

Medicinrådets anbefaling vedrørende etranacogene dezaparvovec til behandling af hæmofili B

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 19. juni 2024

Ikrafttrædelsesdato 19. juni 2024

Dokumentnummer 195127

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)

Indikation Behandling af svær og moderat svær hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne patienter uden faktor IX-inhibitorer i anamnesen.

Lægemiddelfirma CSL Behring

ATC-kode B02BD16

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 9. januar 2024

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 26. marts 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. maj 2024

Rådets anbefaling 19. juni 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 10 uger og 4 dage (54 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende blødersygdomme



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** Hemgenix (etranacogene dezaparvovec) til voksne patienter med blødersygdommen hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) i svær og moderat svær grad.

Hemgenix er en genterapi, der gives én gang i livet. Dermed undgår patienten forebyggende behandling med ugentlige infusioner med et faktor IX-præparat, som er nuværende standardbehandling. Begge behandlingstyper er effektive til at forebygge blødninger, men det er ikke alle patienter, der bliver fuldstændig fri for spontane ledblødninger, som på sigt kan medføre invaliditet og nedsat livskvalitet.

Det er uvist, hvor mange år behandlingen med Hemgenix vil virke, og dermed hvor mange patienter der må genoptage forebyggende behandling med et faktor IX-præparat. Viden om sikkerhed, herunder langtidsbivirkninger af Hemgenix, er sparsom.

Virksomheden har tilbudt en alternativ prisaftale, hvor der kun betales for de patienter, som fortsat har effekt. Med den aftale vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til Hemgenix er rimelige.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet genterapien etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) til behandling af 'svær og moderat svær hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne patienter uden faktor IX-inhibitorer i anamnesen'.

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

Denne version 2.0 er opdateret med data for yderligere 1 års opfølgning (i alt 3 år) og en sundhedsøkonomisk analyse for en alternativ aftalemodel med CSL Behring.

Hæmofili B

Hæmofili B skyldes mangel på koagulationsfaktor IX (FIX), som er nødvendig for at standse blødninger. Sygdommen klassificeres efter niveauet af FIX-aktivitet i blodet angivet i % (KIE/L). Ved mild (> 5-40 % af normal) og moderat (1-5 %) sygdom ses blødning ved traumer eller kirurgi. Ved svær (< 1 %) og moderat svær (\leq 2 %) hæmofili B kan der også opstå spontane blødninger i muskler og led, der på sigt kan medføre svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte.

Sygdomsprævalensen er 1/30.000 drenge/mænd, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. Fagudvalget vurderer, at der aktuelt er ca. 15 patienter over 18 år, som kan være mulige kandidater til behandling med genterapi, og heraf [REDACTED] patienter, som gerne vil have behandlingen.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med svær og moderat svær hæmofili B bliver i dag tilbudt forebyggende behandling med et FIX-præparat. Det er et præparat til intravenøs infusion, som patienten giver sig selv – typisk én gang om ugen resten af livet. Det fleste voksne patienter anvender præparatet Refixia.

Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)

Hemgenix er en genterapi, der gives én gang i livet. Dermed undgår patienten at være i ugentlig forebyggende behandling. Det er dog uvist, om behandlingen vil virke hele livet, eller om patienten på et tidspunkt må starte forebyggende behandling igen. Hemgenix er kun godkendt til voksne med svær og moderat svær hæmofili og må ikke bruges til patienter, som tidligere har udviklet antistoffer (inhibitorer) mod FIX-præparater.

Effekt og sikkerhed

Effekten af Hemgenix er undersøgt i et studie med 54 patienter. Der foreligger data for perioden 7-36 måneder efter behandlingen, som viser, at Hemgenix er effektivt til at forebygge blødninger.



En indirekte sammenligning med nonacog beta pegol (Refixia), som ansøger har foretaget, indikerer, at Hemgenix muligvis kan være bedre til at forebygge blødninger, herunder ledblødninger, hvilket kan give bedre livskvalitet for patienten. Medicinrådet vurderer dog, at datagrundlaget er så usikkert, at der ikke er videnskabelig belæg for, at Hemgenix medfører færre blødninger end Refixia. Desuden var der ingen forskel i den målte livskvalitet i studierne af de to lægemidler.

Hemgenix medførte en gennemsnitlig FIX-aktivitet i blodet på ca. 39 % de første 3 år, hvilket betyder, at patienterne er godt beskyttet mod blødninger. Der var dog stor variation mellem patienterne (FIX-aktivitet fra 5 % til 80 %). Det virker altså ikke lige godt på alle. Heruover er det uvist, hvor længe effekten holder ud over de 3 år, som er undersøgt i studiet.

Refixia giver også patienterne en god beskyttelse mod blødninger med en gennemsnitlig FIX-aktivitet på 21-27 % (målt som dalværdi, dvs. lige før næste dosis, som er det tidspunkt, hvor FIX i blodet er lavest). Det kræver, at patienten tager lægemidlet fast én gang om ugen resten af livet for at opretholde effekten.

Der er endnu ikke set alvorlige bivirkninger ved Hemgenix, men der er kun sparsom erfaring fra få patienter og kort opfølgningstid, og ingen viden om mulige langtidsbivirkninger.

Andre forhold

Det er vigtigt, at patienterne bliver grundigt informeret om både fordele og ulemper ved genterapien. I praksis vil det kræve minimum to konsultationer med mulighed for betænkningstid i den mellemliggende periode.

Genterapi med Hemgenix har den fordel, at patienterne undgår ugentlige infusioner med FIX-præparat, i hvert fald så længe behandlingen virker. Det er uvist, hvor mange der får behov for at genoptage forebyggende behandling med FIX-præparat senere i livet. Behandlingen med genterapi kan ikke gentages, og det er ikke muligt at stoppe behandlingen igen, hvis der senere skulle opstå bivirkninger.

Enkelte patienter vil fortsat have brug for at have et FIX-præparat hjemme i køleskabet, som de kan bruge, i tilfælde af at de får en blødning.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model der estimerer omkostningseffektiviteten for engangsbehandling med Hemgenix sammenlignet med kontinuerlig profylaktisk behandling med FIX-præparatet Refixia. I Medicinrådets analyse er der ikke antaget en forskel i blødningsrater mellem Hemgenix og Refixia, hvorfor gevinsten i livskvalitet ved anvendelse af Hemgenix udelukkende er drevet af, at patienten ikke behøver ugentlig intravenøs hjemmebehandling med Refixia, så længe patienten responderer på genterapien.

Medicinrådets hovedanalyse estimerer, at anvendelse af Hemgenix vil lede til besparelser på ca. [REDACTED] DKK og en gevinst på 0,27 kvalitetsjusterede leveår (QALY)



over en livslang tidshorizont. Er analysen beregnet med AIP, bliver de inkrementelle besparelser 26,7 mio. DKK.

Resultatet af hovedanalysen er behæftet med meget stor usikkerhed grundet usikkerheden om, hvor længe effekten af Hemgenix varer ved, og dermed hvor mange patienter der på et tidspunkt får behov for at genoptage forebyggende behandling med Refixia eller andre FIX-præparater. Dette er den afgørende drivkraft bag de estimerede besparelser, som er baseret på en gennemsnitlig responsvarighed på ca. 33,3 år, estimeret af ansøger på baggrund af 3 års opfølgingsdata. Grundlaget for de estimerede besparelser er derfor meget usikkert, og Medicinrådet udarbejder følsomhedsanalyser, hvor varigheden af responset reduceres. Hvis den gennemsnitlige responsvarighed reduceres fra ca. 33,3 år til 9,3 år, vil resultatet ændre sig fra en [redacted] DKK til en [redacted] DKK. Den gennemsnitlige responsvarighed af Hemgenix skal være ca. [redacted] år, før Hemgenix er en billigere behandling end Refixia.

Den estimerede QALY-gevinst i hovedanalysen er udelukkende drevet af en estimeret stigning i livskvalitet som følge af ikke at behøve ugentlig infusion med Refixia. Der er dog betydelig usikkerhed om denne QALY-gevinst, da den er estimeret på baggrund af et vignette-studie og således ikke baserer sig på rapporteret livskvalitet fra faktiske patienter. Hvis gevinsten ved at undgå ugentlig profykakse med FIX-præparat ikke medregnes, bliver QALY-gevinsten -0,02.

Table A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Hemgenix	Refixia	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale QALY	18,47	18,20	0,27
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: Ikke relevant Beregnet med SAIP: Ikke relevant	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: Dominant Beregnet med SAIP: [redacted]	

Effektbaseret aftale

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]



Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af Hemgenix vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK over de næste 5 år i tilfælde af anbefaling. Det forventes, at [REDACTED] patienter vil blive behandlet med Hemgenix over de næste 5 år i tilfælde af en anbefaling.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Hæmofili B	10
1.3	Nuværende behandling	10
1.4	Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)	11
1.4.1	Adenoassocierede virus vektorer (AAV)	12
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning	12
2.2	Kliniske studier	14
2.2.1	HOPE-B-studiet (Hemgenix)	15
2.2.2	Paradigm 2-studiet (Refixia)	15
2.2.3	Paradigm 4-studiet (Refixia)	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	16
2.3.1	Population	17
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	18
2.3.4	Effektmål	19
2.4	Sammenligning af effekt	20
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	20
2.4.2	Blødninger	20
2.4.3	FIX-aktivitet	25
2.4.4	Livskvalitetseffektmål	26
2.4.5	Sikkerhed	27
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	28
2.6	Andre forhold	29
2.6.1	Patientinformation	29
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	30
3.1	Analyseperspektiv	30
3.2	Model	30
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	32
3.4	Omkostninger	33
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	34
3.4.2	Administrationsomkostninger	34
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	36
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	37
3.4.5	Patientomkostninger	37
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	38
3.6	Resultater	38



3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	38
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	39
3.6.3	Effektbaseret aftale	42
4.	Budgetkonsekvenser.....	44
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	44
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	44
5.	Diskussion	45
6.	Referencer.....	46
7.	Sammensætning af fagudvalg	48
8.	Versionslog.....	49

Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 48.



Begreber og forkortelser

AAV5:	Adenoassocieret virus-serotype 5
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i>
FIX:	Faktor IX
Haem-A-Qol	<i>Health-related quality of life in adults with haemophilia</i>
HrQol:	Helbredsrelateret livskvalitet
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MAIC:	<i>Matched-adjusted-indirect-comparison</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) til behandling af voksne med svær og moderat svær hæmofili B.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden CSL Behring, som fik markedsføringstilladelse for lægemidlet i Europa den 20. februar 2023.

Denne version 2.0 er opdateret med data for yderligere 1 års opfølgning (i alt 3 år) og en sundhedsøkonomisk analyse for en alternativ aftalemodel med CSL Behring.

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

1.2 Hæmofili B

Hæmofili B skyldes mangel på koagulationsfaktor IX, som er nødvendig for at standse blødninger. Sygdommen klassificeres efter niveauet af faktor IX-aktivitet i blodet. Ved mild (> 5-40 % af normal) og moderat (1-5 %) sygdom ses blødning ved traumer eller kirurgi. Ved svær (< 1 %) og moderat svær (< 2 %) hæmofili B kan der også opstå spontane blødninger i muskler og led, der på sigt kan medføre svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte.

Sygdomsprævalensen er 1/30.000 drenge/mænd, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. I Danmark er der ca. 30 voksne patienter med svær eller moderat svær hæmofili B. Heraf er ■ patienter allerede blevet behandlet med genterapi i et klinisk studie. Medicinrådet vurderer, at ca. 15 patienter over 18 år er mulige kandidater til genterapi, og at ca. ■ nye patienter, som fylder 18 år inden for de næste 5 år, også vil være kandidater til behandlingen. Ansøger forventer, at kun ■ patienter vil blive behandlet med Hemgenix de første 5 år. Nogle patienter vil ikke blive behandlet, fordi de har neutraliserende AAV5-antistof (over 1:898) eller kontraindikationer (kendt hepatisk fibrose eller cirrose pga. tidligere HCV fra blodprodukter). Andre vil foretrække at fortsætte med FIX-præparat. Medicinrådet vurderer, at ■ patienter gerne vil have genterapi, hvis de fik det tilbudt, og at ansøgers estimat muligvis er for lavt.

1.3 Nuværende behandling

Patienter med moderat svær til svær hæmofili B bliver i dag tilbudt forebyggende behandling med et FIX-præparat. Det er præparater til intravenøs infusion, som patienten giver sig selv – typisk én gang om ugen resten af livet.



Målet med den forebyggende behandling er at forebygge ledblødninger og dermed senere invaliditet. Ved akutte blødninger, der opstår ved traume eller spontant, på trods af den forebyggende behandling, behandler patienten blødningen ved at tilføje ekstra FIX-præparat.

Den nuværende standardbehandling i Danmark, herunder valg mellem FIX-præparater, følger [Medicinrådets opdaterede behandlingsvejledning for hæmofili B fra november 2023](#). Heraf fremgår, at FIX-præparater med forlænget halveringstid skal anvendes som profylakse fremfor FIX-præparater med almindelig halveringstid. Hos patienter med gennembrudsblødninger eller behov for højere faktoraktivitet (høj dalværdi) skal anvendes et FIX-præparat med høj dalværdi. Her er nonacog beta pegol (Refixia) aktuelt 1. valg, og i praksis behandles de fleste patienter uden behov for høj dalværdi også med Refixia. Den anbefalede profylaktiske dosis af Refixia er 40 IE/kg én gang ugentligt.

1.4 Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix)

Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) er en genterapi (non-replikerende, rekombinant adenoassocieret virus-serotype 5 (AAV5)-baseret vektor), der gør, at patienter med medfødt faktor IX-mangel bliver i stand til selv at producere faktor IX (se mere herom i afsnit 1.4.1).

EMA har givet en betinget godkendelse til indikationen:

- 'behandling af svær og moderat svær hæmofili B hos voksne patienter uden faktor IX-inhibitorer i anamnesen'.

Genterapien gives intravenøst som engangsbehandling. Der går flere uger, før effekten indtræder, og i denne periode kan der derfor fortsat være behov for understøttende behandling med faktor IX-præparat. Hvis behandlingen virker efter hensigten, vil patienten ikke længere have behov for ugentlig profylaktisk behandling med faktor IX-præparat. Det er dog uvist, hvor længe genterapien virker, og dermed om virkningen holder resten af livet, eller om patienten på et tidspunkt får behov for profylaktisk behandling med et faktor IX-præparat igen. Genterapien kan kun gives én gang i livet.

Patienten kan fortsat have behov for FIX-præparat til at behandle blødninger, der opstår ved traume eller kirurgi. Afhængigt af patientens opnåede endogene FIX-aktivitetsniveau, erhverv og fritidsaktivitet kan der hos enkelte patienter være behov for FIX-præparat til at behandle blødninger on demand.

Hvis patientens FIX-aktivitetsniveau konsekvent er under 5 %, og patienten har oplevet tilbagevendende episoder med spontane blødninger, skal det, ifølge det godkendte produktresumé, overvejes at genoptage den profylaktiske behandling med et FIX-præparat 'for at minimere sådanne episoder i overensstemmelse med gældende retningslinjer for behandling af hæmofili'.

Genterapien er ikke godkendt til børn under 18 år. Der er begrænsede data for patienter over 65 år, og sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever og



nyrefunktion. Hvis patienten har høj titer af neutraliserende anti-AAV5-antistoffer (over 1:898), kan det hæmme virkningen af behandlingen.

Efter behandlingen er det nødvendigt at anvende 'barriereprævention' (kondom) i op til 12 måneder, da der er potentiel risiko for, at den virus, der bærer vektoren, bliver overført til partneren ved samleje. Ved ønske om graviditet betyder det også, at forsøg herpå skal udskydes til 12 måneder efter administration af Hemgenix.

1.4.1 Adenoassocierede virus vektorer (AAV)

AAV anvendes til in-vivo-administration af det ønskede DNA-element. Det indlejres som et episom i cellekernen og udøver sin produktion af det ønskede protein herfra. Dette DNA replikeres ikke ved celledeling (non-replikerende) og er derfor primært egnet til celler, der ikke deler sig, eller hvor celledelingen foregår meget langsomt. Hos børn vil der være et større turnover af leverceller og dermed tab af effekt, fordi genet ikke følger med, når cellerne deler sig [1].

Hemgenix anvender AAV serotype 5, som blev valgt pga. lavere seroprævalence og lavere krydsreaktivitet mod eksisterende AAV2-neutraliserende antistoffer end andre AAV's [1].

Varianter af samme vektor serotype kan medføre forskellig effektvarighed, og man kan derfor ikke forudsige varigheden af effekt ud fra vektor serotypen i sig selv.

AAV giver lavere risiko for immunologiske reaktioner end fx retro- og lændovirus, da det ikke i samme grad integreres i værtcellens kromosomer. Der er dog set eksempel på integration af Hemgenix i det humane genom. Den kliniske relevans heraf er for nuværende ikke klarlagt, men det er anerkendt, at individuel integration i humant genom potentielt kan bidrage til en risiko for malignitet [2]. For alle lægemidler, der anvender AAV, fremgår det nu af EMA's produktresuméer, at der kan være en teoretisk risiko for malignitet.

Risikoen for immunreaktioner ved systemisk intravenøs administration af AAV er dog stadig høj, da viruskapslerne følger med. Det kan give sig udslag i bl.a. leverpåvirkning.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har valgt at inkludere følgende to studier:

- HOPE B-studiet af Hemgenix
- Paradigm 2-studiet af Refixia.

De data, der anvendes for Hemgenix, er fortrolige *data on file* med 6 måneders længere opfølgningstid end de data, som er publiceret i artiklen Pipe et al. 2023 [3]. Rapporten er



senere opdateret med opfølgingsdata for yderligere 12 måneder (i alt 36 måneder) [4]. De nye data anvendes primært til at vurdere varigheden af effekt. Den sammenlignende analyse med Refixia er derfor uændret baseret på data for 24 måneder.

For Refixia inkluderer ansøger data for Paradigm 2-studiet fra den publicerede artikel af Collins et al. 2014 [5] samt EMA's *assessment-report* ([EPAR](#)) og [den offentligt tilgængelige studierapport](#).

I ansøgningen er også nævnt et opfølgingsstudie af Refixia (Paradigm 4, Young 2016), som ansøger har valgt at ekskludere med en begrundelse om, at det ikke er relevant for deres sammenlignende analyse med Hemgenix [6].

Medicinerådet vurderer dog, at det er relevant også at inddrage Paradigm 4-studiet af Refixia, fordi populationen i dette studie er større og synes mere sammenlignelig med populationen i HOPE-B-studiet af Hemgenix (fx for tid i stabil profylakse og opfølgningstid). Medicinerådet inddrager derfor data fra Paradigm 4-studiet som supplerende kilde. Se beskrivelse af studiet i afsnit 2.2.3.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Studier og effektmål, der indgår i den kliniske vurdering og den sundhedsøkonomiske analyse af Hemgenix vs. Refixia

Studienavn/referencer	Population	Intervention	Opfølgningstid	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
HOPE B Pipe 2023a [3], <i>Data-on-file</i> Pipe 2023b [4]	54 Patienter med svær og moderat svær hæmofili B (FIX-aktivitet \leq 2 %)	Hemgenix engangsdosis	7-18 måneder (publiceret) 7-24 ¹ måneder (<i>data-on-file</i>) 7-36 måneder (abstrakt)	ABR, AsBR, AjBR, FIX-aktivitet, behov for FIX-præparat, behandlingsrelaterede AE, EQ-5D, Haem-A-QoL	ABR, AjBR, FIX-aktivitet, SAE
Paradigm 2 Collins 2014 [5], EPAR , studierapport	29 patienter med svær og moderat svær hæmofili B (FIX-aktivitet \leq 2 %)	Refixia 40 IE/kg ugentligt	Ca. 12 måneder (3402 ED)	ABR, AsBR, (AjBR) ² , FIX-aktivitet, AE, SAE, EQ-5D, Haem-A-QoL	ABR, AjBR, (SAE, EQ-5D, Haem-A-QoL)
Paradigm 4 Young 2016 [6]	52 patienter med svær og moderat svær hæmofili B (FIX-aktivitet \leq 2 %)	Refixia 40 IE/kg ugentligt	Ca. 19,5 måneder (3402 ED i Paradigm 2 og 3705 ED i Paradigm 4)	ABR, AsBR, AjBR, FIX-aktivitet, AE, SAE	Ikke anvendt

ED: *Exposure days*. ABR: *Annual bleeding rate* (årlig rate), Alle blødninger. AsBR: Spontane blødninger. AjBR: Ledblødninger. EQ-5D: *European Quality of Life – 5 Dimensions*. Haem-A-QoL: *Health-related quality of life in adults with haemophilia*. AE: *Adverse events* (uønskede hændelser). SAE: *Serious adverse events* (Alvorlige uønskede hændelser).

¹ Hemgenix blev givet efter 6 måneders *lead-inperiode*. Det primære endepunkt (ABR) blev opgjort i perioden 7-18 måneder efter Hemgenix. Ansøger anvender data opgjort 24 måneder efter administration af Hemgenix (7-24 måneder).

² Antallet af både ABR og AjBR er oplyst i artiklens appendix, men gennemsnit og medianer er ikke oplyst.



Igangværende studier

EMA har forpligtet lægemiddelvirksomheden til at indsende 5-årsdata fra igangværende studier i 2024-26 (Første gang den 30. juni 2024), som bekræfter virkning og sikkerhed af Hemgenix. Herudover skal lægemiddelvirksomheden den 31. december 2044 indsende analyserapport fra et register med henblik på yderligere karakterisering af den langsigtede virkning og sikkerhed.

2.2.1 HOPE-B-studiet (Hemgenix)

HOPE-B-studiet [3] er et enkeltarmet fase-3-studie af Hemgenix. Patienter over 18 år, som havde været i stabil profylaktisk behandling med FIX-præparater i minimum 2 måneder, blev indledningsvis inkluderet til 6 måneders *lead-in period* med fortsat behandling med deres vanlige FIX-præparat (standard eller forlænget halveringstid). Herefter blev de behandlet med Hemgenix. Patienter med tidligere FIX-inhibitor eller positiv inhibitor-test ved screening blev ekskluderet fra at deltage i studiet.

- 67 indgik i den 6 måneder lange *lead-in*-periode.
- 54 patienter modtog herefter infusionsbehandling med Hemgenix.
- 53 patienter gennemførte alle 18 måneders opfølgning (7-18 måneder). Den sidste patient fik kun ca. 10 % af dosis pga. mistanke om infusionsrelateret bivirkning og fortsatte derfor sin profylakse med FIX-præparat i resten af studietiden.
- 52 patienter gennemførte 24 måneders opfølgning (7-24 måneder). Den sidste patient døde af urosepsis og kardiogent shock 65 uger efter behandlingen med Hemgenix.
- Herudover var der en patient med høj AAV5-titer, der ikke responderede på behandlingen med Hemgenix (ekskluderet fra ansøgers analyse).

Alt i alt indgår der således data for 51 patienter for 24 måneder i analyserne af blødninger, der alle forinden havde været i stabil profylakse med et FIX-præparat i mindst 8 måneder. Opfølgningsdata for 36 måneder for 52 patienter indgår i opgørelsen af FIX-aktivitet, som er udgangspunkt for analysen af varighed af effekt.

Se Tabel 1 for relevante effektmål.

2.2.2 Paradigm 2-studiet (Refixia)

Paradigm 2-studiet [5] er et tre-armet randomiseret fase 3-studie af Refixia med i alt 74 patienter i alderen 13-70 år. Heraf blev 29 patienter randomiseret til profylaktisk dosis på 40 IE/kg (relevant for sammenligningen med Hemgenix).

Inklusionskriterier var patienter i profylaktisk behandling eller on-demand-behandling (behandling ved blødning) med et standard FIX-præparat. Patienter i on-demand-behandling skulle have haft minimum 3 blødningsepisoder inden for de sidste 6 måneder eller 6 blødningsepisoder inden for 12 måneder.

Af de 29 patienter, der indgik i den relevante profylaksearm, havde de 12 tidligere været behandlet on-demand, og de sidste 17 havde tidligere været i profylakse med et standard FIX-præparat.



Se Tabel 1 for relevante effektmål.

2.2.3 Paradigm 4-studiet (Refixia)

Paradigm 4-studiet [6] er et opfølgingsstudie med i alt 71 patienter, hvoraf de 66 oprindeligt var inkluderet i Paradigm 2-studiet, og de sidste 5 kom fra et studie af blødningsbehandling ved kirurgi (Paradigm 3).

52 patienter blev behandlet med ugentlig profylakse med Refixia 40 IE/kg. Heraf var 27 patienter oprindeligt randomiseret til 40 IE/kg i Paradigm 2-studiet. Resten er skiftet fra 10 IE/kg eller fra on-demand-behandling, inden de blev inkluderet i Paradigm 4-studiet.

Blødningsrater (inkl. blødninger, som krævede behandling) er opgjort for de 49 patienter, som havde fulgt det samme dosisregime (40 IE/kg) i mindst 3 måneder.

22 patienter fik den samme dosis på 40 IE/kg i begge studieperioder.

Se Tabel 1 for relevante effektmål.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Hemgenix: 51 patienter med min. 8 mdrs. stabil profylakse Refixia: 29 patienter, heraf 17 i tidligere (men ikke nødvendigvis stabil) profylakse	Studiepopulationen svarer til dansk klinisk praksis. Afgørende forskelle mellem studierne (tidligere blødningsrate, tid i stabil behandling, patienter med <i>target joints</i>)	Ansøger tager ikke højde for patienter, der afbryder behandlingen med Hemgenix pga. infusionsrelaterede bivirkninger (1/54 i studiet).
Intervention	Hemgenix	-	-
Komparator	Refixia	Relevant ift. dansk standardbehandling, men et relevant studie er udeladt.	Ja
Effektmål	Mean ABR, AjBR, AsBR, FIX-aktivitet, sikkerhed, livskvalitet	Data for AjBR er også opgjort for Paradigm 4, men de data indgår IKKE i ansøgers analyse.	Ansøger antager en forskel i ABR og AjBR.



2.3.1 Population

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienterne

	Hemgenix HOPE-B (n=54) 7-18 mdr. Pipe 2023 [3]	Hemgenix HOPE-B 7-24 mdr. (n=51) [7]	Refixia Paradigm™ 2 (40 IE/kg) (N=29 Collins 2014 [5])	Refixia Paradigm™ 4 (40 IE/kg) (n=52) Young 2016 [6]
Hæmofili B sværhedsgrad, n (%)				
< 1 IU/dL	44 (81 %)	41 (80,4 %)	24 (82,8 %)	45 (86,1 %)
1-2 IU/dL	10 (19 %)	10 (19,6 %)	5 (17,2 %)	7 (13,5 %)
Tidligere ABR, gennemsnit (SD)	4,19 (3,22; 5,45) (<i>lead-in</i> - perioden)	4,10 (4,11) (<i>lead-in</i> - perioden)	7,49 (profylakse- subgruppen)	Ikke relevant
Tidligere FIX regime, n (%)				
Profylakse	54 (100 %)	51 (100 %)	17 (58,6)	Ikke relevant
Med EHL-præparat	EHL: 31 (57 %)	EHL: 30 (58 %)	EHL: 0 (0 %)	
On-demand	4 (7 %)	0 (0 %)	12 (41,4)	Ikke relevant
Tidligere <i>target joints</i>, n (%)				
Ja	Ikke oplyst	2 (3,9 %)	15 (51,7 %)	30 (57,7 %)
Nej	Ikke oplyst	49 (96,1 %)	14 (48,3 %)	
Alder, mean (SD)	41,5 (15,8)	40,4 (15,0)	30,0 (15,8)	31,1 (14,2)
Vægt, kg, Mean (SD)	BMI: 27,2 (5,1)	86,2 (19,3)	70,4 (15,1)	75,1 (13,4)
Race, n (%)				
Kaukasisk	40 (74 %)	39 (76,5 %)	21 (72,4 %)	37 (71,2 %)

Medicinerådets vurdering af population

Gennemsnitsalderen i HOPE-B-studiet (Hemgenix) er ca. 10 år højere end i Paradigm-studierne (Refixia). Medicinerådet vurderer dog, at det ikke har væsentlig betydning i denne alderskategori – altså om patienterne i gennemsnit er 30 eller 40 år gamle.

Target joints (et led med mindst 3 blødninger de sidste 6 måneder før studiet) ses hos mere end halvdelen af de Refixia-behandlede patienter, mens kun 2 ud af 51 patienter (4 %) havde *target joints* forud for behandling med Hemgenix. *Target joints* medfører en betydelig større risiko for, at patienten får nye blødninger. Medicinerådet vurderer derfor, at denne meget store forskel vil medføre, at risikoen for blødning overestimeres for Refixia ift. Hemgenix ved en naiv sammenligning.



Det fremgår desuden af EMA's EPAR for Refixia, at 18 ud af 29 patienter i Paradigm 2-studiet havde arthropati.

Der er også stor forskel på, om patienterne var i stabil profylakse, inden de blev inkluderet i studierne. Dette har betydning for de observerede blødningsrater (ABR ved baseline: 7,49 i Paradigm 2 og 4,19 i HOPE-B).

Patienter i HOPE-B (Hemgenix) har som minimum været i stabil profylaktisk behandling med et FIX-præparat i minimum 8 måneder (krav om mindst 2 måneders stabil behandling efterfulgt af 6 måneders *lead-in*-periode), og ca. halvdelen anvendte et EHL-præparat.

I Paradigm 2 (Refixia) var 17 af de 29 patienter i profylaktisk behandling før studiestart. Der var ingen krav til tid i stabil profylakse og ingen anvendte EHL-præparat. Da der ikke foreligger separate baselinekarakteristika for de 17 patienter i tidligere profylakse, har ansøger anvendt data for alle 29 patienter (inkl. de 12 patienter i tidligere on-demand-behandling).

Baselinekarakteristika for patienter i opfølgingsstudiet Paradigm 4 (Refixia) ligner på flere parametre patienterne i Paradigm 2, eftersom det er mange af de samme patienter, der indgår. Dog er der lidt flere patienter med svær hæmofili og *target joints*, hvor man vil forvente en højere blødningsrate. Den helt afgørende forskel er dog, at patienterne har været længere tid i stabil profylakse. Resultaterne er således opgjort for patienter, som har været i profylakse i mindst 3 måneder, og populationen er derfor på dette punkt mere sammenlignelig med patienterne i HOPE-B-studiet.

2.3.2 Intervention

Genterapi anvendes ikke aktuelt i dansk klinisk praksis. Enkelte patienter har indgået i det kliniske studie.

Ansøger antager, at alle behandlinger er succesfulde, og udelukker dermed de 2 patienter med høj AAV5-titer og/eller infusionsrelaterede bivirkninger fra resultaterne.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at patienter med høj AAV5-titer kan identificeres i dansk klinisk praksis og ikke vil blive tilbudt genterapi pga. risiko for lavere/manglende respons. Det er derimod ikke muligt at forudsige, hvilke patienter der evt. vil få en infusionsrelateret bivirkning, og den risiko bør derfor indkalkuleres i vurderingen.

2.3.3 Komparator

Medicinerådets behandlingsvejledning anbefaler, at FIX-præparater med forlænget halveringstid anvendes som profylakse. Hos patienter med gennembrudsblødninger eller behov for højere faktoraktivitet (høj dalværdi) skal anvendes et FIX-præparat med høj dalværdi. Her er nonacog beta pegol (Refixia) aktuelt 1. valg, og i praksis behandles de fleste patienter uden behov for høj dalværdi også med Refixia. Den anbefalede profylaktiske dosis af Refixia er 40 IE/kg én gang ugentligt.



Medicinerådets vurdering af komparator

Den anvendte komparator (Refixia) afspejler dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har sammenlignet kliniske data for Hemgenix med Refixia for:

- blødninger opgjort som en gennemsnitlig blødningsrate for 'alle' blødninger (ABR) og spontane blødninger (AsBR)
- livskvalitet (EQ-5D og Haem-A-QoI).

Blødninger er defineret forskelligt i studierne:

- I HOPE-B indgår alle blødninger i det primære effektmål.
- I Paradigm-2 indgår kun behandlede blødninger.

I forsøg på at kompensere for forskelle i definitionerne har ansøger anvendt en alternativ definition for Hemgenix. I HOPE-B-studiet blev blødninger nemlig opgjort på 6 forskellige måder (benævnt *sensitivity analysis 1-6*). Ansøger anvender konkret definitionen fra *sensitivity analysis 6*, der medtager 'behandlede blødninger, som er nye og ægte' (*treated bleeds new and true*).

Medicinerådets vurdering af effektmål

Blødningsepisoder

Medicinerådet stiller spørgsmål ved valget af den alternative blødningsdefinition. Det fremgår, at Paradigm 2-studiet kun rapporterer behandlede blødninger, hvorfor det kan synes rimeligt, at det også kun er behandlede blødninger, der opgøres for Hemgenix. Spørgsmålet er, om det også er rimeligt kun at medtage blødninger, der er *new and true*.

I [studierapporten for Paradigm 2](#) s. 214 (tabel 14.2.13) af Refixia fremgår i alt 345 blødninger registreret for alle studiearme (inkl. on-demand). Heraf er 340 klassificeret som nye blødninger, og 5 er klassificeret som re-blødninger. Altså opgør dette studie ikke kun blødninger, som er *new and true*. I profylakse 40 IE/kg blev registreret 70 blødninger, der alle blev klassificeret som nye.

Medicinerådet vurderer derfor, at der kan være risiko for, at ansøger underestimerer blødningsraten for Hemgenix ift. Refixia ved kun at medtage blødninger, som investigator i HOPE-B-studiet har vurderet som *new and true*. Medicinerådet har derfor bedt ansøger om også at fremsende data fra deres sensitivitetanalyse 3, der inkluderer alle behandlede blødninger.

Medicinerådet bemærker, at ansøgers anvendelse af gennemsnitlig ABR fremfor median ABR i så små populationer medfører en betydelig usikkerhed, idet få outliers (enkelte patienter med mange blødninger) vil påvirke gennemsnittet markant. I Medicinerådets behandlingsvejledning er ABR derfor opgjort som median. Da der desuden er betydelig usikkerhed i patienternes selvrapportering af dette effektmål, har Medicinerådet



defineret en ABR på 3 som den mindste klinisk relevante forskel. Medicinrådet har derfor også efterspurgt data for median ABR.

Livskvalitet

De anvendte redskaber til måling af livskvalitet er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og svarer til de effektmål, som Medicinrådet har lagt til grund for sin behandlingsvejledning på området.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt en uforankret MAIC-analyse til at foretage en indirekte sammenligning mellem Hemgenix og Refixia af effektmålene blødninger (ABR, AsBR, AjBR) og livskvalitet (EQ-5D, Haem-Qol).

FIX-aktiviteten for Hemgenix er opgjort for 7-24 måneders data, og langtidseffekten er ekstrapoleret herudfra.

Sikkerhedsdata for begge lægemidler er gennemgået deskriptivt.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

MAIC-analyse

Umiddelbart er det ikke meningsfuldt at udarbejde en uforankret MAIC-analyse på så spinkelt et datagrundlag. Eksempelvis bliver justering for forskelle i en central parameter (andel patienter med *target joints*) baseret på data for blot 2 patienter og bringer den effektive stikprøvestørrelse ned til under 15 % af den oprindelige stikprøvestørrelse. Derudover er uforankrede MAIC-analyser generelt forbundet med risiko for bias, idet de kræver, at der kan matches på samtlige effektmodifikatorer og prognostiske variable. I små stikprøver med store forskelle mellem populationerne kan vægtene i MAIC-analyserne derfor blive meget høje og dermed lægge meget stor vægt på nogle få patienter.

2.4.2 Blødninger

Effektmålet ABR omfatter den årlige rate alle blødninger, herunder ledblødninger (AjBR) (se afsnit 2.3.4).

Ansøger opgør ABR som den gennemsnitlige værdi, hvilket medfører en betydelig usikkerhed, idet få outliers (enkelte patienter med mange blødninger) vil påvirke gennemsnittet markant. I Medicinrådets behandlingsvejledninger opgøres ABR derfor som den mediane værdi, hvor den mindste klinisk relevante forskel er defineret som en medicin ABR på 3 blødninger.



Ledblødninger (AjBR) er det effektmål, der primært driver gevinsten i den sundhedsøkonomiske model. Resultater for alle blødninger (ABR) vil indledningsvis blive gennemgået kort.

Resultater for spontane blødninger (AsBR) viser stort set det samme som resultater for ABR og AjBR og gennemgås ikke yderligere her.

Alle blødninger (ABR)

For Hemgenix er det primære effektmål opgjort som gennemsnit af alle blødninger (■■■■). Ansøger anvender dog som tidligere nævnt en alternativ blødningsdefinition for Hemgenix (sensitivitetsanalyse 6 – *treated bleeds new and true*), som ansøger vurderer svarer bedst til den måde, blødninger er opgjort for Refixia. Herved reduceres ABR for Hemgenix markant (fra ■■■■ 0,36). Anvender man i stedet ansøgers blødningsdefinition fra sensitivitetsanalyse 3 (*treated bleeds*), er ABR for Hemgenix ■■■■.

Ifølge opfølgingsdata for 3 år blev der registreret 55 blødninger i år 1, 48 blødninger i år 2 og 37 blødninger i år 3, hvilket samlet resultater i en gennemsnitlig ABR på 1,52.

Tabel 4. Hemgenix: Årlig blødningsrate for alle blødninger (ABR)

	HOPE-B (7-18 måneder) n=54 Pipe 2023 [3]	HOPE B (7-24 måneder) n=51 [7]	HOPE B (7-36 måneder (n=52) [4]
ABR, mean (primært effektmål)	1,08*	■■■■	1,52
ABR, mean sensitivitetsanalyse 3 (<i>treated bleeds</i>)	Ikke opgjort	■■■■	-
ABR, mean sensitivitetsanalyse 6 (<i>treated bleeds new and true</i>)	Ikke opgjort	0,36	-

*Beregnet ud fra oplysninger i den publicerede artikel: 54 blødninger/49,8 personår [3].

For Refixia anvender ansøger data fra Paradigm 2-studiet, hvor gennemsnitlig ABR er opgjort til 2,51 [5].

I opfølgingsstudiet Paradigm 4 er ABR for patienter, som har været i minimum 3 måneders profylakse med Refixia 40 IE/kg, opgjort til 1,84. Ser man alene på de patienter, der har været i profylakse gennem begge studieperioder, falder ABR fra 1. til 2. studieperiode (fra 2,29 til 1,16 [6]).

Tabel 5. Refixia: Årlig blødningsrate for alle blødninger (ABR)

	Paradigm 2 (n=29)	Paradigm 4 (n=52)
ABR, mean (ITT)	2,51 (1,42; 4,43)	1,84 (1,26; 2,70)
ABR, mean (n=22)*	2,29 (1,00; 3,5)	1,16 (0,63; 2,14)

*Patienter, der har været i profylakse med 40 IE/kg gennem begge studieperioder.

Sammenligning af ABR mellem Hemgenix og Refixia

Ansøger sammenligner den gennemsnitlige ABR for Hemgenix fra sensitivitetsanalyse 6 (0,36; n=51) med ABR for Refixia fra Paradigm 2 (2,51; n=29), hvilket giver en RR på 0,15



(0,07; 0,29), som er statistisk signifikant til fordel for Hemgenix. Den absolutte forskel kan beregnes til 2,2 blødninger pr. år.

Den mediane ABR for 2 års opfølgning er oplyst til 0 for Hemgenix og 1,04 (0,00: 4,00) for Refixia og er dermed mindre end Medicinrådets grænse for klinisk relevans. Data for 3 års opfølgning rapporterede en median ABR på 0,0 (range 0-4) i år 1, 0,0 (range 0,10) i år 2 og 0,0 (range 0-8) i år 3 [4].

Andel patienter med 0 blødninger

Det ideelle mål er, at patienterne helt undgår spontane blødninger.

For Hemgenix havde [redacted] af patienterne ingen blødninger i studieperioden 7-24 måneder. For Refixia var der 41 % i Paradigm 4-studiet, som ikke havde blødninger.

Medicinrådets vurdering af ABR

Medicinrådet vurderer på denne baggrund, at der er risiko for, at ansøger har underestimeret blødningsraten for Hemgenix i sammenligning med Refixia, da ansøger bl.a. ikke i tilstrækkelig grad tager højde for forskelle mellem patienterne i de to anvendte studier, herunder tid i stabil profylakse forud for studiet. Den valgte alternative blødningsdefinition for Hemgenix vil muligvis underestimere blødningsraten yderligere. I alle tilfælde overstiger forskellene i blødningsrater dog ikke Medicinrådets mindste klinisk relevante forskel (median ABR på 3).

Ledblødninger (AjBR)

Ledblødninger er et klinisk relevant effektmål, der på sigt vil medføre ødelagte led og invaliditet. Her gælder de samme forbehold som for ABR i sammenligningen mellem Hemgenix og Refixia.

Tabel 6. Hemgenix: Årlig blødningsrate for ledblødninger (AjBR)

	HOPE-B (7-18 måneder) n=54 Pipe 2023 [3]	HOPE B (7-24 måneder) n=51 [data-on-file]
AjBR, mean	0,38*	[redacted]
AjBR, mean sensitivitetsanalyse 3 (treated bleeds)	Ikke opgjort	[redacted]
AjBR, mean sensitivitetsanalyse 6 (treated bleeds new and true)	Ikke opgjort	[redacted]

*Beregnet ud fra oplysninger i den publicerede artikel: 19 blødninger/49,8 personår [3].

Tabel 7. Refixia: Årlig blødningsrate for ledblødninger (AjBR)

	Paradigm 2 (n=29)	Paradigm 4 (n=52)
AjBR, mean	1,94 (0,98; 3,82)	1,49 (0,87; 2,54)
AjBR, median	0,96 (IQR 0,00; 2,06)	0,00 (0,00; 1,97)



Ansøger sammenligner også her den gennemsnitlige AjBR for Hemgenix (██████████) med Refixia data fra Paradigm 2-studiet (1,94; N=29) og finder en statistisk signifikant forskel til fordel for Hemgenix (██████████).

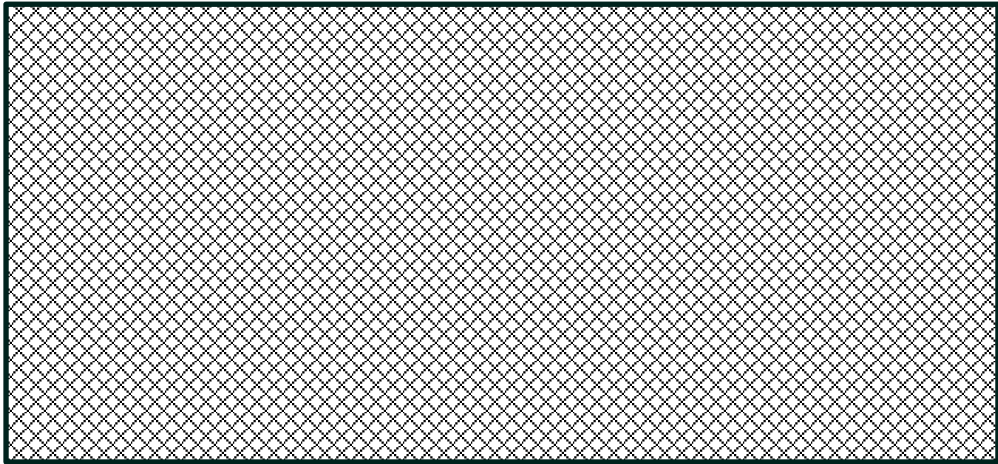
Bemærk, at:

- AjBR for Hemgenix (██████████) er opgjort for den alternative blødningsdefinition (sensitivitetsanalyse 6 *treated bleeds new and true*). Resultat for den oprindelige definition i studiet var (██████████).
- Tallene er opgjort for 51 af de i alt 54 patienter i studiet.
- AjBR for alle 54 patienter er iht. den oprindelige definition oplyst til (██████████), og iht. sensitivitetsanalyse 3 *treated bleeds* er tallet (██████████).
- Den mediane AjBR er (██████████) for Hemgenix og 0,96 for Refixia i Paradigm 2-studiet, men lavere i Paradigm 4-studiet (median 0,00), hvor tid i stabil profylakse er mere sammenlignelig med populationen i HOPE-B.

Hvis disse resultater anvendes i stedet vil forskellen i den gennemsnitlige AjBR blive mindre. Tal for den mediane AjBR indikerer ikke umiddelbart nogen forskel mellem Hemgenix og Refixia.

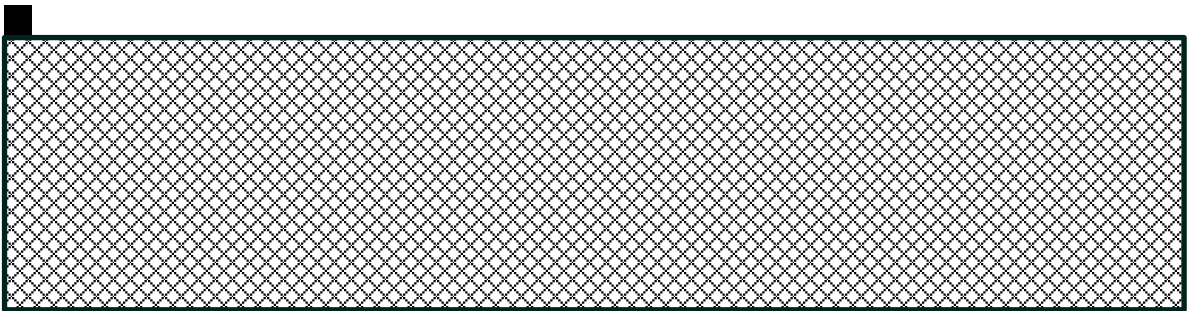
MAIC-analyse

Ansøger har foretaget en uforankret MAIC-analyse, der forsøger at tage højde for forskellene i baselinekarakteristika, herunder forskelle i alder og andel patienter med *target joints*. Eksempelvis justeres for forskelle i patienter med *target joints* ved, at resultaterne for de få patienter med *target joints* i HOPE-B-studiet statistisk set 'vægtes højere' end resultater for de patienter, som ikke havde *target joints* ved baseline, så populationen fra HOPE-B-studiet kommer til at ligne populationen fra Paradigm 2-studiet. Figur 1 viser, at justeringen for *target joints* ændrer RR fra (██████████) ift. den naive sammenligning. Resultatet er dog baseret på en meget lille effektiv stikprøvestørrelse (ESS), svarende til (██████████) af 51 patienter fra HOPE-B-studiet. Justering for forskelle i alder ændrer estimatet for RR fra (██████████) og er ligeledes baseret på en lille ESS (██████████). Bemærk, at ansøger anvender data for den fulde population fra Paradigm 2-studiet, dvs. inkl. de patienter, som tidligere var i on-demand behandling (n=29).



Figur 1. Hemgenix vs. Refixia – sekundær analyse for AjBR (naive resultater og univariable MAICs) (data-on-file). AjBR: Årlig ledblødningsrate. BMI: *Body Mass Index*. CI: Konfidensinterval. ESS: Effektiv prøvestørrelse. FIX: Faktor IX. HIV: *Human immunodeficiency virus*. MAIC: *Matching-adjusted indirect comparison*. RR: *Rate ratio*. SMD: *standardized mean difference*.

En anden analyse (Figur 2), hvor ansøger kun justerer for hæmofili-sværhedsgrad og alder, viser stort set samme resultat for disse to parametre. I praksis er det den aldersjusterede (RR [redacted]) fra denne analyse, som ansøger anvender i den sundhedsøkonomiske analyse.



Figur 2. Hemgenix vs. Refixia, sekundær analyse for AjBR (sekventielle og multivariable MAICs justeret for hæmofili-sværhedsgrad og alder i den rækkefølge (data on file)). AjBR: Årlig ledblødningsrate. CI: Konfidensinterval. ESS: Effektiv prøvestørrelse. FIX: Faktor IX. MAIC: *Matching-adjusted indirect comparison*. RR: *Rate ratio*. SMD: *standardized mean difference*.

Konklusion om ABR og AjBR

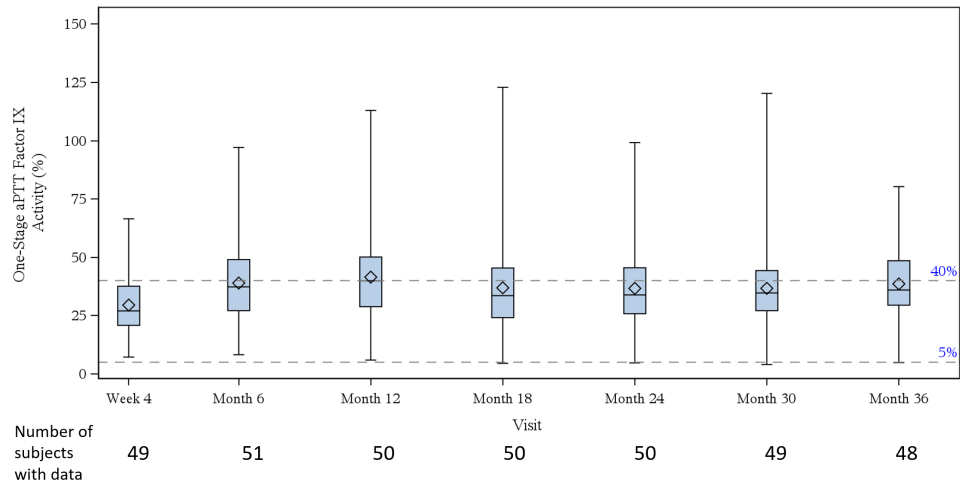
Ansøger finder en statistisk signifikant forskel i de gennemsnitlige ABR og AjBR mellem Hemgenix og Refixia. Resultaterne er dog meget usikre, da populationen for Refixia er meget lille og enkelte patienter derfor påvirker resultaterne markant. Den mediane forskel er mindre, og forskellene er i alle tilfælde ikke klinisk relevante. Herudover ses store forskelle i vigtige patientkarakteristika, opfølgningstid og blødningsdefinitioner, der alt sammen trækker i retningen af, at den reelle forskel vil være mindre end den forskel, som ansøger har estimeret.

Alt i alt vurderer Medicinrådet derfor, at der ikke er belæg for at antage en forskel i ABR eller AjBR i den sundhedsøkonomiske analyse.



2.4.3 FIX-aktivitet

Hemgenix øger den endogene faktor IX-aktivitet, hvilket medfører et stabilt niveau over tid. Den gennemsnitlige FIX-aktivitet i HOBE-B-studiet er opgjort til 38,6 % (SD 36,0) (range 4,8-80,3).



Figur 3. Endogen FIX-aktivitetsniveau, 36 måneder efter behandling med Hemgenix

Refixia tilfører patienten FIX én gang om ugen, hvilket medfører fluktuationer i FIX-aktivitet med en umiddelbar stigning efter infusion, der gradvis falder indtil næste dosis. FIX-aktiviteten bliver derfor i stedet målt som dalværdien (dvs. umiddelbart før næste infusion på det tidspunkt, hvor FIX-aktiviteten er lavest). I Paradigm 2-studiet er den gennemsnitlige dalværdi 27,3 %. I Paradigm 4 er dalværdien opgjort til 21,3 %.

Ekstrapolering af FIX-aktivitet til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Varighed af respons på Hemgenix i den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i observeret data fra HOPE-B i de første 3 år af modellens tidshorisont, hvor data er tilgængeligt. I den resterende periode af modellens tidshorisont (år 3-59) er FIX-aktivitet estimeret på baggrund af en *Bayesian linear mixed effects model*, en statistisk model, der estimerer udvikling i den logaritme-transformerede FIX-aktivitet over tid. Modellen er brugt til at ekstrapolere FIX-aktivitet over modellens tidshorisont, hvilket svarer til et eksponentielt aftagende FIX-aktivitetsniveau. Estimeringen sker på basis af observeret FIX-aktivitet i løbet af opfølgningstiden fra HOPE-B.

Ekstrapoleringsmodellen har en separat hældning og intercept for hver patient og kan således tage højde for korrelation af FIX-aktivitet over tid for den samme patient, men samtidig også tage højde for niveauforskelle i observeret FIX-aktivitet på tværs af patienter og forskelle i udvikling i FIX-aktivitet. Tid siden behandling med Hemgenix indgår som kovariat i modellen. Den statistiske model er beskrevet i yderligere detaljer i ansøgningen og i en publiceret artikel [8]. På baggrund af den statistiske model estimerer ansøger en gennemsnitlig responsvarighed på ca. 36 år i den sundhedsøkonomiske analyse.



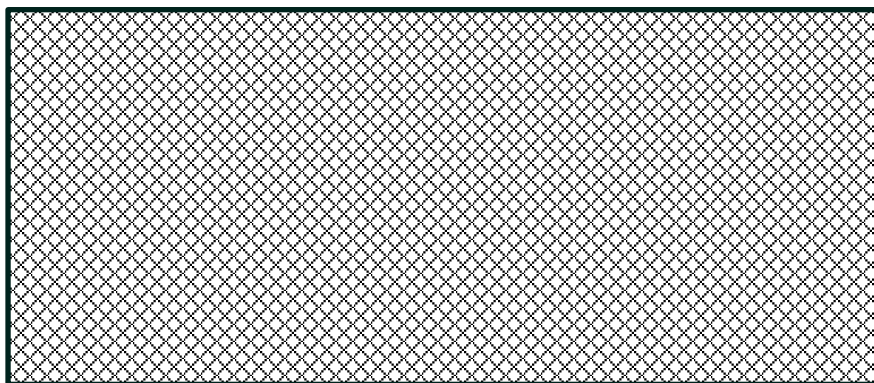
Antagelsen om, at patienter, der behandles med Hemgenix, først starter profylaksebehandling ved FIX < 2 %, ændres i Medicinrådets hovedanalyse, således at 50 % af patienterne starter profylaksebehandling ved FIX < 5 %. Denne ændring i antagelser baserer sig på, at en betydelig andel patienter i klinisk praksis i dag modtager profylaksebehandling ved FIX på 2-5 % som følge af faktorer som blødningshistorik, erhverv og fritidsaktiviteter.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for FIX-aktivitet

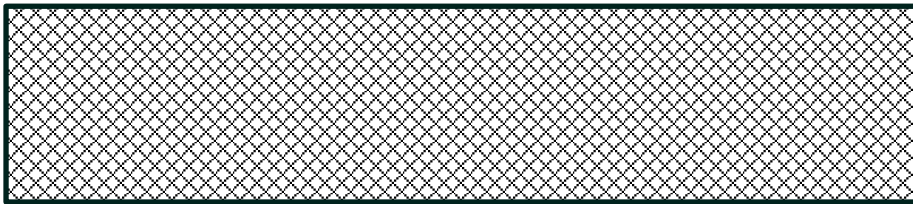
Medicinrådet anvender ansøgers model for ekstrapolering af FIX-aktivitet over den sundhedsøkonomiske models tidshorizont, men vurderer, at den anvendte ekstrapoleringsmodel er behæftet med meget stor usikkerhed. Det skyldes, at der ligger nogle fundamentale antagelser til grund for modellen, heriblandt at det henfald i FIX-aktivitet, der observeres for den enkelte patient i løbet af observationstiden i HOPE-B, som i de fleste tilfælde ikke var mere end 36 måneder, kan ekstrapoleres 59 år ud i fremtiden. Yderligere er det også antaget, at den negative sammenhæng mellem log-FIX-aktivitet og tid er lineær. Som følge af disse usikkerheder udarbejder Medicinrådet også følsomhedsanalyser, hvor alternative sammenhænge undersøges for at belyse betydning af responsvarighed for analysens resultat. Derudover udarbejder Medicinrådet også en *break-even*-kurve, der belyser, hvor lang tid den gennemsnitlige responsvarighed på Hemgenix skal være, før denne er en billigere behandling end profylaksebehandling med Refixia. *Break-even*-kurven indgår som et centralt element i Medicinrådets beslutningstagning.

2.4.4 Livskvalitetseffekt mål

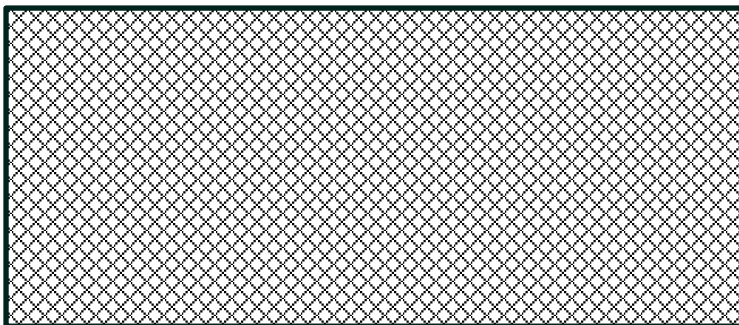
Ansøger har sammenlignet data for EQ-5D og Haem-A-Qol for Hemgenix (HOPE-B) og Refixia (Paradigm 2-studiet) og finder på denne baggrund ingen forskelle i livskvalitet mellem Hemgenix og Refixia. Heller ikke når der i MAIC-analysen justeres for forskelle i baselinekarakteristika. De absolutte forskelle (EQ-5D: 0,03 og Haem-Qol: 0,22 point) er desuden meget små.



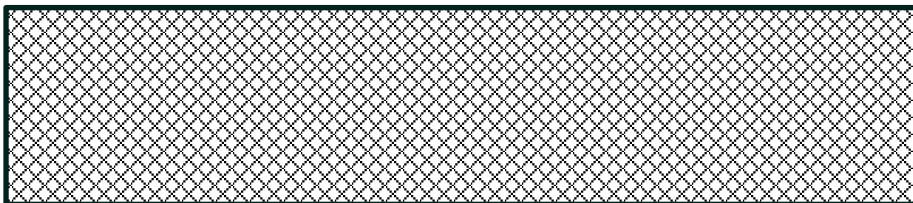
Figur 4. Hemgenix vs. Refixia, sekundær analyse for EQ-5D utility score, ændring fra baseline – naive resultater og univariable MAICs (data on file). BMI: *Body Mass Index*. CI: *Konfidensinterval*. ESS: *Effektiv prøvestørrelse*. FIX: *Faktor IX*. HIV: *Human immunodeficiency virus*. MAIC: *Matching-adjusted indirect comparison*. RR: *Rate ratio*. SMD: *standardized mean difference*.



Figur 5. Hemgenix vs. Refixia, sekundær analyse for EQ-5D utility score, ændring fra baseline – sekventiel og multivariable MAICs justeret for hæmofili-sværhedsgrad og alder i den rækkefølge (data on file). CI: Konfidensinterval. ESS: Effektiv prøvestørrelse. FIX: Faktor IX. MAIC: *Matching-adjusted indirect comparison*. RR: *Rate ratio*. SMD: *standardized mean difference*.



Figur 6. Hemgenix vs. Refixia, sekundær analyse for Haem-A-QoL, total score, ændring fra baseline – naive resultater og univariable MAICs (data-on-file). BMI: *Body Mass Index*. CI: Konfidensinterval. ESS: Effektiv prøvestørrelse. FIX: Faktor IX. HIV: *Human immunodeficiency virus*. MAIC: *Matching-adjusted indirect comparison*. RR: *Rate ratio*. SMD: *standardized mean difference*.



Figur 7. Hemgenix vs. Refixia, sekundær analyse for Haem-A-QoL, total score, ændring fra baseline – sekventiel og multivariable MAICs justeret for hæmofili-sværhedsgrad og alder i den rækkefølge (data-on-file). CI: Konfidensinterval. ESS: Effektiv prøvestørrelse. FIX: Faktor IX. MAIC: *Matching-adjusted indirect comparison*. RR: *Rate ratio*; SMD: *standardized mean difference*.

Medicinrådets vurdering af livskvalitetseffekt mål

Der foreligger fase 3-data for begge lægemidler for to relevante livskvalitetseffekt mål, der viser, at der hverken er statistisk signifikante eller klinisk relevant forskelle. I den sundhedsøkonomiske analyse antager Medicinrådet derfor, at livskvaliteten for de to behandlinger som udgangspunkt er ens. Se dog afsnit 2.6 Andre forhold.

2.4.5 Sikkerhed

Bivirkninger er sammenlignet deskriptivt.

Alle patienter i HOPE-B-studiet oplevede mindst en behandlingskrævende bivirkning efter behandling med Hemgenix. Der blev i alt rapporteret 557 hændelser indenfor 2 år,



hvor 18 blev karakteriseret som svære. Der var dog ingen alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger. Et enkelt tilfælde af leverkræft blev klassificeret som ikke-relateret til behandlingen.

De hændelser, der indgår i den sundhedsøkonomiske model, er hovedpine, influenzalignende sygdom, overdreven træthed, kvalme, svimmelhed, ledsmerter, infusionsrelaterede hændelser og forhøjede leverenzymmer.

Efter 3 års opfølgning er der i alt rapporteret 709 hændelser, hvoraf 31 blev karakteriseret som svære, og der var fortsat ikke rapporteret nogen alvorlige behandlingsrelaterede hændelser.

For Refixia er bivirkninger opgjort på baggrund af samtlige patienter i Paradigm 2-studiet (dvs. inkl. patienter i on-demandbehandling). I alt 215 hændelser, hvoraf 7 blev klassificeret som svære. Hyppige hændelser var nasopharyngitis, influenza eller øvre luftvejsinfektioner. Der var ingen alvorlige bivirkninger relateret til behandlingen. Ingen bivirkninger tæller med i den sundhedsøkonomiske model.

Der er ingen oplysninger om langtidsbivirkninger ud over 3 år. Ifølge EMA's produktresumé er der gennemført en analyse af integrationssteder på leverprøver fra én patient behandlet med Hemgenix i kliniske studier. Prøverne blev indhentet ét år efter dosisadministrationen. Der blev set vektorintegration i humant genom-dna i alle prøverne. Den kliniske relevans er for nuværende ikke klarlagt. I de kliniske studier blev der ikke identificeret nogen maligniteter i relation til behandling med etranacogene dezaparvovec.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er ikke rapporteret alvorlige behandlingsrelaterede hændelser for Hemgenix, men datagrundlaget er indtil videre sparsomt med få patienter og kort opfølgning, og der er ingen viden om mulige langtidsbivirkninger.

Bivirkningsprofilen for Refixia (og andre rekombinante FIX-præparater) er velkendt, og der er ikke rapporteret om alvorlige hændelser i studierne af Refixia.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er meget stor usikkerhed forbundet med resultaterne for ABR og AjBR, da lægemidlerne er sammenlignet indirekte, uforankret og med et sparsomt datagrundlag og forskellig opfølgningstid. Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimer for forskellen i blødningsrater ved Hemgenix ift. for Refixia er overestimeret. Den absolutte forskel (< 1 blødning pr. år) er dog i alle tilfælde meget lille.

På denne baggrund vurderer Medicinrådet, at der ikke er belæg for at antage en forskel i blødningsrater (ABR og AjBR) i den sundhedsøkonomiske analyse. De foreliggende data fra kliniske studier viser desuden ingen forskelle i helbredsrelateret livskvalitet.



Der er ikke rapporteret alvorlige behandlingsrelaterede hændelser for Hemgenix. Datagrundlaget er dog indtil videre sparsomt, og der mangler viden om såvel effekt ud over 3 år og mulige langtidsbivirkninger.

2.6 Andre forhold

Genterapi med Hemgenix har den fordel, at patienterne undgår ugentlige infusioner med FIX-præparat. På trods af at dette forhold ikke synes at slå igennem på målingerne af livskvalitet, vurderer Medicinrådet, at det er rimeligt, når ansøger i den sundhedsøkonomiske analyse har medregnet en negativ nytteværdi (*disutility*) for det ubehag/besvær for patienten, der er forbundet med den ugentlige infusion af Refixa. I hvert fald så længe behandlingen med Hemgenix virker.

Det er uvist, hvor stor en andel af de patienter der behandles med Hemgenix, som får behov for at genoptage forebyggende behandling med FIX-præparat senere i livet. Behandlingen med genterapi kan ikke gentages, og det er ikke muligt at stoppe behandlingen igen, hvis der senere skulle opstå bivirkninger.

Enkelte patienter vil fortsat have brug for at have et FIX-præparat hjemme i køleskabet, som de kan bruge, i tilfælde af at de får en blødning.

2.6.1 Patientinformation

Det er vigtigt, at patienterne bliver grundigt informeret om både fordele og ulemper ved genterapien. I praksis vil det kræve minimum to konsultationer med mulighed for betænkningstid i den mellemliggende periode.

Ifølge [EMA's betingelser eller begrænsninger med hensyn til sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet \(s. 25\)](#) skal patienten bl.a. informeres om:

- den vigtige identificerede risiko for hepatotoksicitet
- de vigtige potentielle risici for horisontal overførsel og kimbaneoverførsel, udvikling af faktor IX-inhibitorer, malignitet i relation til genomisk vektorintegration og tromboemboli
- forholdsreglerne vedrørende minimering af disse risici (fx behov for kortikosteroider for at håndtere leverskade)
- at det er muligt, at patienten ikke responderer på behandlingen, men at patienten i givet fald stadig er udsat for langsigtede risici
- at behandlingens langsigtede virkning ikke kan forudsiges
- at patienter, som ikke responderer eller mister responset, ifølge planen, ikke vil blive behandlet igen
- at det er vigtigt, at patienten tilmelder sig et register til opfølgning af de langsigtede virkninger.

Den mundtlige information skal understøttes med en skriftligt vejledning, som udleveres til patienten sammen med et patientkort og en indlægsseddel.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger udarbejdet en *cost-utility*-analyse, der sammenligner engangsbehandling med Hemgenix-genterapi med livslang ugentlig profylaktisk behandling med Refixia (FIX-præparat med forlænget halveringstid og høj dalværdi). Analysen estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved sammenligning af de to behandlinger. Ansøgers analyse tager udgangspunkt i den estimerede effekt fundet i MAIC-analysen beskrevet i afsnit 2.4.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøgers analyse anvender et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorizont på 59 år. Ved baseline antager ansøger, at patienterne er 41,5 år baseret på gennemsnitsalderen i HOPE-B. Der er anvendt en cykluslængde på 7 dage. Omkostninger og QALY-gevinster er diskonteret med 3,5 % og 2,5 % mellem hhv. år 1-35 og år 36-70.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

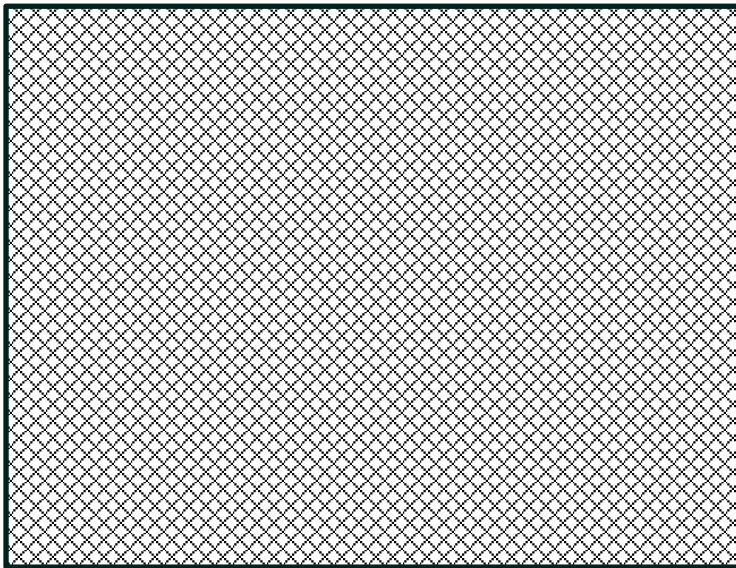
Medicinrådet anvender samme alder og tidshorizont, da det vurderes, at en gennemsnitsalder på 41,5 år stemmer overens med de nuværende danske patienter, som kunne være kandidater til behandling med Hemgenix. Diskonteringsraten ændres til 3,5% pr. år oven den fulde tidshorizont som følge af en ændring i Medicinrådets metoder pr. 1. september 2023.

3.2 Model

Ansøger har anvendt en Markov-model til at simulere patienternes sygdomsforløb for behandling med Hemgenix og Refixia. Modellen består af de tre stadier 'Ingen blødning', 'Ledblødning' og 'Anden blødning' samt det absorberende stadie 'Død'.

Ved den initiale cyklus af modellen befinder alle patienter sig i stadiet 'Ingen blødning'. I løbet af modellens tidshorizont har patienten i hver cyklus en risiko for at opleve blødninger, som er afspejlet i de to stadier 'Ledblødning' og 'Anden blødning' (*non-joint bleed*). For Hemgenix er risikoen for 'Ledblødning' og 'Anden blødning' baseret på blødningsrater i HOPE opgjort ved sensitivitetsanalyse 6, hvor det kun var behandlede blødninger, som *investigator* vurderede at være *new and true*, der blev medtaget. I ansøgers analyse har patienter, der behandles med Hemgenix, således ABR og AjBR på hhv. [redacted] og [redacted] i modellen.

Ansøger estimerer ABR og AjBR for Refixia på baggrund af den sekventielle MAIC-analyse, hvor ansøger justerer for forskelle i sværhedsgrad af hæmofili B og alder på tværs af HOPE-B- og Paradigm-2 studierne. MAIC-analysen estimerede en RR af Hemgenix vs. Refixia på [redacted] og [redacted] for hhv. 'Anden blødning' og 'Ledblødning'. ABR og AjBR, der anvendes i ansøgers model for Refixia, bliver således hhv. [redacted] og [redacted]. En grafisk illustration af modellen er præsenteret i Figur 8.



Figur 8. Grafisk illustration af Markov-model

Hvis en patient falder tilstrækkeligt i FIX-aktivitet, dvs. mister sit respons af Hemgenix, overgår patienten til profylaksebehandling med Refixia. Afsnit 2.4.3 beskriver metoden, som ansøger har anvendt til at ekstrapolere udvikling i FIX-aktivitet ud over observationsperioden i HOPE-B. Ansøger antager, at patienter starter i profylaksebehandling ved $FIX < 2\%$.

Medicinerådets vurdering af model

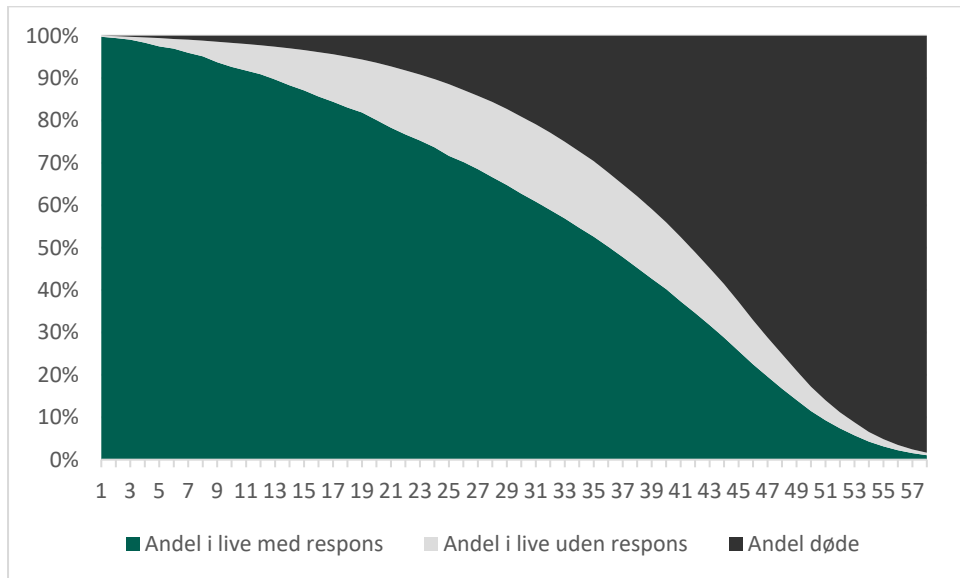
Jf. afsnit 2.5 vurderer Medicinerådet, at det ikke er dokumenteret, at Hemgenix medfører lavere blødningsrater (ABR, AjBR) end Refixia, og derfor er der heller ikke belæg for at antage lavere blødningsrater for Hemgenix i den sundhedsøkonomiske analyse. Omvendt er der dog intet, der indikerer, at Hemgenix medfører højere blødningsrater end Refixia. Derfor antager Medicinerådet i sin hovedanalyse, at der ikke er forskel i blødningsrater mellem de to behandlinger. Ansøgers antagelser om lavere blødningsrater for Hemgenix indgår i stedet i en følsomhedsanalyse.

Medicinerådet vurderer, at visse aspekter af sygdommen ikke er inkorporeret i modelstrukturen, fx øget risiko for komplikationer ved operation og øgede udgifter til præ- og postoperativ behandling. At modellen ikke tager højde for disse aspekter, finder Medicinerådet dog rimeligt, eftersom der ikke er dokumenterede forskelle på disse faktorer, afhængigt af hvorvidt en patient behandles med Hemgenix eller profylaktisk med Refixia.

Medicinerådets vurdering af usikkerheder om den anvendte ekstrapolering af FIX-aktivitet kan findes i afsnit 2.4.3. Antagelsen om, at patienter, der behandles med Hemgenix, først starter profylaksebehandling ved $FIX < 2\%$, ændres i Medicinerådets hovedanalyse, således at 50 % af patienterne starter profylaksebehandling ved $FIX < 5\%$. Denne ændring i antagelser baserer sig på, at en betydelig andel patienter i klinisk praksis i dag modtager profylaksebehandling ved FIX på 2-5 % som følge af faktorer som blødningshistorik, erhverv og fritidsaktiviteter. Yderligere fremgår det også af



produktresuméet for Hemgenix, at hvis patientens FIX-aktivitetsniveau konsekvent er under 5 %, og patienten har oplevet tilbagevendende episoder med spontane blødninger, skal det overvejes at anvende faktorbehandling for at minimere sådanne episoder i overensstemmelse med gældende retningslinjer for behandling af hæmofili. Ændringen af denne antagelse leder til, at median responsvarighed af Hemgenix ændrer sig fra 36 år til 33 år i analysen. Figur 9 viser, hvor stor en andel patienter der fortsat har respons på Hemgenix for ethvert givet tidspunkt af modellens tidshorisont.



Figur 9. Andel patienter, der ikke behøver profylaksebehandling som følge af behandling med Hemgenix, over modellens tidshorisont. Forklaring: X-aksen indikerer antal år inde i modellens tidshorisont. Y-aksen indikerer, hvor stor en andel patienter der befinder sig i respektive stadie. Andel i live med respons: Patienter, som er i live og fortsat har en FIX-aktivitet, der gør, at de ikke behøver profylaksebehandling med Refixia. Andel i live uden respons: Patienter, som er i live, men har behov for profylaksebehandling som følge af for lav FIX-aktivitet.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Den indsendte cost-utility-analyse anvender data for helbredsrelateret livskvalitet observeret i HOPE-B, hvor EQ5D-5L-data blev indsamlet. Der er yderligere anvendt data fra ekstern litteratur til at estimere indvirkning på livskvalitet af blødninger og administration af Refixia.

Som følge af, at MAIC-analysen ikke viste nogen forskel mellem Hemgenix og Refixia på rapporteret livskvalitet målt ved EQ5D-5, har ansøger anvendt den samme nytteværdi () for de to behandlinger i fravær af blødninger. Nyttværdien er estimeret ved anvendelse af danske præferencevægte, og nytteværdier er blevet aldersjusteret i henhold til Medicinrådets metodevejledning.

Baseret på ekstern litteratur har ansøger antaget, at patienterne oplever et fald i nytteværdi ved hver blødning og intravenøs administration af Refixia.



Fald i nytteværdi ved blødninger er taget fra en cost-effectiveness-analyse udarbejdet af *Institute for Clinical and Economical Review (ICER)* [9], der baserer sine estimater på studier af Neufeld et al. [10] og Mazza et al. [11], som har målt EQ5D hos hhv. patienter med primært hæmofili A og inhibitorer, der oplevede akutte blødninger, og hæmofilipatienter, som oplevede blødninger i *target joints*. På denne baggrund opgør ICER-analysen et fald i nytteværdi på -0,16 pr. dag med blødning og -0,28 pr. dag med blødning i et *target joint*. Baseret på input fra egen klinisk ekspert har ansøger antaget, at en anden blødning gennemsnitligt varer 2,5 dage, mens en ledblødning gennemsnitligt varer 6 dage.

Fald i nytteværdi ved administration af Refixia er baseret på et studie af Johnston et al. [12]. Studiet undersøgte fald i livskvalitet for hæmofili A-patienter, heriblandt at skulle modtage intravenøs administration, via vignette-baserede *time trade-off*-undersøgelser blandt den generelle canadiske befolkning. På denne baggrund estimerer ansøger et fald i nytteværdi på 0,0003 pr. administration med Refixia.

Ansøger har inkluderet fald i livskvalitet som følge af bivirkninger ved behandling med Hemgenix, men ikke med Refixia. Fald i nytteværdi er baseret på en række eksterne litteraturkilder, der fremgår af ansøgers ansøgning. Samlet set estimeres det, at bivirkningerne ved Hemgenix leder til en QALY-reduktion på 0,02 over en livstidshorisont.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Som beskrevet i afsnit 3.2 antager Medicinerådet i sin hovedanalyse, at der ikke er forskel i blødningsrater mellem Hemgenix og Refixia, således at forbedring i livskvalitet udelukkende er drevet af den gevinst, patienter opnår ved ikke at skulle behandles med intravenøs administration.

Medicinerådet vurderer, at det estimerede fald i livskvalitet som følge af intravenøs administration er behæftet med en vis usikkerhed. Det skyldes, at det anvendte fald i nytteværdi baserer sig på et vignette-studie. Reduktionen baserer sig således ikke på rapporteret livskvalitet fra faktiske hæmofilipatienter, men ud fra kliniske eksperter beskivelse af forskellige tilstande hos patienter med hæmofili. Yderligere begrænsninger ved anvendelse af vignette-studier til at estimere livskvalitet i sundhedsøkonomiske modeller kan findes i Matza et al. [13]. Til trods for denne usikkerhed vurderer Medicinerådet dog, at det estimerede *fald i nytteværdi* er rimeligt at anvende.

3.4 Omkostninger

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Det er særligt omkostninger relateret til lægemidler, som har betydning for analysens resultat.



3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Lægemiddelomkostninger til Hemgenix falder i den første cyklus af modellen. For Refixia er der anvendt en dosis på 40 IE/KG ugentligt, jf. lægemidlets godkendte produktresumé. Baseret på gennemsnitsvægten i HOPE-B anvendes en vægt på 85 kg. Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild ved behandling med Refixia.

Som allerede beskrevet i afsnit 3.2 er det antaget i modellen, at patienter, der mister deres respons på Hemgenix, overgår til profylaksebehandling med Refixia, hvor tab af respons er defineret ved, at FIX-aktivitet falder under 2 %.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 8.

Medicinrådet vurderer, at gennemsnitsvægten fra HOPE-B på 85 kg er sammenlignelig med de danske hæmofili B-patienter, hvor Hemgenix er en relevant behandling. Ligeledes finder Medicinrådet det rimeligt ikke at inkludere lægemiddelspild i modellen.

Det er antaget i Medicinrådets analyse, at der er 1,9 % risiko for, at behandling med Hemgenix går til spilde som følge af infusionsrelateret bivirkning (1 ud af 54 patienter), på baggrund af at dette forekom hos én af de 54 patienter, der indgik i HOPE-B (se afsnit 2.3). Dette har en mindre betydning for analysens resultat.

Som beskrevet i afsnit 3.2 antager Medicinrådet i sin hovedanalyse, at 50 % af patienterne starter profylaksebehandling, såfremt FIX-aktivitet falder under 5 %.

Tabel 8. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (maj, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Hemgenix (etranacogene dezaparvovec)	1 x 10 ¹⁴ genomkopier	1 hætteglas	■	Amgros
Refixia (nonacog beta pegol)	500 IE	1 sæt	■	Amgros
Refixia (nonacog beta pegol)	1000 IE	1 sæt	■	Amgros
Refixia (nonacog beta pegol)	2000 IE	1 sæt	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger har i den sundhedsøkonomiske model inkorporeret administrationsomkostninger i forbindelse med behandling med Hemgenix og blødninger.



Behandling med Hemgenix

Behandling med Hemgenix foregår intravenøst. Estimering af omkostning til dette har ansøger baseret på DRG-taksten (16MA98) for et ambulant besøg. I tillæg til dette er medtaget omkostning til blodprøver (B—Erythrocytter, B-leukocytter, Carbonmonoxidhæmoglobin) og scanning af lever (FibroScan).

Administrationsomkostning i forbindelse med blødninger

Den sundhedsøkonomiske model medregner ekstra administrationsomkostninger i forbindelse med behandling af blødninger. Ved blødning har patienten oftest besøg hos en hæmatolog og ortopæd og i nogle af tilfældene også et skadestuebesøg og indlæggelse. Andele af blødningstilfælde, der medfører hhv. konsultation med hæmatolog, ortopæd, besøg på skadestue og indlæggelse, er baseret på et *burden of illness*-studie blandt europæiske hæmofili A-patienter. Omkostningen til de forskellige ydelser er baseret på KRL-data og DRG-takster.

Tabel 9. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Behandling med Hemgenix	2.240	DRG 2023: 16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
Fibroscanning	2.240	DRG 2023: 16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
Ambulant besøg hos hæmatolog ved blødning	1.409	KRL: Overlæger, lægelige chefer m.v. bruttoløn 2023

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at analysen ikke medtager en række relevante målinger ved eventuel behandling med Hemgenix, fx måling af Alanin aminotransferase (ALAT), kreatinin og screening for Faktor 9-inhibitorer. At disse ikke indgår, accepteres dog, da omfanget af målingernes omkostninger har minimal betydning for resultatet.

Derudover vurderer Medicinrådet, at der bør være udgifter til patientuddannelse ved eventuel behandling med Hemgenix, heriblandt to lægekonsultationer til, at den behandlende læge kan informere patienten om behandlingen samt besvarelse af eventuelle spørgsmål, patienten måtte have. Selve omkostningen for dette er dog heller ikke medtaget i analysen, da det har minimal betydning for det endelige resultat.

Medicinrådet fjerner omkostninger til skadestuebesøg og indlæggelser, da disse kun vil forekomme ved alvorlige typer af *andre blødninger* såsom gastrointestinale og intrakranielle blødninger. Disse forekommer sjældent, og Medicinrådet vurderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens for, at behandling med Hemgenix vil resultere i en lavere forekomst af disse relativt til profylaksebehandling med Refixia. Ydermere vurderer Medicinrådet, at patienter, der er i profylaksebehandling med Refixia, oftest selv håndterer ledblødninger og ikke-alvorlige andre blødninger i hjemmet. Derfor sættes



andelen, der besøger en hæmatolog i tilfælde af blødninger til 10 % i analysen. For patienter, der er behandlet med Hemgenix, er denne andel potentielt højere, da man i tilfælde af blødninger vil have et ambulant besøg for at afklare årsagen til blødningen, og hvorvidt patienten er faldet i FIX-aktivitet. Da dette har minimal betydning for analysens resultat, er der i modellen dog antaget en andel på 10 % for både Hemgenix og Refixia. Andelen af patienter, der har konsultation med en ortopædkirurg, sættes til 0 % ved begge behandlinger.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse kan overordnet opdeles i kategorierne behandlingsrelateret monitorering og sygdomsrelateret monitorering. Behandlingsrelaterede monitoreringsomkostninger er forskellige, afhængigt af om patienten behandles med Hemgenix eller Refixia. Sygdomsrelaterede monitoreringsomkostninger er af samme omfang, uanset hvilken af behandlingerne patienten modtager.

Behandlingsrelateret monitoreringsomkostning

For patienter, der behandles med Hemgenix, antages det i den sundhedsøkonomiske analyse, at der i år 1-5, som følge af behandlingen, er en række ekstra kontrolbesøg og analyser relativt til patienter i behandling med Refixia. Ansøger antager, baseret på input fra egen klinisk ekspert, at der i år 1 vil være yderligere 10 ambulante kontrolbesøg samt 24 screeninger af FIX-aktivitet og leverfunktion. I år 2-5 antages det, at patienterne har 3,5 ekstra monitoreringsbesøg årligt, 3,5 scanninger årligt af FIX-aktivitet og leverfunktion (ALAT) samt en ultralydsscanning af abdomen årligt. Til at estimere omkostninger forbundet med de ekstra behandlingsrelaterede omkostninger har ansøger anvendt data fra Kommunernes og Regionernes Løndatakontor.

Tabel 10. Omkostninger til ekstra monitorering ved behandling med Hemgenix anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg hos hæmatolog	År 1: 10 År 2-5: 3,5 årligt	1.409	KRL: Overlæger, lægelige chefer m.v. bruttoløn 2023
Ambulant besøg hos sygeplejerske	År 1: 10 År 2-5: 1 årligt	592	KRL: Syge- og Sundhedspersonale, basis Reg. Bruttoløn 2023
Test af leverfunktion	År 1: 24 År 2-5: 3,5 årligt	80	NPU19651 (ALAT), NPU19654 (ASAT), NPU27783 (fosfatase), NPU19673 (albumin), NPU01370 (bilirubiner), NPU03278 (protein). (Rigshospitalets Labportal, 2023)



	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Måling af Fix-aktivitet	År 1: 24 År 2-5: 3,5 årligt	1.132	NPU29991 Koagulationsfaktor IX. (Rigshospitalets Labportal, 2023)
Fibroscanning	År 2-5: 1 årligt	2.240	DRG 2023: 16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.

Sygdomsrelateret monitoreringsomkostning

Ansøger har også inkluderet omkostninger til den generelle monitorering af patienternes hæmofili. Disse omkostninger varierer ikke som følge af, om man behandles med Hemgenix eller Refixia, og har derfor ikke betydning for resultatet af analysen. Beskrivelse af antagelserne kan findes i ansøgers indsendte ansøgning (se bilag).

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med behandlings- og sygdomsrelateret monitorering.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger til Hemgenix for de bivirkninger, der forekom hos < 5 % af patienterne. Omkostninger til behandling af disse bivirkninger er beskrevet i yderligere detaljer i ansøgers ansøgning.

Ansøger har ikke medregnet bivirkningsomkostninger for behandling ved Refixia.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til tid brugt på intravenøs administration af Refixia samt besøg på hospitalet. Administration af Refixia antages at tage 30 minutter for patienten. Antagelser om frekvens af besøg på hospitalet fremgår af afsnit 3.4.3, hvor det er antaget, at et gennemsnitlig ambulante besøg, inkl. transport og ventetid, varer 2 timer.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 11.

Tabel 11. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Blødningsrater	Baseret på MAIC-analyse Refixia: ABR = [redacted] og AjBR = [redacted] Hemgenix: ABR = [redacted] og AjBR = [redacted]	Ingen forskel i blødningsrate ABR = [redacted] for Hemgenix og Refixia AjBR = [redacted] for Hemgenix og Refixia	3.2
Niveau af FIX-aktivitet, hvor profylaksebehandling genoptages	Alle patienter behandlet med Hemgenix antages at starte profylaksebehandling ved FIX < 2 %	Antagelse om, at 50 % af patienterne starter profylaksebehandling ved FIX < 2 %, mens 50 % antages at starte ved FIX < 5 %	3.4.1
Andel, der besøger skadestue ved blødning	97 % af blødningsevents	0 % af blødningsevents	3.4.2
Andel med ambulantly besøg ved blødning	97 % af blødningsevents	10 % af blødningsevents	3.4.2

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse estimerer, at anvendelse af Hemgenix vil lede til besparelser på ca. [redacted] DKK og en gevinst på 0,27 kvalitetsjusterede leveår (QALY) over en livslang tidshorizont. Resultatet af analysen er behæftet med stor usikkerhed grundet usikkerheden om, hvor længe effekten af Hemgenix varer ved, og dermed hvor mange patienter der på et tidspunkt får behov for at genoptage forebyggende behandling med Refixia eller andre FIX-præparater. Dette er den afgørende drivkraft bag de estimerede besparelser. Den antagede varighed af respons på Hemgenix i hovedanalysen er baseret på en statistisk model udarbejdet af ansøger, der estimerer en gennemsnitlig responsvarighed på ca. 33 år på baggrund af de ca. 3 års opfølgning i HOPE-B. Som følge af usikkerheden om varighed af respons udarbejder Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor responsvarighed forkortes.



Tabel 12. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

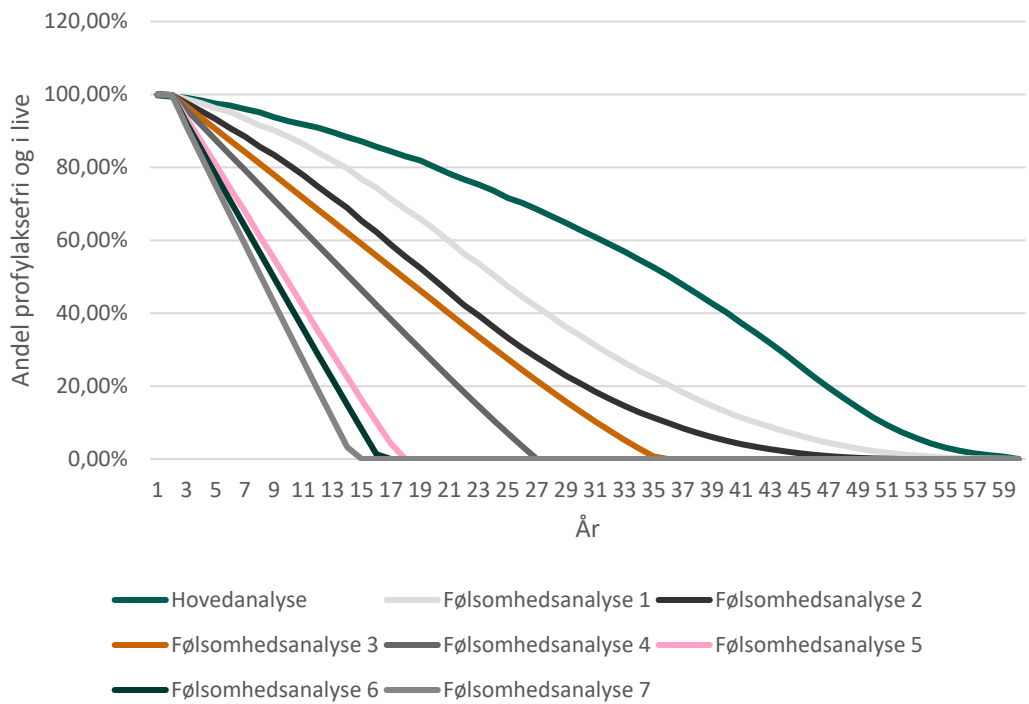
	Hemgenix	Refixia	Forskel
Lægemiddelomkostninger til Hemgenix	■	■	■
Lægemiddelomkostninger til Refixia	■	■	■
Administrationsomkostninger	103.782	0	103.782
Monitoreringsomkostninger	396.178	396.178	0
Bivirkningsomkostninger	691	0,00	691
Patientomkostninger	30.742,03	64.412,30	-33.670
Totale omkostninger	■	■	■
Totale QALY	18,47	18,20	0,27

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: Ikke relevant
	Beregnet med SAIP: Ikke relevant
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: Dominant
	Beregnet med SAIP: ■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Som beskrevet i den sundhedsøkonomiske analyse er varigheden af respons på Hemgenix behæftet med stor usikkerhed og de inkrementelle besparelser/omkostninger er således også meget usikre. Medicinrådet har derfor udarbejdet følsomhedsanalyser, hvor varigheden af respons reduceres. Figur 10 viser de anvendte behandlingsvarigheder i følsomhedsanalyserne, og Tabel 13 viser de deraf estimerede inkrementelle omkostninger/besparelser. Af Figur 11 fremgår en *break-even*-kurve, der viser, at gennemsnitlig varighed af respons på Hemgenix mindst skal være ca. ■ år, før denne er en billigere behandling end Refixia.

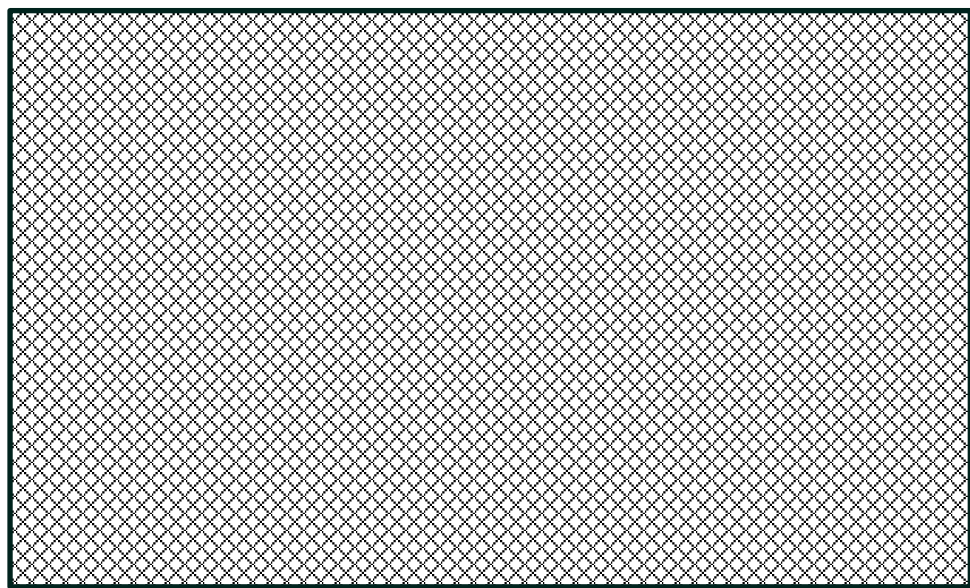


Figur 10. Følsomhedsanalyser, hvor varighed af respons ændres. Forklaring: Figuren viser, hvordan varighed af respons på Hemgenix nedjusteres i de pågældende følsomhedsanalyser. X-aksen viser antal år inde i modellens tidshorisont. Y-aksen viser andel patienter, der fortsat har respons på Hemgenix (og som fortsat er i live). Se Tabel 13 for inkrementelle omkostninger m.m. estimeret i de pågældende følsomhedsanalyser.



Tabel 13. Følsomhedsanalyse 1-5, hvor antagelse om varighed af respons på Hemgenix ændres i den sundhedsøkonomiske analyse

	Gennemsnitlig responsvarighed af Hemgenix (år)	Inkrementelle omkostninger	Inkrementelle QALY	ICER
Hovedanalyse	33,3	■	0,27	■
Følsomhedsanalyse 1	26	■	0,22	■
Følsomhedsanalyse 2	20	■	0,19	■
Følsomhedsanalyse 3	17,5	■	0,17	■
Følsomhedsanalyse 4	13,7	■	0,14	■
Følsomhedsanalyse 5	9,3	■	0,10	■
Følsomhedsanalyse 6	8,6	■	0,09	■
Følsomhedsanalyse 7	7,7	■	0,08	■



Figur 11. Break-even-kurve for varighed af respons på Hemgenix og inkrementelle omkostninger associeret med behandlingen. Forklaring: Af X-aksen fremgår den gennemsnitlige varighed af respons på Hemgenix (antal år) associeret med følsomhedsanalyse 1-6. Af Y-aksen fremgår de inkrementelle omkostninger/besparelser associeret med følsomhedsanalyse 1-6.

Derudover udarbejdes en række andre følsomhedsanalyser, hvor indvirkningen af Medicinrådets ændringer til ansøgers analyse undersøges. Ved anvendelse af ansøgers antagelser om forskelle i blødningsrater mellem Hemgenix og Refixia forekommer en meget begrænset stigning i estimeret livskvalitet (■ QALY).



plottet i Figur 13 som er en *break-even*-kurve, der viser, hvor lang gennemsnitlig respons på Hemgenix skal være før denne er omkostningsneutral med Refixia.

Table 15. Incremental costs at different levels of response reliability on Hemgenix with and without effect-based agreement

	Gennemsnitlig responsvarighed af Hemgenix (år)	Incremental costs Flat discount	Incremental costs Effect-based agreement
Hovedanalyse	33,3	■	■
Følsomhedsanalyse 1	24,5	■	■
Følsomhedsanalyse 2	20	■	■
Følsomhedsanalyse 3	17,5	■	■
Følsomhedsanalyse 4	13,7	■	■
Følsomhedsanalyse 5	9,3	■	■
Følsomhedsanalyse 6	8,5	■	■
Følsomhedsanalyse 7	7,6	■	■

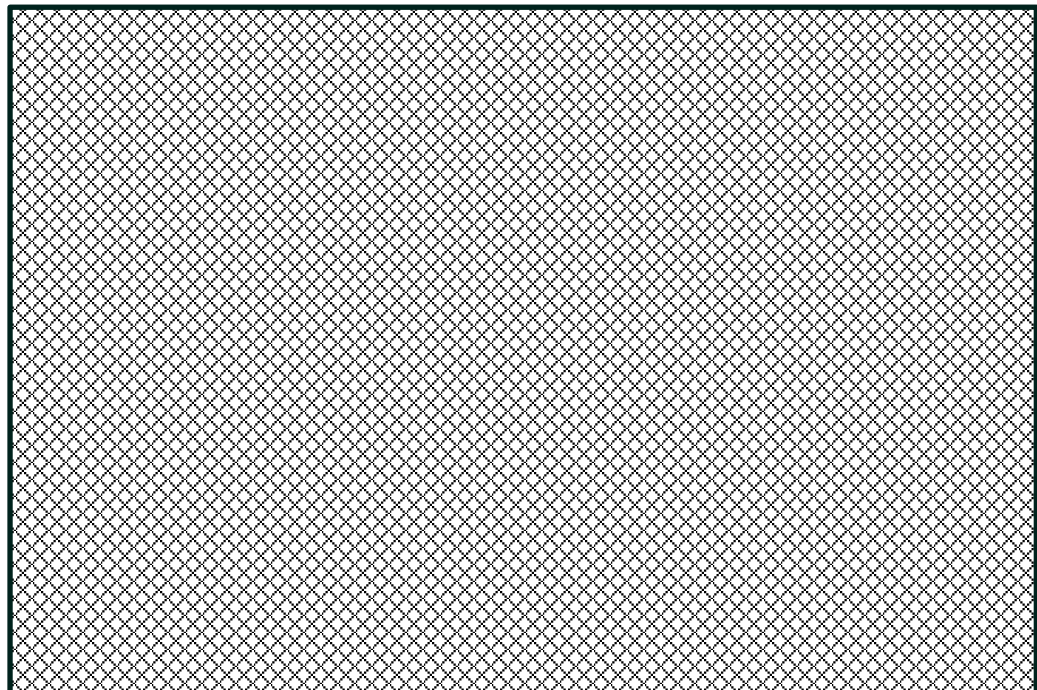


Figure 12. Break-even curve for response reliability on Hemgenix and incremental costs associated with treatment with either effect-based agreement and simultaneous discount of AIP or flat discount. Explanation: From X-axis proceeds the average response reliability on Hemgenix associated with hhv. hovedanalysen og følsomhedsanalyse 1-7. The average response reliability in the analyses is based on the survival curves for response on Hemgenix that



fremgår af Figur 10. Af Y-aksen fremgår omkostninger/besparelser i millioner DKK associeret med følsomhedsanalyse 1-7 og hovedanalysen.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der vil være ca. █ patient årligt de næste 5 år, der vil modtage behandling med Hemgenix i tilfælde af anbefaling.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Jf. afsnit 1.2 vurderer Medicinerådet, at der er ca. 15 nuværende patienter, som er kandidater til behandling med Hemgenix, og at yderligere █ patienter, som fylder 18 år inden for de næste 5 år, vil være kandidater til behandlingen. Det forventes dog ikke, at alle patienter vil ønske at modtage behandlingen med Hemgenix, hvorfor Medicinerådet estimerer, at der vil være █ patienter over de næste 5 år, der vil behandles med Hemgenix i tilfælde af en anbefaling.

Tabel 16. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Hemgenix	█	█	█	█	█
Refixia	█	█	█	█	█
Anbefales ikke					
Hemgenix	█	█	█	█	█
Refixia	█	█	█	█	█

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

NB: De estimerede budgetkonsekvenser er kun estimeret for scenariet, hvor en effektbaseret aftale ikke anvendes.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af Hemgenix vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. █ DKK over de næste 5 år i tilfælde af anbefaling. Resultatet er præsenteret i Tabel 17.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. █ DKK i over de næste 5 år.

Tabel 17. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	█	█	█	█	█



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5. Diskussion

Der er meget stor usikkerhed forbundet med resultaterne for ABR og AjBR, da lægemidlerne er sammenlignet indirekte, uforankret og med et sparsomt datagrundlag og med forskellig opfølgningstid. Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimater for forskellen i blødningsrater ved Hemgenix ift. Refixia er overestimeret. Den absolutte forskel (< 1 blødning pr. år) er dog i alle tilfælde meget lille.

På den baggrund vurderer Medicinrådet, at der ikke er belæg for at antage en forskel i blødningsrater (ABR og AjBR) i den sundhedsøkonomiske analyse. I praksis tilfører forskellen mellem ansøgers og Medicinrådets antagelse dog kun en meget lille QALY-gevinst (0,05). De foreliggende data fra kliniske studier viser desuden ingen forskelle i helbredsrelateret livskvalitet.

Der er ikke rapporteret alvorlige behandlingsrelaterede hændelser for Hemgenix. Datagrundlaget er dog indtil videre sparsomt, og der mangler viden om såvel effekt ud over 3 år og mulige langtidsbivirkninger.

Usikkerheden om responsvarigheden af Hemgenix påvirker de inkrementelle omkostninger markant – fra ca. ■ end Refixia i hovedanalysen, baseret på en gennemsnitlig responsvarighed på ca. 33 år til ca. ■, hvis responsvarigheden reduceres til 7,7 år. Den store betydning for resultatet skyldes, at patienterne vil have behov for at genoptage profylaksebehandling med Refixia, når den endogene FIX-aktivitet er < 2 % eller 2-5 % for visse patienter.

Der er usikkerhed om den gevinst i livskvalitet, der estimeres ved ikke at behøve ugentlig infusion med Refixia, så længe patienten responderer på Hemgenix-behandlingen, som er drivkraften bag den estimerede QALY-gevinst i hovedanalysen. Samtidig foreligger der usikkerhed om genterapiens langsigtede effekt på livskvalitet grundet den potentielle risiko for langtidsbivirkninger, omend disse ikke er blevet observeret inden for den tilgængelige opfølgningstid.

Hemgenix er den første genterapi til behandling af hæmofili B. Da det er en engangsbehandling, er det vigtigt at understrege, at pengene kun kan bruges én gang. Der er ikke senere mulighed for at 'skifte' til eventuelle billigere alternativer som patienter i profylaktisk behandling med et FIX-præparat.



6. Referencer

1. Thornburg CD, Simmons DH, von Drygalski A. Evaluating Gene Therapy as a Potential Paradigm Shift in Treating Severe Hemophilia. *BioDrugs*. 2023;37(5):595–606.
2. European Medicines Agency (EMA). BILAG I PRODUKTRESUMÉ - Hemgenix. 2024.
3. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparovec for Hemophilia B. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(8):706–18.
4. Pipe S, van der Valk P, Verhamme P, Kampmann P, Leebeek FWG, Coppens M, et al. Long-Term Bleeding Protection, Sustained FIX Activity, Reduction of FIX Consumption and Safety of Hemophilia B Gene Therapy: Results from the HOPE-B Trial 3 Years after Administration of a Single Dose of Etranacogene Dezaparovec in Adult Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):1055–1055.
5. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: A multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124(26):3880–6.
6. Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigmTM4). *Thromb Res*. 2016;141(2016):69–76.
7. Klamroth R, Bonner A, Gomez K, Monahan PE, Szafranski K, Zhang X, et al. Indirect treatment comparisons of the gene therapy etranacogene dezaparovec versus extended half-life factor IX therapies for severe or moderately severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2024;30(1):75–86.
8. Shah J, Kim H, Sivamurthy K, Monahan PE, Kim H, Sivamurthy K, et al. Comprehensive analysis and prediction of long- term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(2):235–45.
9. Tice JA, Chu JN, Moradi A, Herce-Hagiwara B, Mohammed Fahim S, Walton S, et al. ICER. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value. Institute for Clinical and Economic Review. 2022;
10. Neufeld EJ, Recht M, Sabio H, Saxena K, Solem CT, Pickard AS, 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. *Value in Health*. 2012;15(6):916–25.



11. Mazza G, O'Hara J, Carroll L, Camp C, Stentoft Hoxer C, Wilkinson L. The Impact of Haemophilia Complications on Health-Related Quality of Life for Adults with Severe Haemophilia. *Value in Health*. 2016;19(7):A593.
12. Johnston K, Stoffman JM, Mickle AT, Klaassen RJ, Diles D, Olatunde S, 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. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:1407–17.
13. Matza LS, Stewart KD, Lloyd AJ, Rowen D, Brazier JE. Vignette-Based Utilities: Usefulness, Limitations, and Methodological Recommendations. *Value in Health*. 2021;24(6):812–21.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdomme

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



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	19. juni 2024	Revurderet på baggrund af, at den ansøgende virksomhed har ønsket at indgå en effektbaseret aftale. Samtidig er rapporten opdateret med data med 3 års opfølgning.
1.0	22. november 2023	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk