande effekt i enlighet med företagets antagande samt där livskvalitetsavdraget (-0,0003) för administrering av intravenös behandling inte är borttagen (Tabell 28).

TLV noterar att så länge den initiala behandlingskostnaden för Hemgenix understiger en livslång behandlingskostnad för profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat kommer Hemgenix utgöra en dominant (Dom) behandlingsstrategi. När kostnaden per vunnet QALY överstiger 100 miljoner kronor (>100) redovisas inte siffran närmare. Mot bakgrund av att den hälsoekonomiska analysen antas generera en mycket liten livskvalitetsförbättring slår resultatet stort i matriserna. TLV noterar att nivån på avtalade återbäringsnivåer för faktor IX-koncentrat kan komma att sjunka vid eventuell omförhandling av avtalade rabatterade priser för koncentraterna

TLV anser inte att det är informativt att redovisa en matrix där ihållande effekt antas kvarstå mindre än 10 år. Under denna gräns är livskvalitetsförbättringen så marginell att kostnaden per vunnet QALY utifrån olika prisnivåer fluktuerar och blir allt för osäkra för att kunna utläsas från matrixen (det vill säga extrema värden där kostnaden per vunnet QALY blir extremt höga respektive dominant beroende på respektive rabattsats).

TLV anser att det i stället skulle vara mer informativt att utgå från en enkel kostnadsjämförelse där effekten antas vara jämförbar mellan Hemgenix och profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat för att få en fingervisning om prissättningen av Hemgenix. Om exempelvis effekten antas hållas i mindre än 10 år bör utgångspunkten för en kostnadsjämförelse att prissättningen av Hemgenix vara i nivå eller understiga 1,3 miljoner kronor för en patient som väger 70 kg multiplicerat med det antal år Hemgenix antas ge effekt för att TLV ska anse att kostnaden för Hemgenix ska bedömas som rimlig.

*Tabell 25. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) med utgångspunkt från TLV:s grundscenario (ihållande effekt 20 år, avtagande – i enlighet med företagets grundscenario)*

Procent (%) av fastställt pris på faktor	Procent (%) av företagets pris på Hemgenix											
	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0	
100	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
90	2,87	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
80	40,35	6,14	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
70	77,83	43,62	9,42	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
60	>100	81,10	46,90	12,69	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom

	50	>100	>100	84,37	50,17	15,96	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	40	>100	>100	>100	87,65	53,44	19,24	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	30	>100	>100	>100	>100	90,92	56,71	22,51	Dom	Dom	Dom	Dom
	20	>100	>100	>100	>100	>100	94,19	59,99	25,78	Dom	Dom	Dom
	10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	97,46	63,26	29,06	Dom	Dom
	0	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	66,53	32,33	Dom

\*Baserat på en läkemedelskostnad som motsvarar 1,3 miljoner kronor per patient (70 kg) och år oavsett vilket faktor IX-koncentrat som används

Tabell 26. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) med utgångspunkt från TLV:s grundscenario (ihållande effekt 20 år)

		Procent (%) av företagets pris på Hemgenix											
Procent (%) av fastställt pris på faktor IX-koncentrat*		100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0	
	100	>100	47,77	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	90	>100	90,848	38,75	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	80	>100	>100	80,64	28,55	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	70	>100	>100	>100	70,45	18,36	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	60	>100	>100	>100	>100	60,25	8,16	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	50	>100	>100	>100	>100	>100	50,05	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	40	>100	>100	>100	>100	>100	91,95	39,86	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	30	>100	>100	>100	>100	>100	>100	81,75	29,66	Dom	Dom	Dom	Dom
	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	71,56	19,47	Dom	Dom	Dom
	10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	61,36	9,27	Dom	Dom
	0	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	51,16	Dom

\*Baserat på en läkemedelskostnad som motsvarar 1,3 miljoner kronor per patient (70 kg) och år oavsett vilket faktor IX-koncentrat som används

Tabell 27. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) med utgångspunkt från TLV:s grundscenario (ihållande effekt 10 år)

		Procent (%) av företagets pris på Hemgenix											
Procent (%) av fastställt pris på faktor IX-koncentrat*		100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0	
	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50,69	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	90	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	80	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	41,28	Dom	Dom	Dom	Dom
	70	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	Dom	Dom	Dom	Dom
	60	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	31,88	Dom	Dom	Dom
	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	98,37	Dom	Dom	Dom
	40	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	22,47	Dom	Dom
	30	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	88,97	Dom	Dom
	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	13,06	Dom
	10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	79,56	Dom
	0	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	3,28*

\*Baserat på en läkemedelskostnad som motsvarar 1,3 miljoner kronor per patient (70 kg) och år oavsett vilket faktor IX-koncentrat som används

>100; kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) högre än 100 miljoner kronor

Tabell 28. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) med utgångspunkt från TLV:s grundscenario där livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling inte är borttagen (ihållande effekt 20 år, avtagande – i enlighet med företagets grundscenario)

		Procent (%) av företagets pris på Hemgenix										
		100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0
Procent (%) av fastställt pris på faktor IX-koncentrat*	100	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	90	0,63	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	80	8,83	1,34	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	70	17,03	9,54	2,06	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	60	25,22	17,74	10,26	2,78	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	50	33,42	25,94	18,46	10,97	3,49	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	40	41,62	34,14	26,66	19,17	11,69	4,21	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	30	49,82	42,34	34,85	27,37	19,89	12,41	4,92	Dom	Dom	Dom	Dom
	20	58,02	50,54	43,05	35,57	28,09	20,61	13,12	5,64	Dom	Dom	Dom
	10	66,22	58,73	51,25	43,77	36,29	28,80	21,32	13,84	6,36	Dom	Dom
	0	74,42	66,93	59,45	51,97	44,34	36,88	29,42	21,95	14,49	7,03	Dom

\*Baserat på en läkemedelskostnad som motsvarar 1,3 miljoner kronor per patient (70 kg) och år oavsett vilket faktor IX-koncentrat som används

### 3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV har identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen. TLV har justerat för flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen vilket minskar dessa osäkerheter. TLV bedömer, till skillnad från företaget, att faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna, är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Hemgenix och justerar val av jämförelsealternativ. Mot bakgrund av detta används HOPE-B (ABR) som grund för klinisk effekt. TLV har även tagit bort livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling vilket bidrar till en lägre livskvalitetsvinst i jämförelse med företagets grundscenario i samtliga analyser. Den läkemedelskostnad för faktor IX-koncentrat (relevant jämförelsealternativ i detta ärende) som används i TLV:s analyser motsvarar en maximal läkemedelskostnad, som tidigare bedömts vara rimlig, på cirka 1 301 000 kronor för en vuxen patient (70 kg) och år, oavsett vilket av faktor IX-koncentrat som används som relevant jämförelsealternativ.

Trots att TLV justerar flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen, kvarstår osäkerheter avseende huruvida effekten för en engångsbehandling med Hemgenix kommer att kvarstå över modellens tidshorisont. I TLV:s grundscenario utgör behandling med Hemgenix en dominant behandlingsstrategi i det scenario som TLV använder som utgångspunkt för känslighetsanalyser. Detta under förutsättning att effekten är ihållande över modellens tidshorisont. TLV har därför utfört känslighetsanalyser som visar vilka parametrar som har störst påverkan på resultatet. Förutom de direkta kostnaderna för en engångsbehandling med Hemgenix utgör antagandet om hur länge effekten håller i sig den parameter som har störst påverkan på resultatet.

TLV bedömer det osäkert huruvida antagandet om att effekten av en engångsbehandling med Hemgenix kommer att vara ihållande över modellens tidshorisont. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier. TLV redovisar därför flera scenarier med antagande om icke-ihållande effekt som grund för känslighetsanalyserna och redovisade matriser. TLV bedömer att det är en rimlig utgångspunkt att utgå från ett antagande om icke-ihållande effekt som grund för känslighetsanalyserna och redovisade matriser. Detta antagande har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen.

Osäkerheterna som är förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara höga.

### 3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger att den fullskaliga försäljningen av Hemgenix skattas till [-----] kronor över en femårsperiod. Denna skattning baseras på antagandet att cirka [-----] patienter kommer att vara aktuella för behandling med Hemgenix.

Företaget anger att det finns 209 patienter med hemofili B i Sverige och som återfinns i svenska hemofiliregistret år 2021. Av dessa patienter har 97 diagnostiserats med medelsvår eller svår hemofili B. Företaget skattar att [-----] formellt uppfyller inklusionskriterierna för att behandlas med etranakogen dezaparvovek enligt företagets anlitate expert. Däremot antar företaget, att cirka [-----] patienter kommer att vara aktuella för behandling över en femårsperiod.

#### TLV diskussion

TLV finner det osäkert hur stor patientpopulationen som förväntas få behandlingen med Hemgenix kommer vara i klinisk praxis. Företaget anför att de inte håller med TLV i att antalet patienter är underskattat. Vidare att antalet patienter möjligtvis utgör ett konservativt antagande, men det är viktigt att beakta att hemofili B patienter generellt är motvilliga till att testa nya terapier med hänvisning till ICER-rapporten, 2022[12].

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att den potentiella patientpopulationen som kommer att vara aktuell för behandling med Hemgenix är förknippad med osäkerhet. Mot bakgrund av att [-----] uppfyller inklusionskriterierna för behandlingen, bedömer TLV att företagets uppskattning av antalet patienter som är aktuella för behandling med Hemgenix är underskattad.

TLV bedömer att Hemgenix antas ta andelar av befintlig marknad.

### 3.4 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario utgör behandling med Hemgenix en dominant behandlingsstrategi i det scenario som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser. Detta under förutsättning att effekten är ihållande över modellens tidshorisont i enlighet med företagets antagande. TLV:s grundscenario baseras på vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B som behandlas med genterapin Hemgenix (etranakogen-dezaparvovek) jämfört med profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat.

TLV har identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen och justerar därför för flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen vilket minskar dessa osäkerheter. TLV bedömer, till skillnad från företaget, att faktor IX-koncentrat inom läkemedelsförmånerna, är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Hemgenix. Mot bakgrund av detta används inte företagets indirekta jämförelse som grund för bedömning av klinisk effekt. Vidare har TLV tagit bort livskvalitetsavdrag för administrering av intravenös behandling vilket bidrar till en lägre livskvalitetsvinst i jämförelse med företagets grundscenario i samtliga analyser.

De parametrar som främst driver resultatet i TLV:s analyser är, behandlingarkostnaderna för Hemgenix och undvikna behandlingarkostnader för profylaktiska behandling med faktor IX-koncentrat. Vidare har den ringa livskvalitetsförbättringen kopplad till minskad risk för blödningar en mycket stor påverkan på resultatet.

Så länge den initiala behandlingarkostnaden för Hemgenix understiger en livslång behandlingarkostnad för profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat kommer Hemgenix utgöra en dominant behandlingsstrategi.

Trots att TLV justerar flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen, kvarstår osäkerheter avseende huruvida effekten för en engångsbehandling med Hemgenix kommer att kvarstå över modellens tidshorisont.

Den enskilt viktigaste parametern och som har störst påverkan på resultatet är således företagets antagandet av den ihållande kvarstående effekt av behandlingen. I modellen antas att när patienten uppnår "steady state", motsvarande en faktor IX-aktivitetsnivå på två procent (2 %) behövs inte längre förebyggande (profylaktisk) behandling. När den ihållande effekten i stället antas kvarstå i 20 år och sedan avta helt skattas kostnaden per vunnet QALY till 101 miljoner kronor. När den ihållande effekten antas kvarstå i 10 år och sedan avta helt skattas kostnaden per vunnet QALY till 762,7 miljoner kronor.

TLV bedömer det osäkert huruvida antagandet om att effekten av en engångsbehandling med Hemgenix kommer att vara ihållande över modellens tidshorisont. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier.

Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet QALY i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara höga.

## 4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

---

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien har en pågående utvärdering av genterapin etranakogen dezaparvovek (Hemgenix) för behandling av patienter med medelsvår till svår hemofili B. Förväntad publiceringsdatum är den 20 september 2023.

Institute of Clinical and Economic Review (ICER) i USA publicerade en final "Evidence Report" för genterapier inom hemofili A och Hemofili B i september 2022 där etranakogen dezaparvovek (Hemgenix) ingår. Vidare publicerades finala "Policy Recommendations" där det konstateras att prissättningen för genterapierna i USA har misslyckats med att konkurrensutsätta produkterna och att prissättningen är alldeles för hög (far to high) trots de substantiella fördelar som för patienter som står på profylaktisk behandling med faktor IX-koncentrat. Vidare förordar ICER en utfallsbaserad betalningsmodell för att ta i beaktande osäkerheter avseende den höga initiala kostnaden för genterapin i förhållande till den osäkra långsiktiga effekten av behandlingen.

## 5 Referenser

---

- [1] P. P. "Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom)." Socialstyrelsen <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/blodarsjuka/> (accessed 01-18, 2023).
- [2] N. H. COUNCIL, "Nordic Hemophilia Guidelines," 2022.
- [3] D. Wang, P. W. L. Tai, and G. Gao, "Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery," (in eng), *Nat Rev Drug Discov*, vol. 18, no. 5, pp. 358-378, May 2019, doi: 10.1038/s41573-019-0012-9.
- [4] F. W. G. Leebeek and W. Miesbach, "Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues," (in eng), *Blood*, vol. 138, no. 11, pp. 923-931, Sep 16 2021, doi: 10.1182/blood.2019003777.
- [5] W. Miesbach *et al.*, "Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B," (in eng), *Blood*, vol. 131, no. 9, pp. 1022-1031, Mar 1 2018, doi: 10.1182/blood-2017-09-804419.
- [6] C. Behring, "Data on file " 2022
- [7] C. f. M. P. f. H. U. (CHMP), "Assessment report Hemgenix," <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix>, 12 15 2022 2022. [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [8] Läkemedelsverket, "Produktresumé Hemgenix," ed.
- [9] S. W. Pipe *et al.*, "Adults with Severe or Moderately Severe Hemophilia B Receiving Etranacogene Dezaparvovec in the HOPE-B Phase 3 Clinical Trial Continue to Experience a Stable Increase in Mean Factor IX Activity Levels and Durable Hemostatic Protection after 24 Months' Follow-up," *Blood*, vol. 140, no. Supplement 1, pp. 4910-4912, 2022, doi: 10.1182/blood-2022-166135.
- [10] CSL Behring, 2022.
- [11] E. Berntorp *et al.*, "European retrospective study of real-life haemophilia treatment," *Haemophilia*, vol. 23, no. 1, pp. 105-114, Jan 2017, doi: 10.1111/hae.13111.
- [12] I. f. C. a. E. Review, "Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Final Policy Recommendations," 2022. [Online]. Available: [https://icer.org/wp-content/uploads/2022/05/Hemophilia\\_Revised-Report\\_Updated\\_For-Publication\\_110322.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2022/05/Hemophilia_Revised-Report_Updated_For-Publication_110322.pdf)
- [13] [-----].
- [14] J. Shah, H. Kim, K. Sivamurthy, P. E. Monahan, and M. Fries, "Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B," (in eng), *Curr Med Res Opin*, vol. 39, no. 2, pp. 227-237, Feb 2023, doi: 10.1080/03007995.2022.2133492.
- [15] [-----].
- [16] M. Recht *et al.*, "Impact of acute bleeding on daily activities of patients with congenital hemophilia with inhibitors and their caregivers and families: observations from the Dosing Observational Study in Hemophilia (DOSE)," (in eng), *Value Health*, vol. 17, no. 6, pp. 744-8, Sep 2014, doi: 10.1016/j.jval.2014.07.003.
- [17] J. O'Hara *et al.*, "The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life," (in eng), *Health Qual Life Outcomes*, vol. 16, no. 1, p. 84, May 2 2018, doi: 10.1186/s12955-018-0908-9.
- [18] K. Johnston *et al.*, "Preferences and Health-Related Quality-of-Life Related to Disease and Treatment Features for Patients with Hemophilia A in a Canadian General Population Sample," (in eng), *Patient Prefer Adherence*, vol. 15, pp. 1407-1417, 2021, doi: 10.2147/ppa.S316276.
- [19] E. J. Neufeld *et al.*, "Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: observations



- from the dosing observational study in hemophilia," (in eng), *Value Health*, vol. 15, no. 6, pp. 916-25, Sep-Oct 2012, doi: 10.1016/j.jval.2012.05.005.
- [20] I. 2018., "Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value.," 2018.
- [21] P. W. Sullivan, J. F. Slejko, M. J. Sculpher, and V. Ghushchyan, "Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom," (in eng), *Med Decis Making*, vol. 31, no. 6, pp. 800-4, Nov-Dec 2011, doi: 10.1177/0272989x11401031.
- [22] Y. Hagiwara *et al.*, "Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study," (in eng), *Pharmacoeconomics*, vol. 36, no. 2, pp. 215-223, Feb 2018, doi: 10.1007/s40273-017-0580-7.
- [23] L. S. Matza, K. A. Deger, P. Vo, F. Maniyar, and P. J. Goadsby, "Health state utilities associated with attributes of migraine preventive treatments based on patient and general population preferences," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 28, no. 9, pp. 2359-2372, Sep 2019, doi: 10.1007/s11136-019-02163-3.