

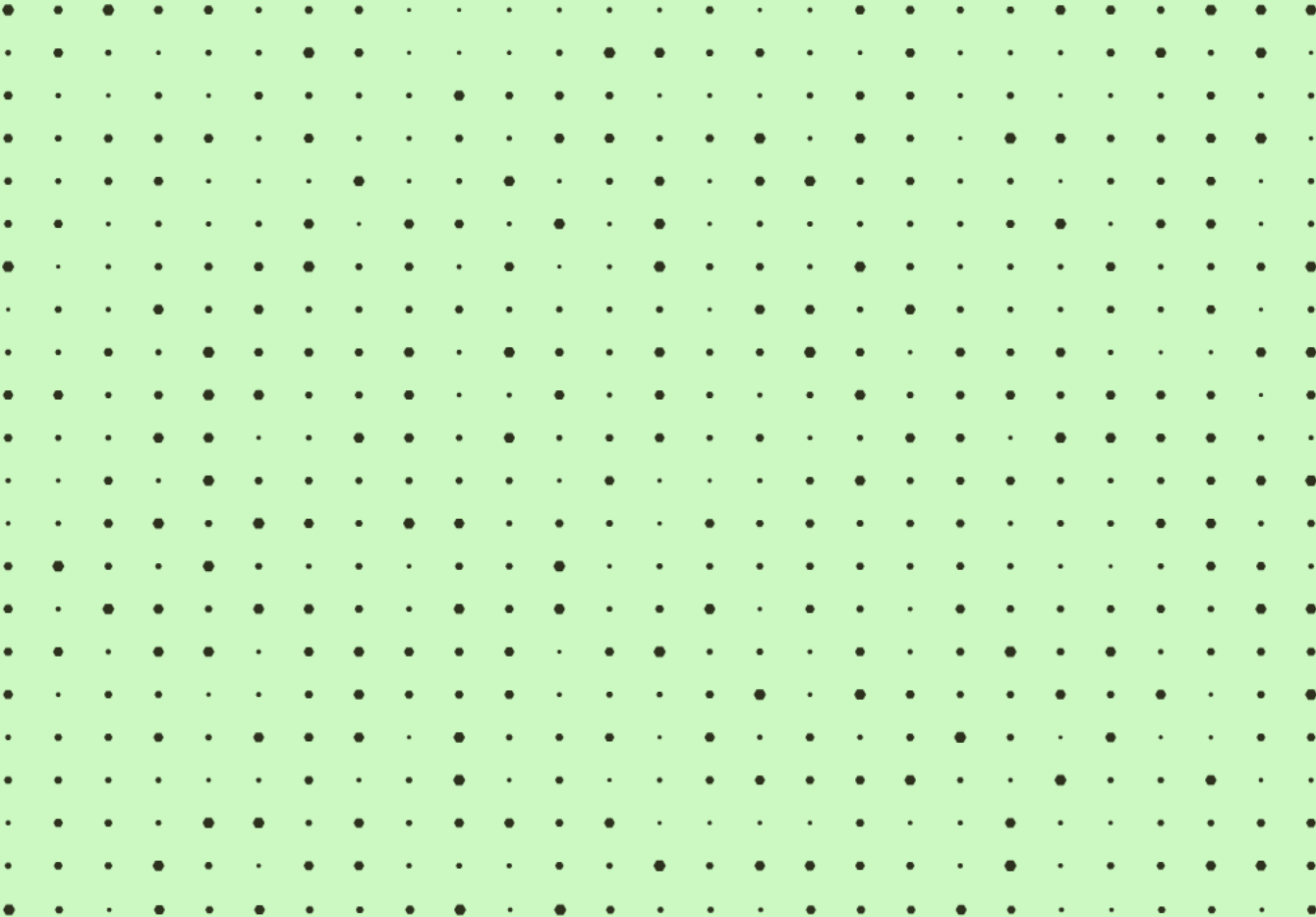
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

# Valoktogenroksparovvek (Roctavian)

til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne pasienter uten tidligere faktor VIII-hemmere og uten påviselige antistoffer til adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5).

ID2020\_058

**08.10.2024**



## Forord

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

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

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

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

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

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

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

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

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

## Forenklet oppsummering

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser.

Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

**Hva er en metodevurdering?** Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger [her](#).

**Hva er hemofili A?** Du kan lese om hemofili A på [helsenorge.no](https://helsenorge.no)

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at Roctavian har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av Roctavian, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet BioMarin.

### Hva er Roctavian?

Roctavian er et legemiddel til behandling av pasienter med alvorlig hemofili A, en blødersykdom. Pasientene mangler koagulasjonsfaktor VIII. Roctavian er en genterapi, et modifisert virus som inneholder et gen som koder for koagulasjonsfaktor VIII. Legemiddelet gis som en engangsbehandling, som infusjon (drypp i en blodåre) på sykehus. Etter at pasienten har fått Roctavian forventes det at det modifiserte viruset frakter genmaterialet til levercellene, slik at disse nå klarer å produsere koagulasjonsfaktor VIII i lang tid, noe som vil kontrollere blødersykdommen. Behandlingen er ikke kurativ, det vil si at man ikke forventer at effekten varer livet ut.

### Hvor alvorlig er sykdommen?

Ubehandlet er sykdommen svært alvorlig. Norske pasienter følges imidlertid tett opp av spesialister og mottar svært god standardbehandling som er nøye tilpasset hver enkelt pasient. Standardbehandling er fullskala profylakse, for de fleste pasientene består denne av jevnlig tilførsel av koagulasjonsfaktor VIII, gitt som injeksjoner flere ganger per uke. De fleste voksne pasienter setter disse injeksjonene selv hjemme. Behandlingsmålet er å forhindre blødninger. Unge menn i dag har fått god behandling hele livet og lever gode liv med høy livskvalitet og forventet normal levealder.

### Hvem kan få behandling med Roctavian hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Legemiddelet har medisinsk godkjenning til bruk hos voksne pasienter. Pasienter med alvorlig hemofili A har en faktoraktivitet <1 % av normalen. For at man skal ha effekt av behandlingen kan man ikke ha antistoffer mot viruset som inneholder genterapien. Man kan heller ikke ha antistoffer mot koagulasjonsfaktor VIII. Man vil teste for slike antistoffer på sykehuset før behandling. En del pasienter får forhøyede leververdier etter behandling med Roctavian, dette kan være et symptom på leverinflammasjon. Man vil bare gi Roctavian til pasienter som har god leverfunksjon, som kan tåle behandling med kortikosteroider dersom det blir nødvendig å gi dette. Pasientene må også kunne avstå fra alkohol minst et år etter behandling. Lege vil informere om andre forsiktighetsregler.

Det antas at 5-10 norske pasienter vil behandles med Roctavian i løpet av de fem første årene etter innføring.

### **Hvordan er nytten av Roctavian undersøkt?**

Effekt og sikkerhet av Roctavian er undersøkt i studie 270-301. Dette er en enarmet studie hvor 134 pasienter med alvorlig hemofili A fikk behandling med Roctavian. Fire år etter behandling hadde om lag 40 % av studiepasientene en faktor VIII aktivitet < 5 % og om lag 18 % av pasientene hadde på nytt startet på profylaktisk standardbehandling.

I en mindre studie, studie 270-201, ble 7 pasienter med alvorlig hemofili A fulgt i syv år etter at de mottok Roctavian. I denne studien hadde 2/7 pasienter på nytt startet på profylaktisk standardbehandling, mens 3/5 resterende pasienter hadde faktor VIII aktivitet < 5 % etter syv år.

De vanligste bivirkningene hos pasienter fra studieprogrammet som er omfattet av den markedsførte indikasjonen var forhøyede leververdier, hodepine, kvalme, og leddsmerter(1). Siden Roctavian er et nytt legemiddel kan nye bivirkninger vise seg etter hvert som legemiddelet brukes, bl.a. vil man følge med på om noen pasienter får blodpropp eller kreft.

### **DMPs vurdering av dokumentasjonen**

Pasienter behandlet med Roctavian vil i norsk klinisk praksis få samme oppfølging som pasienter behandlet med fullskala profylakse. Effekten av Roctavian ser ut til å avta med tiden, og profylakse vil gjenopptas basert på individuelle vurderinger hvor flere parametere inkludert faktoraktivitet og eventuelt blødningsmønster vektlegges. DMP vurderer at blødningskontroll etter behandling med Roctavian, kombinert med individuell oppfølging (inkludert vurderinger rundt når det er riktig å gjenoppta fullskala profylakse), vil være god i norsk klinisk praksis.

Livskvalitet for norske hemofilipasienter er beskrevet som god og pasientene på individuelt tilpasset profylakse opplever få eller ingen blødninger av helsemessig konsekvens som kan gi tap av helserelatert livskvalitet i dag. DMP vurderer at det ikke er grunn til å tro at helserelatert livskvalitet på gruppenivå vil endre seg i norsk klinisk praksis dersom Roctavian innføres. For den enkelte pasient kan behandling med genterapi i perioden hvor man unngår jevnlig injeksjoner med koagulasjonsfaktor VIII ha en verdi, men nytten av dette må veies opp mot eventuelle bivirkninger og forsiktighetsregler som må tas hensyn til i perioden etter administrasjon av Roctavian.

### **Hva koster behandling med Roctavian?**

For en gjennomsnittlig mann som veier i overkant av 86 kg vil behandling med Roctavian koste 29,6 millioner kr, inkludert merverdiavgift.

Det foreligger rabatterte priser for komparator (koagulasjonsfaktor VIII). Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Merkestnad for Roctavian sammenliknet med koagulasjonsfaktor VIII med disse konfidensielle prisene vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

### **Hvem avgjør om Roctavian skal tas i bruk?**

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

## Sammendrag

### Metode

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

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	<a href="#">ID2020_058</a> En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for valoktogenroksparovok til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne pasienter uten tidligere faktor VIII-hemmere og uten påviselige antistoffer til adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5).
Legemiddelfirma	BioMarin International Limited
Preparat	Roctavian
Virkestoff	Valoktogenroksparovok (VR)
ATC-kode	B02BD15
Aktuell indikasjon	Behandling av alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) hos voksne pasienter uten tidligere faktor VIII-hemmere og uten påviselige antistoffer til adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5).  Legemiddelet har fått betinget MT av EMA.
Virkningsmekanisme	VR er en AAV5-basert genterapivektor som fører til uttrykk av en variant av rekombinant human faktor VIII. Dette erstatter den manglende koagulasjonsfaktor VIII som trengs for effektiv hemostase. Uttrykket kontrolleres av en leverspesifikk promotor.
Dosering	$6 \times 10^{13}$ vektorgenomer per kilogram (vg/kg) kroppsvekt, administrert som en enkelt intravenøs infusjon.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: <i>Kostnad-per-QALY/ kostnadsminimeringsanalyse</i> Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Kommentar	DMP vurderer at det ikke er grunnlag for å anta at behandling med genterapien VR vil gi bedre blødningskontroll enn dagens standardbehandling. DMP presenterer derfor en kostnadssammenligning, inkludert en terskelanalyse, for VR og individuelt tilpasset fullskala profylakse med rekombinant faktor VIII.
Versjonsendring	Versjon 1 av rapporten ble godkjent 25-09-2024. Versjon 2 av rapporten ble godkjent 02-10-2024. Etter henvendelse fra firma er omtale av tid til gjenopptak av profylakse justert, og data knyttet til dette er sladdet i versjon 2.

## Sykdom

Alvorlig hemofili A	
Om sykdommen	Hemofili A er en sjelden, medfødt blødersykdom hvor pasientene mangler adekvat aktivitet av koagulasjonsfaktor VIII (FVIII), definert ved en aktivitet $\leq 1$ % av normalen.
Pasientgrunnlag i Norge	200 norske pasienter har alvorlig hemofili A. Det antas at 5-10 pasienter vil være aktuelle å behandle med VR i løpet av de fem første årene etter innføring.
Behandling i norsk klinisk praksis	Individuelt tilpasset fullskala profylakse med FVIII. Livskvalitet og blødningskontroll er svært god med dagens profylakse.

## Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av PICO <sup>1</sup> DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel), uten tidligere påviste antistoffer mot faktor VIII (dvs uten tidligere faktor VIII-hemmere) og uten påviselige antistoffer til adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5).
Intervensjon	Valoktogenroksparovvek
Komparator	Individuell behandling med fullskala profylakse med FVIII.
Utfall	Blødningskontroll, sikkerhet, årskostnader ved legemiddelbehandling, effektvarighet genterapi.

<sup>1</sup> PICO: Populasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål. DMP legger til grunn en vurdering av hvorvidt PICO i norsk klinisk praksis sammenfaller med kilde/kilder for effektdata

Hovedkilde til effektdata	Studie 270-301: En fase 3, enarmet studie hvor 134 pasienter fikk behandling med VR. Ved seneste datakutt (november 2023) var pasientene fulgt i 4-5 år.
---------------------------	--

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

### DMPs vurdering av nytte:

Målet med genterapien er at pasienten i en periode kan slutte helt med FVIII-profylakse. Livskvalitet ved dagens standardbehandling er beskrevet som god for norske hemofilipasienter og pasientene opplever få eller ingen blødninger av helsemessig konsekvens som kan gi tap av helse relatert livskvalitet eller levealder. DMP vurderer at det ikke er grunn til å tro at helse relatert livskvalitet på gruppenivå vil endre seg for pasientene i norsk klinisk praksis dersom genterapi innføres. For den enkelte pasient kan behandling med genterapi i perioden hvor man unngår jevnlig injeksjoner med FVIII ha en verdi, men nytten av dette må veies opp mot eventuelle bivirkninger og forsiktighetsregler som må tas hensyn til i perioden etter administrasjon av VR. Blant annet er det anbefalt å avstå fra alkohol en periode etter behandling, og en del pasienter må stå på langvarig behandling med kortikosteroider.

Pasienter behandlet med VR vil i norsk klinisk praksis få samme oppfølging som pasienter behandlet med fullskala profylakse, med samme behandlingsmål og blødningskontroll. VR er ikke en kurativ behandling, og effekten av VR ser ut til å avta med tiden, og på et tidspunkt vil det bli behov for at profylakse gjenopptas (FVIII aktivitet mellom <5 % og 3 %). Gjenopptak vil være basert på individuelle vurderinger hvor flere parametere inkludert faktoraktivitet og eventuelt blødningsmønster vil vektlegges. DMP vurderer at blødningskontroll etter behandling med VR, kombinert med individuell oppfølging (inkludert vurderinger rundt når det er riktig å gjenoppta fullskala profylakse), vil være god i norsk klinisk praksis.

I studie 270-301 hadde 40,9 % av studiepasientene en FVIII aktivitet <5 % og 17,9 % av pasientene hadde restartet på profylakse med FVIII eller emicizumab fire år etter administrasjon av VR. Det var større variasjoner mellom studiepasientene i FVIII aktivitet. Langtidseffekten er usikker, men en gjennomsnittlig tid til gjenopptak profylakse på 5 år antydes av medisinske fagekspert konsultert av DMP og BioMarin selv.

### DMPs vurdering av ressursbruk:

DMP har vurdert ressursbruk for legemiddelkostnader i den helseøkonomiske analysen. For en gjennomsnittlig mann som veier i overkant av 86 kg vil en engangsbehandling med Roctavian koste om lag 29,6 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva). Til sammenligning koster behandling med fullskala FVIII profylakse med EHL (turoktokog alfa pegol) årlig om lag 4,6 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva). Behandling med VR vil være kostnadseffektiv dersom den årlige legemiddelkostnaden for VR ikke er høyere enn den årlige legemiddelkostnaden for fullskala FVIII profylakse. Kostnadseffektiviteten belyses ved terskelanalyser som viser effektvarighet og kostnader for intervensjon og komparator.

### DMPs vurdering av alvorlighet:

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



**DMPs vurdering av budsjettvirkninger:**

Budsjettbergeningene som DMP har utført viser at innføringen av VR vil medføre en budsjettvirkning på 188 millioner kroner med maks AUP priser det første året. Det understrekes at det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser for komparator og resultatet illustrerer derfor ikke faktisk kostnadsforhold mellom intervensjon og komparator. Budsjettbergeningene må tolkes med varsomhet ettersom beregningene ikke hensyntar mulig variasjonen i respons og effektvarighet av behandling med VR. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen og når pasientene starter på fullskala FVIII profylakse igjen.

**DMPs vurdering av usikkerhet:**

Usikkerhet i denne saken handler først og fremst om hvor lenge effekten av VR vil vare. Det er vanskelig å predikere effektvarighet fordi det er så stor variasjon i FVIII aktivitet mellom pasienter etter administrasjon av VR. BioMarin og EMA har analysert pasientenes baseline karakteristika, demografi og mulige prediktive faktorer, men det er foreløpig ikke identifisert noen meningsfulle trender. DMP mener at det per i dag ikke er mulig å identifisere en eventuell subgruppe hvor man kan forvente bedre effekt. Medisinske fageksperter har beskrevet at pasienter som er aktuelle for behandling med VR må være uten antistoffer mot AAV-5 og FVIII, ha adekvat leverfunksjon, kunne tåle eventuell kortisonbehandling samt avstå fra alkohol en periode etter behandlingen. Medisinske fageksperter oppgir også at aktuelle pasienter er de som lever stabile liv, det vil si menn i alderen 25/30-50 år som kan gjøre nødvendige livsstilsendringer. Det er ikke mulig å identifisere pasienter innenfor denne gruppen hvor man antar at man eventuelt kan forvente bedre eller mindre variasjon i effekten.

I kostnadssammenligningen er effektvarigheten av VR på gruppenivå usikker, mens effekt og kostnader ved dagens behandling er kjent. I tillegg viser studiedata stor variasjon i effektvarighet av VR på individnivå. Dersom en for lang effektvarighet legges til grunn for VR, risikerer man å betale mer for VR enn dagens profylaktiske behandling, samtidig som det ikke er grunn til å hevde at VR gir mereffekt på blødningskontroll og livskvalitet.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>FORENKLET OPPSUMMERING</b> .....	<b>4</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>6</b>
<b>Metode</b> .....	<b>6</b>
<b>Sykdom</b> .....	<b>7</b>
<b>Helseøkonomisk analyse</b> .....	<b>7</b>
<b>Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden</b> .....	<b>8</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE OVER TABELLER</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE OVER FIGURER</b> .....	<b>13</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>14</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>16</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1 Oversikt over oppdraget</b> .....	<b>17</b>
1.1.1 Intervensjon.....	17
1.1.2 Oppdragsramme.....	17
1.1.3 Endring av oppdragsrammen .....	18
<b>1.2 Hemofili og alvorlig hemofili A</b> .....	<b>18</b>
<b>1.3 Behandling av voksne pasienter med alvorlig hemofili i norsk klinisk praksis</b> .....	<b>19</b>
<b>1.4 Alvorlighet og prognosetap</b> .....	<b>20</b>
<b>1.5 Forventet plassering av VR i behandlingsalgoritmen</b> .....	<b>20</b>
<b>2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt</b> .....	<b>25</b>

<b>3</b>	<b>PICO</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Pasientpopulasjon</b> .....	<b>26</b>
3.1.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	26
3.1.2	Norsk klinisk praksis .....	27
3.1.3	DMPs vurdering.....	28
<b>3.2</b>	<b>Intervensjon</b> .....	<b>28</b>
3.2.1	Innsendt dokumentasjon.....	28
3.2.2	Norsk klinisk praksis .....	28
3.2.3	DMPs vurdering.....	29
<b>3.3</b>	<b>Komparator</b> .....	<b>29</b>
3.3.1	Innsendt dokumentasjon.....	30
3.3.2	Norsk klinisk praksis .....	31
3.3.3	DMPs vurdering.....	33
<b>3.4</b>	<b>Kliniske utfallsmål</b> .....	<b>34</b>
3.4.1	Effektresultater.....	34
3.4.2	Uønskede medisinske hendelser.....	44
<b>3.5</b>	<b>Effektvarighet genterapi og gjenopptak profylaktisk faktorerstatning</b> .....	<b>47</b>
3.5.1	Virkningsmekanisme valoktogenroksparvovek .....	47
3.5.2	Hepatocytter og produksjon av blodfaktorer.....	48
3.5.3	Tid til gjenopptak profylakse .....	50
3.5.4	DMPs vurdering.....	51
<b>4</b>	<b>ØKONOMISK ANALYSE</b> .....	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator</b> .....	<b>52</b>
<b>4.2</b>	<b>Forutsetninger i kostnadssammenligning og terskelanalyser</b> .....	<b>53</b>
<b>4.3</b>	<b>Analyseresultater</b> .....	<b>53</b>
<b>4.4</b>	<b>DMPs vurdering av analyseresultater</b> .....	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>BUDSJETTBEREGNINGER</b> .....	<b>56</b>
<b>5.1</b>	<b>Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Roctavian ved alvorlig hemofili A i Norge</b> .....	<b>56</b>
<b>5.2</b>	<b>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</b> .....	<b>57</b>
<b>5.3</b>	<b>Budsjettkonsekvenser</b> .....	<b>57</b>
5.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	57
	<b>REFERANSER</b> .....	<b>59</b>
	<b>VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT</b> .....	<b>60</b>

## Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder, valoktogenroksparovvek (VR).....	17
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	17
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	21
Tabell 4. Spesifikke forpliktelser MT innehaver har til å fullføre tiltak etter autorisasjon for den betingede markedsføringstillatelsen av VR, som beskrevet av EMA (2).....	24
Tabell 5. Baseline karakteristika for ITT populasjonen i studie 270-301 – del I (Kilde BioMarin).....	26
Tabell 6. Baseline karakteristika, FVIII behandling og blødningskontroll ved baseline for ITT populasjonen i studie 270-301 – del II (Kilde BioMarin).....	30
Tabell 7. Årlige blødningsrater for europeiske pasienter som mottar profylaktisk behandling ved hemofili A (10).....	32
Tabell 8. Andel pasienter med FVIII < 5 IU/dl (CSA) og andel pasienter som har restartet profylakse med FVIII i studie 270-301, ITT populasjon N=134 behandlet med VR. Tall justert for pasienter som av ulike grunner ikke lengre informerer datasettet er også oppgitt. (kilder: BioMarins søknad, Annual Renewal Submission 2024 og (1)).....	37
Tabell 9. Gjennomsnittlig ABR (behandlede blødninger) over tid fra studie 270-301 (kilde Annual Renewal Submission 2024).....	39
Tabell 10. Beregnet årlig forbruk FVIII (IU/kg/år) profylakse hos 17 pasienter som gjenopptok profylaktisk behandling (RTP), studie 270-301 (kilde BioMarin).....	40
Tabell 11. Aggregerte TEAE fra studie 270-301, ITT populasjonen per 15 november 2023 (kilde Annual Renewal Submission 2024).....	44
Tabell 12. Adverse Events of Special Interest fra studie 270-301, ITT populasjonen per 15 november 2023 (kilde Annual Renewal Submission 2024).....	45
Tabell 13. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ....	52
Tabell 14. Forutsetninger lagt til grunn i DMPs hovedanalyse.....	53
Tabell 15. Totale legemiddelkostnader for første behandlingsår, Priser med maksimal AUP uten mva. ....	54
Tabell 16. Antall kjente norske pasienter med hemofili per 2024. Kilde OUS, Senter for sjeldne diagnoser.....	56
Tabell 17. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	57
Tabell 18. Legemiddelutgifter per pasient for Roctavian og EHL (Esperoct). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. ....	57
Tabell 19. Forventet årlig budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Roctavian til behandling av alvorlig hemofili A (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Tabellen viser IKKE akkumulerte budsjettvirkninger.....	58

## Liste over figurer

Figur 1. Oversikt over hvilke land pasientene i studie 270-301 var inkludert fra (9).....	31
Figur 2. Box plot over median og gjennomsnittlig FVIII aktivitet målt ved CSA for mITT populasjonen, dvs ITT populasjonen unntatt 2 hiv-positive pasienter) behandlet med VR (1).....	35
Figur 3. Box plot over gjennomsnittlig FVIII aktivitet målt ved CSA for mITT populasjonen ved oppdatert datakutt november 2023. Den røde kurven viser markedsført dose VR som gitt i studie 270-301, den grønne kurven viser markedsført dose VR som gitt i studie 270-201, og den blå kurven viser en lavere dose VR enn hva som er markedsført som gitt i studie 270-201 (kilde Annual Renewal Submission 2024) .....	36
Figur 4. Kaplan-Meier data for tid til gjenopptak profylakse i studie 270-301 ITT populasjonen. N=134 behandlet med VR. DCO 15 november 2022, ved minimum 3 års oppfølging (kilde BioMarin) .....	37
Figur 5. Virkemekanisme for VR (12) .....	48
Figur 6 Kostnadssammenligning valoktogenroksaparvovek vs EHL (turoktokog alfa pegol). Akkumulerte legemiddelkostnader over år. Priser med maksimal AUP uten mva. og diskonterte kostnader.....	54

## Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	24-08-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-09-2020
Dokumentasjon mottatt hos DMP	15-12-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	14-05-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	21-02-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	22-03-2024
Rapport ferdigstilt	08-10-2024
Total tid hos DMP <sup>2</sup>	291 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	120 dager
<b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>3</sup></b>	<b>177 dager</b>
Herunder <sup>4</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	151 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	68 dager

<sup>2</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>3</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>4</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Pål Andre Holme	Helse Sør-Øst
Heidi Glosli	Helse Sør-Øst

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Reidun Os Husteli	Saksutreder	Seniorrådgiver
Hana Mikami Salyga	Saksutreder	Rådgiver
Ane Funderud	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

## Ordliste

Ordliste	
AAV5	Adenoassosiert virus serotype 5
ABR	Årlig rate for blødninger
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CSA	Kromogen assay
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EHL	Forlenget halveringstid
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
FVIII	Koagulasjonsfaktor VIII
IU	Internasjonale enheter
MVA	Merverdiavgift
MT	Markedsføringstillatelse
OSA	One stage assay
PICO	Populasjon, intervensjon, komparator, utfallsmål
SHL	Standard halveringstid
VG	Vektorgenom



# 1 Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

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

### 1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder, valoktogenroksparovvek (VR)

Valoktogenroksparovvek (Roctavian) (2)	
<b>Indikasjon relevant for metodevurderingen</b>	Valoktogenroksparovvek (VR) er indisert for behandling av alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) hos voksne pasienter uten tidligere faktor VIII-hemmere og uten påviselige antistoffer til adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5).  VR har fått en betinget markedsføringstillatelse, kapittel 2 for beskrivelse av betingelsene.
<b>Andre godkjente indikasjoner for VR</b>	Ingen.
<b>Virkningsmekanisme som beskrevet i preparatomtalen</b>	VR er en adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5)-basert genterapivektor som fører til uttrykk av den B-domeneslettede SQ-formen av en rekombinant human faktor VIII (hFVIII-SQ) under kontroll av en leverspesifikk promotor. Det uttrykte hFVIII-SQ erstatter den manglende koagulasjonsfaktor VIII som trengs for effektiv hemostase.
<b>Dosering ved relevant indikasjon</b>	$6 \times 10^{13}$ vektorgenomer per kilogram (vg/kg) kroppsvekt, administrert som en enkelt intravenøs infusjon.

### 1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en ny genterapi og fikk betinget markedsføringstillatelse 24.08.2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
<b>Bestilling</b>	<a href="#">ID2020_058</a>

	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for valoktogenroksparovok til behandling av til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne pasienter uten tidligere faktor VIII-hemmere og uten påviselige antistoffer til adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5).	
<b>Analysetype(r)</b>	Kostnad-per-QALY analyse, budsjettkonsekvensanalyse	
<b>PICO</b>		
	<b>Beskrivelse</b>	<b>Kapittel for utredning</b>
<b>Populasjon</b>	Voksne pasienter med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel), uten tidligere påviste antistoffer mot faktor VIII (dvs uten tidligere faktor VIII-hemmere) og uten påviselige antistoffer til adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5).	3.1
<b>Intervensjon</b>	Valoktogenroksparovok	3.2
<b>Komparator</b>	Individuell behandling med fullskala profylakse med FVIII.	3.3
<b>Utfallsmål</b>	Blødningskontroll, sikkerhet, årskostnader ved legemiddelbehandling, effektvarighet genterapi.	3.4

### 1.1.3 Endring av oppdragsrammen

BioMarin har levert dokumentasjon til en kostnad per QALY-analyse. DMP vurderer at det ikke er grunnlag for å anta at behandling med genterapien VR vil gi bedre blødningskontroll enn komparator, det vil si dagens standardbehandling med individuelt tilpasset fullskala profylakse med rekombinant faktor VIII (se kapittel 3.3). DMP presenterer i stedet en kostnadssammenligning, inkludert en terskelanalyse, for VR og fullskala profylakse med rekombinant faktor VIII.

## 1.2 Hemofili og alvorlig hemofili A

Hemofili A er en sjelden, medfødt blødersykdom hvor pasientene mangler adekvat aktivitet av koagulasjonsfaktor VIII (FVIII). FVIII er sammen med en rekke andre faktorer nødvendig for normal blodkoagulasjon ved blødninger.

Den kliniske alvorligheten av hemofili er tett korrelert med mengden blodfaktor. Ved alvorlig hemofili har man en faktoraktivitet tilsvarende  $\leq 1$  % av normalen ( $< 0,01$  kIU/L), og ved moderat hemofili er aktiviteten 1 % -  $\leq 5$  % (3, 4). For mild hemofili er faktoraktiviteten nå satt mellom 5 % - 40 %, men i eldre kilder kan den øvre grensen være satt noe lavere (3). Ved definering av alvorlighetsgrad i klinisk praksis vil man se på sykdomsbilde med blødninger (fenotypen) i tillegg til faktoraktivitet (3-5).

Ubehandlet vil symptomene på alvorlig hemofili A være uforklarlige og store blåmerker som arter seg som hudblødninger. Alvorlig hemofili A oppdages gjerne i spedbarnsalder. Når barnet begynner å krabbe og reise seg oppstår blødninger i ledd og muskulatur. Mest utsatt for leddblødninger er vektbærende ledd

som ankler, knær og albuer, men alle kroppens ledd kan rammes. Ved gjentatte blødninger kan det oppstå permanente leddskader. Symptomer på denne typen blødninger viser seg ved nedsatt bevegelighet, økende smerter og etter hvert hevelse og varmeutvikling (3, 4). Mens alvorlig hemofili gjerne viser seg ved spedbarnsalder, vil hemofili av moderat grad (faktoraktivitet 1 % - ≤5 %) vise seg noe senere, og blødningstendensen er mindre. Det skal større påkjenninger til for å utløse blødningene, men dersom hemofilien er ubehandlet slipper de færreste pasientene unna leddblødninger, spesielt i knær og ankler. Mild hemofili oppdages gjerne i voksen alder, og kan ha konsekvenser knyttet til større traumer, tannlegebehandling eller annen kirurgi (5).

Sykdommen arves ved vikende kjønnsbundet arv. Det vil si at bare gutter får alvorlig hemofili. Kvinner kan være arvebærere og bringe sykdommen videre uten selv å ha den alvorlige fenotypen. Hos ca. 30-50 % av personene med hemofili kan vi ikke finne tilfeller av hemofili bakover i slekten. Man regner da med at det foreligger en nyoppstått mutasjon i arvematerialet (3, 4).

Per 2024 er det kjent at i underkant av 400 pasienter har hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i Norge, av disse har 204 pasienter alvorlig hemofili A (oppgift fra senter for sjeldne sykdommer, se 5.1).

### 1.3 Behandling av voksne pasienter med alvorlig hemofili i norsk klinisk praksis

Behandlingsmål ved alvorlig hemofili i Norge og Norden er å forhindre blødninger og da spesielt alvorlige blødninger som leddblødninger, intrakranielle, muskulære og intra-abdominale blødninger. Man behandler hemofili A ved å gi pasientene fullskala profylakse/substitusjonsbehandling, dvs. erstatninger for koagulasjonsfaktor VIII slik at man når hemostatisk nivå (4).

Primærprofylakse ved alvorlig hemofili startes ved ettårsalder, om mulig før barnet begynner å belaste vekt bærende ledd på en måte som kan gi leddblødninger. Profylaktisk behandling ved alvorlig hemofili vil være livslang (4). Primærprofylakse kan også være aktuelt hos pasienter med moderat hemofili A. Alle pasienter med hemofili A har ellers tilgjengelig akuttbehandling som tas dersom blødninger oppstår.

Voksne pasienter med alvorlig hemofili A mottar i dag i hovedsak profylakse med rekombinante FVIII-produkter, enten med standard halveringstid (SHL) eller forlenget halveringstid (EHL). SHL og EHL gis som intravenøse injeksjoner med en administrasjonstid på 2-5 minutter. De fleste voksne pasienter administrerer behandlingen selv hjemme. Ifølge medisinsk fagekspert står nå de fleste norske pasientene på EHL, med individuell dosetilpasning basert på farmakokinetiske målinger. Ved oppstart av behandling måles maksimal (peak) konsentrasjon av FVIII og lavest konsentrasjon (trough) i blodet. Hvor ofte pasienten må administrere FVIII tilpasses basert på pasientens individuelle nivå av fysisk aktivitet og peak-behov. Doseringen justeres i henhold til trough-målingene og eventuelt blødningsmønster (3). Tidligere har behandlingsmålet vært en trough-verdi på  $\geq 1$  %, men World Federation of hemophilia anbefaler nå et trough-nivå på  $> 3-5$  % eller høyere fordi man har erfart at pasientene fremdeles har en risiko for blødning ved aktivitet rundt 1% (6). Den minimale trough-verdien som kan forhindre leddblødninger og etterfølgende atropati (leddplager) er ikke kjent, og kan variere fra pasient til pasient (3).

Omtrent 30 % av pasientene med alvorlig hemofili A utvikler antistoffer mot FVIII. Disse binder til koagulasjonsfaktorene og nøytraliserer den hemostatiske effekten. FVIII-antistoffer i lav konsentrasjon

kan håndteres ved å øke nivåene av FVIII (metning), mens pasienter som har alvorlige blødninger og en høy konsentrasjon av antistoffer må behandles ved alternativ behandling, for eksempel emicizumab (3).

Det er anbudskonkurranser på blodkoagulasjonsfaktorer (LIS avtale 2212) (7).

## 1.4 Alvorlighet og prognosetap

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

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

Den profylaktiske behandlingen ved alvorlig hemofili A er i dag ansett som veldig god i Norden, og pasientene som mottar moderne behandling med rekombinante faktorerstatninger fra tidlig alder antas å ha en nær normal leddhelse, nær normal livskvalitet og leveutsikter tilsvarende normalbefolkningen (3). Med kunnskaper om sykdommen og et godt tilrettelagt behandlingstilbud, kan man leve et tilnærmet normalt liv. Dette gjelder også barn. Ved yrkesvalg er det svært få begrensninger, men blant annet militær karriere og utenriksfart på sjøen er utelukket (4).

## 1.5 Forventet plassering av VR i behandlingsalgoritmen

Norske medisinske fageksperter ønsker generelt å kunne tilby genterapi ved hemofili, men vurderer at dette nok ikke er en behandling alle pasienter med alvorlig hemofili A skal ha eller vil ha. Man ønsker å ha genterapi som et behandlingialternativ for enkelte pasienter, dette beskrives nærmere i kapittel 3.1.

Dersom VR innføres til behandling av alvorlig hemofili A i Norge, har behandlingen til hensikt å fortrenge profylaktisk behandling med FVIII og/eller redusere behovet for tilførsel av rekombinant FVIII.

De effektdataene for VR som så langt er publisert viser at behandlingens effekt på faktoraktivitet og blødningskontroll med tiden har avtatt for en del av pasientene, slik at profylakse med FVIII er gjenopptatt. Hos andre studiepasienter igjen har ikke faktoraktiviteten avtatt like mye. Det er i studiesetting vist forskjeller i faktoraktivitet og behovet for tilførsel av rekombinant FVIII både mellom pasienter, og også over tid hos samme pasient. Se kapittel 3.

Også i norsk klinisk praksis vil målet med VR behandling være å oppnå perioder hvor pasientene kan slutte helt på profylakse med FVIII. Selv om pasientene mottar genterapi, vil det være viktig at pasientene har tilgang på rekombinant FVIII etter behov. Ved behandlingstrengende blødninger eller kirurgiske inngrep kan FVIII med standard eller forlenget halveringstid være indisert.

Det vil være individuell behandling med fullskala faktorprofylakse som erstattes når effekten av VR er optimal. I norsk klinisk praksis mottar de fleste pasientene med alvorlig hemofili A per i dag FVIII med forlenget halveringstid (EHL). Det er i inneværende anbudsperiode Esperoct som er rangert først (7).

### DMPs konklusjon om komparator

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

## 2 Klinisk evidensgrunnlag

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

DMP vurderer at følgende studier fra studieprogrammet for VR er relevante for metodevurderingen:

- **Studie 270-301:** En fase 3, enarmet studie hvor 134 pasienter fikk behandling med VR. Dette er hovedstudien som EMA vurderte, og som inkluderte flest pasienter. Ved seneste datakutt (november 2023) var pasientene fulgt i 4-5 år. Neste og siste datakutt er planlagt i november 2024.
- **Studie 270-201:** En fase 1/2 doseeskaleringsstudie der 7 pasienter fikk VR med doseringen som senere ble markedsført dose. Dette er studien med lengst oppfølgingstid. Ved siste datakutt (mai 2023) var pasientene i fulgt i 7 år. Det er ikke planlagt flere datakutt for denne studien.
- **Studie 270-902:** En ikke-intervensjonsstudie (N=294) hvor en del av pasientene (N=112) gikk over i intervensjonsstudien 270-301. I studie 270-902 ble data for forløp av alvorlig HA behandlet med FVIII-profylakse og data på blødningsepisoder innsamlet.

Effekt og sikkerhetsdata fra siste datakutt fra studiene 270-301 og 270-201 er levert DMP på forespørsel.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

Studie 270-301 (1)*	
Studie ID	<a href="#">NCT03370913</a>
Design	Fase III, åpen, enarmet studie
Studielokasjon	Global, flere studiesentre
Populasjon	<p>Voksne pasienter (&gt;18 år) med alvorlig hemofili A (faktor VIII aktivitet &lt; 1 IU/dl) uten detekterbare antistoffer mot FVIII. Pasientene hadde minimum mottatt profylakse med FVIII konsentrater 1 år før inklusjon og hadde ikke detekterbare antistoffer mot AAV-5 vektor.</p> <p>Pasientene som ble innrullert som roll-over fra studie 270-902 var hiv-negative. Direkte innrullerte pasienter kunne være hiv-positive eller hiv-negative.</p> <p>Pasientene som ble innrullert fra studie 270-902 måtte ha deltatt minimum 6 måneder i den studien.</p> <p>ITT: N=134 (112 pasienter inkludert som roll-over fra studie 270-902 og 22 direkte innrullerte pasienter).  mITT: N=132 (alle hiv-negative pasienter)  Roll-over: N=112 (fra studie 270-902)  Direkte innrullert: N=22  Direkte innrullert, hiv-negativ: N=20</p>

Intervensjon	Valoktogenroksparovvek Dose: $6 \times 10^{13}$ vektorgenomer per kilogram (vg/kg) kroppsvekt, administrert som en engangsbehandling til alle pasientene (N=134)
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>FVIII aktivitet målt ved CSA 49-52 uker etter administrasjon av VR (FVIII aktivitet er godkjent som surrogatendepunkt for effekt, det ble gitt scientific advice via EMA angående dette surrogatendepunktet)</li> </ul>
Sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endring i årlig forbruk (IU/kg) av eksogen FVIII fra uke 5 og til siste studiebesøk ved siste datakutt.</li> <li>Endring i antall årlige blødninger behandlet med eksogen FVIII fra uke 5 og til siste studiebesøk ved siste datakutt.</li> </ul>
Tertiært endepunkt	PRO ved uke 52 sammenlignet med baseline: <ul style="list-style-type: none"> <li>Haemo-QoL-A</li> <li>EQ-5D-5L</li> <li>EQ-VAS</li> <li>HAL</li> <li>WPAI+CIQ:HS</li> <li>PROBE</li> </ul>
Sikkerhet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluere sikkerhet de første 52 ukene etter administrasjon av VR</li> <li>Langtidssikkerhet</li> </ul>
Observasjonstid	Ved seneste datakutt var pasientene i fulgt i 4-5 år.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie
<b>Studie 270-201 (1)</b>	
Studie ID	<a href="#">NCT02576795</a>
Design	Fase I/II doseeskalerende studie
Populasjon	Voksne pasienter (>18 år) med alvorlig hemofili A (faktor VIII aktivitet < 1 IU/dl)
Intervensjon	Valoktogenroksparovvek administrert som en engangsbehandling til alle pasientene Dose: $6 \times 10^{12}$ vg/kg (N=1) Dose: $2 \times 10^{13}$ vg/kg (N=1) <b>Dose: <math>6 \times 10^{13}</math> vg/kg (N=7, den dosen som senere fikk MT)</b> Dose: $4 \times 10^{13}$ vg/kg (N=6)
Komparator	Ingen

Observasjonstid	Ved siste datakutt (mai 2023) var pasientene i fulgt i 7 år. Det er ikke planlagt flere datakutt for denne studien.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie
<b>Studie 270-902 (1)</b>	
Studie ID	N/A
Design	Ikke intervensjonsstudie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne pasienter (>18 år) med alvorlig hemofili A (faktor VIII aktivitet < 1 IU/dl) Pasientene kunne ha antistoffer mot FVIII og AAV-5. N=294
Intervensjon	Ingen. Pasientene mottok FVIII profylakse som SOC.
Hensikt	Studien ble ifølge BioMarin utført for å skaffe en bedre forståelse av og for å kunne karakterisere baseline karakteristika ved hemofili A hos pasienter på FVIII profylakse
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Brukt som baseline referanse

CSA: chromogenic assay, PRO: Patient Reported Outcomes, EQ-VAS: EQ visual analogue scale, HAL: Haemophilia Activities List, WPAI+CIQ:HS: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific, PROBE: Patient Reported Outcomes, Burdens, and Experiences

**\*NB: Endepunktene i studie 270-301 ble endret i løpet av studien. Endepunktene slik de er presentert i tabellen baserer seg på definisjoner brukt av EMA i EPAR.**

### Relevante pågående studier

Dersom pasienten har antistoffer mot AAV-5 vil kroppens immunforsvar reagere når legemiddelet administreres og forsøke å inaktivere virusvektoren. Det er en svært høy mengde AAV-5 vektor som gis pasienter ved genterapi-behandling, og det antas derfor at alle pasienter vil utvikle antistoffer mot AAV-5 etter at de har mottatt VR genterapi. Det er foreløpig ikke kjent om eller under hvilke forhold behandling med VR kan gjentas, dette betyr at man foreløpig antar at pasienter med alvorlig hemofili A i praksis kun kan motta VR en gang i løpet av livet. Noen pasienter har også antistoffer mot AAV-5 selv om de ikke har mottatt genterapi tidligere i livet, og disse pasientene kan heller ikke motta legemidler levert med AAV-5 virusvektor, slik som VR.

Immunforsvarets respons på de høye dosene av virusvektor (AAV-5) vil for mange pasienter føre til forhøyede leververdier (beskrives nærmere i kapittel 3.4.2). Høye leververdier kan være et symptom på immunmediert leverinflammasjon. Det er usikkert om forhøyede leververdier kan påvirke effekten av VR

og leverens evne til å produsere FVIII. Høye leververdier kan behandles med kortikosteroider, men i studiene på VR var det ikke entydig hvordan og når denne behandlingen skulle gis. Som det framgår av tabellen under er en av betingelsene for MT at effekt og sikkerhet av VR ved et adekvat kortikosteroidregime skal bekreftes, og at eventuelle prediktive faktorer for ingen eller lav respons hos voksne med alvorlig hemofili A skal identifiseres i pågående studier.

Ettersom det foreløpig er mye man ikke vet om langtidseffekten av VR, har VR fått en betinget MT hvor MT-innehaver har forpliktet seg overfor EMA til å levere studiedata med lengre oppfølgingstid som bekrefter effekt og sikkerhet av VR, dette er beskrevet i Tabell 4.

Tabell 4. Spesifikke forpliktelser MT innehaver har til å fullføre tiltak etter autorisasjon for den betingede markedsføringstillatelsen av VR, som beskrevet av EMA (2).

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av VR hos voksne med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uten tidligere faktor VIII-hemmere og uten påvisbare antistoffer mot AAV5, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene inkludert 5 års oppfølging av fase 3-enarmsstudien 270-301.	30. juni 2025
For å bekrefte effekt og sikkerhet av VR og adekvat kortikosteroidregime og for å identifisere prediktive faktorer for ingen eller lav respons hos voksne med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel), skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene av fase 3-enarmsstudien 270-303 hos pasienter som får et profylaktisk kortikosteroidregime. Foreløpige data fra åpen studie 270-203 og 270-205 skal også sendes inn.	30. september 2027

### DMPs vurdering

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

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

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



## 2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Pivotalstudien 270-301 er en enarmet studie, og BioMarin har levert en evidenssyntese for å etablere relativ effekt av VR sammenlignet med FVIII profylakse på antall årlige blødninger (ABR). Det foreligger baseline karakteristika for samtlige av de 134 inkluderte pasientene i ITT populasjonen i studie 270-301, og for samtlige pasienter vet man bl.a. FVIII-aktivitet, årlig forbruk (IU/kg) av eksogen FVIII og ABR ved behandling med eksogen FVIII før behandling med VR. I den helseøkonomiske modellen benytter BioMarin estimater for endring i disse endepunktene over tid, men for ABR tar man ikke utgangspunkt i endring som observert hos den individuelle pasient. For endring i ABR har BioMarin levert en indirekte sammenligning. DMP vurderer at det ikke er grunnlag for å benytte den indirekte sammenligningen som dokumentasjonsgrunnlag for relativ effekt i metodevurderingen, og DMP har ikke basert sin analyse på denne.

DMP har tre ankepunkter mot den indirekte sammenligningen:

1. Pasientene i sammenligningsarmen (komparator) har flere blødninger enn hva man forventer i norsk klinisk praksis, dvs en ABR for behandlede blødninger på 4,4 og en ABR for alle blødninger på 5. Til tross for at justert antall blødninger med FVIII-behandling er noe lavere i ITCen enn i studie 270-301, er antallet blødninger med FVIII fremdeles betydelig høyere enn hva man forventer å se i norsk klinisk praksis, jf. DMPs vurdering under kapittel 3.3.
2. Det foreligger baselinedata for blødninger i studie 270-301. For majoriteten av pasientene (roll over populasjonen, N=112) er disse dataene samlet inn i løpet av studie 270-902. DMP vurderer at det er unødvendig å bruke en indirekte sammenligning mellom studie 270-902 og studie 270-301 for å informere relativ effekt på blødninger mellom VR og FVIII profylakse i studiesetting. Dersom data fra studie 270-902 var relevante for norsk populasjon, ville DMP foretrukket å la hver pasient være sin egen kontroll.
3. Den indirekte sammenligningen benytter data fra uke fem etter administrasjon av VR og ca et år fram i tid for å etablere relativ effekt for ABR, heller enn data fra det fulle datasettet med informasjon fram til siste datakutt. ITCen fører også til at færre pasienter (N=73) enn roll-over populasjonen (N=112) informerer effekt på profylakse. Dette er ikke hensiktsmessig. I den helseøkonomiske analysen er det ønskelig å bruke data for intervensjonsarmen med så lang oppfølgingstid som mulig. DMP mener det er nødvendig å se på blødningskontroll av VR i lengre perspektiv enn ett år i metodevurderingen.

### DMPs vurdering

DMP vurderer at det ikke er grunnlag for å benytte den indirekte sammenligningen og har ikke brukt denne som dokumentasjonsgrunnlag for relativ effekt i metodevurderingen, og at dette ikke er nødvendig i denne saken for å belyse prioriteringskriteriene.

## PICO

### 3.1 Pasientpopulasjon

#### 3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Studie 270-301 inkluderte voksne pasienter (>18 år) med alvorlig hemofili A (faktor VIII aktivitet < 1 IU/dl). Pasientene hadde minimum mottatt profylakse med FVIII konsentrater 1 år før inklusjon og hadde ikke detekterbare antistoffer verken mot FVIII eller mot AAV-5 vektor (1).

Inkluderte pasienter kunne ikke ha aktive infeksjoner eller immunsuppressive lidelser. Pasientene som ble innrullert som roll-over fra studie 270-902 var hiv-negative. Direkte innrullerte pasienter kunne være hiv-positive eller hiv-negative. Samtlige inkluderte pasienter var menn (1).

Pasientene som ble innrullert til studie 270-301 fra studie 270-902, måtte ha deltatt minimum 6 måneder i studie 270-902 (1).

Pasienter inkludert i studie 270-301 kunne ikke ha signifikant leversykdom eller leverdysfunksjon, ettersom AAV-virusvektorer er assosiert med leverinflammasjon (1).

Ekksklusjonskriterier i studie 270-301 var historie med arterielle eller venøse trombotiske hendelser (1).

Tabell 5. Baseline karakteristika for ITT populasjonen i studie 270-301 – del I (Kilde BioMarin)

Karakteristikk	Roll-over populasjon som gikk fra studie 270-902 og til studie 270-301 (N=112)	Direkte innrullerte pasienter til studie 270-301 (N=22)
<b>Alder</b> N= Gjennomsnitt (SD) Median	112 31.8 (10.6) 30 (19,70)	22 30.9 (8.7) 29.5 (18, 52)
<b>Vekt</b> N= Gjennomsnitt (SD) Median	112 76.52 (17.11) 74.75 (40.6, 136.1)	-
<b>Alder, n (%)</b> 18 til < 30 år 30 til < 50 år ≥50 år	54 (48.2) 45 (41.1) 12 (10.7)	11 (50.0) 10 (45.5) 1 (4.5)
<b>Etnisitet, n (%)</b> Asiatisk Svart eller afro-amerikansk Hvit Annet/ukjent	17 (15.2) 14 (12.5) 78 (69.6) 3 (2.7)	2 (9.1) 1 (4.5) 18 (81.8) 1 (4.5)
<b>Geografisk region</b> Europa/Midtøsten USA Australia ROW	37 (33.0%) 16 (14.3%) 13 (11.6%) 46 (41.1%)	8 14 0 0
<b>Type FVIII behandling for hemofili A, n (%)</b> Episodisk Profylaktisk	0 (0.0) 112 (100.0)	0 (0.0) 22 (100.0)

Ukjent	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>Historikk med antistoffer mot FVIII, n (%)</b>		
Ja	0 (0.0)	0 (0.0)
Nei	112 (100.0)	22 (100.0)
Ukjent	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>Tidligere sykdom, n (%)</b>		
Hepatitt B	17 (15.2)	3 (13.6)
Hepatitt C	33 (29.5)	8 (36.4)
hiv	0 (0.0)	2 (9.1)

Inkluderte pasienter ble rådet til å unngå bla alkohol, medisiner med mulig hepatotoksisk effekt og medisiner som kunne redusere eller øke plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider (1).

Studiepasientenes blødningskontroll under profylakse med faktor VIII ved baseline presenteres i kapittel 3.3.

### 3.1.2 Norsk klinisk praksis

Norske pasienter med alvorlig hemofili A som er aktuelle for behandling med VR vil ifølge medisinske fagekspertene være pasienter som er i en «stabil» fase av livet, det vil si menn i alderen 25/30-50 år. Pasienter under 18 år er ikke omfattet av markedsføringstillatelsen, og vil ikke være aktuelle å behandle i klinisk praksis. Aktuelle pasienter må ha adekvat leverfunksjon, tåle kortisonbehandling dersom de trenger det, og de må kunne avstå fra alkohol en periode etter behandlingen, samt bruke dobbel prevensjon en periode. Pasientene må videre ikke ha antistoffer mot faktor VIII, eller virusvektoren AAV-5, slik som beskrevet i preparatomtalen.

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

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

Gjennomsnittlig vekt for norske menn var 86,6 kg i 2020 (8).

### 3.1.3 DMPs vurdering

DMP vurderer at de inkluderte pasientene i studie 270-301 jevnt over er representative for populasjonen i norsk klinisk praksis. Pasientene er ca. like gamle, og man forventer at pasientene i norsk klinisk praksis slik som i studie 270-301 vil ha en god leverfunksjon ved behandling.

Norske pasienter er noe tyngre enn studiepasientene. Ved beregning av legemiddelkostnader velger DMP å bruke vekt tilsvarende den norske gjennomsnittsmannen, dvs. 86,6 kg.

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

Effekt og sikkerhet av VR er ikke undersøkt hos pasienter med en FVIII-aktivitet  $\geq 1$  %.

#### DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP vurderer at de inkluderte pasientene i studie 270-301 i hovedsak er representative for populasjonen i norsk klinisk praksis.

Effekt og sikkerhet av VR er ikke undersøkt hos pasienter med en FVIII-aktivitet  $\geq 1$  %.

## 3.2 Intervensjon

### 3.2.1 Innsendt dokumentasjon

Pasientene i pivotalstudien 270-301 fikk VR med dosen  $6 \times 10^{13}$  vektorgenomer per kilogram (vg/kg) kroppsvekt, administrert som en enkelt intravenøs infusjon på dag 1. Pasientene skulle avslutte behandling med profylaktisk FVIII fire uker etter administrasjon av VR og deretter motta FVIII ved behov. I studie 270-301 fikk 134 pasienter VR med dosen  $6 \times 10^{13}$  vg/kg (1).

Forhøyede leververdier (ALAT) er en forventet bivirkning etter administrasjon av AAV baserte genterapier, og skyldes immuntoksisitet mot virusvektoren. Vanligvis er forhøyede leververdier asymptotisk, men kan her ha en klinisk relevans ettersom forhøyede leververdier er assosiert med lavere uttrykk av transgenet. I studie 270-301 mottok 14/22 (63,6 %) direkte innrullerte og 92/112 (82,1 %) rollover pasienter kortikosteroider for å behandle høye leververdier (1).

I støttstudien 270-201 fikk 7 pasienter VR med dosen  $6 \times 10^{13}$  vg/kg, og samtlige av disse fikk også kortikosteroider (1).

### 3.2.2 Norsk klinisk praksis

Ifølge medisinsk fagekspert vil man i Norge behandle med VR i henhold til føringer fra preparatomtalen og Nye Metoder.

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

### 3.2.3 DMPs vurdering

Medisinske fagekspertene oppgir at man i norsk klinisk praksis vil behandle med valoktogenroksaparvovek i henhold til føringer fra preparatomtalen, og at dette bl.a. innebærer at aktuelle pasienter må ha adekvat leverfunksjon, tåle kortisonbehandlingen dersom de trenger det, og de må kunne avstå fra alkohol en periode etter behandlingen.

Anbefalinger rundt adekvat forebyggende kortikosteroidbehandling i preparatomtalen, samt hvilken kortikosteroidbehandling pasientene fikk i studieprogrammet til VR presenteres i kapittel 3.4 sammen med sikkerhetsresultatene.

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

#### **DMPs konklusjon om intervensjon**

DMP legger til grunn at pasienter i norsk klinisk praksis vil få behandling med VR i samme dosering som i studie 270-301 og i henhold til godkjent preparatomtale. DMP antar også at behandling med kortikosteroider vil være aktuelt for mange pasienter i norsk klinisk praksis, og at disse pasientene vil behandles i tråd med anbefalinger fra preparatomtalen til Roctavian.

## 3.3 Komparator

Som beskrevet i kapittel 1.5 er det individuell behandling med fullskala FVIII-profylakse som vil erstattes dersom genterapien VR innføres.

Som beskrevet i kapittel 2 var studiene i VR studieprogram enarmede, men pasientene sto på kontinuerlig FVIII profylakse i tiden før VR ble administrert, og det finnes informasjon om hvilken behandling pasientene mottok samt hvilken blødningskontroll de hadde ved baseline.

Kvaliteten av profylaktisk behandling varierer i ulike land, og den kan også variere mellom studiesettinger og klinisk praksis. I denne delen av rapporten vurderer DMP hvorvidt den profylaktiske behandlingen hos pasientene som senere mottok VR i studie 270-301 har samme kvalitet i form av blødningskontroll som i norsk klinisk praksis.

### 3.3.1 Innsendt dokumentasjon

Samtlige pasienter som ble inkludert i studie 270-301 sto på profylaktisk FVIII behandling i tiden før behandling med VR. Gjennomsnittlig mottok rollover populasjonen i underkant av 4000 IU/kg/år FVIII, mens de direkte innrullerte pasientene mottok i underkant av 5000 IU/kg/år FVIII.

Tabell 6. Baseline karakteristika, FVIII behandling og blødningskontroll ved baseline for ITT populasjonen i studie 270-301 – del II (Kilde BioMarin)

Karakteristikk	Roll-over populasjon som gikk fra studie 270-902 og til studie 270-301 (N=112)	Direkte innrullerte pasienter til studie 270-301 (N=22)
<b>Vekt</b> N= Gjennomsnitt (SD) Median	112 76.52 (17.11) 74.75 (40.6, 136.1)	22 82.49 (13.99) 83.55 (60.4, 111.8)
<b>Geografisk region</b> Europa/Midtøsten USA Australia ROW	37 (33.0%) 16 (14.3%) 13 (11.6%) 46 (41.1%)	8 14 0 0
<b>Type FVIII behandling for hemofili A, n (%)</b> Episodisk Profylaktisk Ukjent	0 (0.0) 112 (100.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 22 (100.0) 0 (0.0)
<b>Årlig FVIII forbruk, IU/kg/år</b> N= Gjennomsnitt (SD) Median Min, maks Ukjent	112 3,961.17 (1,751.47) 3,754.42 1,296.4, 11,251.1 -	22 4,889.11 (1,477.54) 4,785.87 2,550.9, 7,885.0 -
<b>Årlig antall FVIII injeksjoner/infusjoner</b> N= Gjennomsnitt (SD) Median Min, maks Ukjent	112 135.87 (51.99) 128.56 39.5, 363.8 -	22 146.08 (78.91) 121.38 27.4, 158.5 -
<b>Årlig antall blødninger behandlet med FVIII</b> N= Gjennomsnitt (SD) Median Min, maks Ukjent	112 4.83 (6.47) 2.80 0.0, 33.1 -	22 8.41 (19.90) 0.93 0.0, 91.5 -
<b>Årlig antall blødninger med sykehusinnleggelse</b> N= Gjennomsnitt (SD) Median Min, maks Ukjent	NR NR NR NR NR	NR NR NR NR NR
<b>Årlig antall blødninger (alle behandlede og ubehandlede)</b> N= Gjennomsnitt (SD) Median Min, maks Ukjent	112 5.36 (6.93) 3.28 0.0, 34.6 -	22 9.09 (22.55) 1.38 0.0, 104.6 -
<b>Antall blødninger (alle behandlede og ubehandlede), %</b> 0 blødninger per år >0 til 4	36 (32.1) 33 (29.5)	7 (31.8) 9 (40.9)

>4 til 10	28 (25.0)	1 (4.5)
>10	15 (13.4)	5 (22.7)
Ukjent	0 (0.0)	0 (0.0)

Gjennomsnittlig hadde rollover populasjonen en ABR (alle behandlede og ubehandlede blødninger) på 5,36 (SD 6,93), mens de direkte innrullerte pasientene hadde en ABR på 9,09 (SD 22,55).

Pasientene i studie 270-301 var inkludert fra 13 ulike land som vist i figuren under.



Countries where participants were enrolled are highlighted in purple.

Figur 1. Oversikt over hvilke land pasientene i studie 270-301 var inkludert fra (9)

Ifølge BioMarin er det ikke oppgitt hva som var spesifikke behandlingsmål for pasientene som ble innrullert i studie 270-301 fra studie 270-902 (dvs rollover populasjonen), men det er bekreftet at noen av pasientene ble fulgt opp med farmakokinetiske målinger under behandling med FVIII. BioMarin påpeker også at de 13 landene hvor studie 270-301 ble gjennomført forholder seg til retningslinjer fra WHF (World Federation of Hemophilia).

### 3.3.2 Norsk klinisk praksis

#### Behandlingspraksis:

Behandlingsmål ved alvorlig hemofili i Norge og Norden er å forhindre blødninger og da spesielt alvorlige blødninger som leddblødninger, intrakranielle, muskulære og intra-abdominale blødninger. Man behandler hemofili A ved å gi pasientene individuelt tilpasset fullskala profylakse slik at man når hemostatisk nivå (4). Ifølge medisinsk fageksperter vil man behandle utfra fenotype, og blødningskontroll/-profil (spontane blødninger og blødninger i ledd) i tillegg til faktoraktivitet.

Medisinsk fageksperter oppgir at man i Norge har god kontroll på trough/bunnkonsentrasjonsverdier. Pasientene følges opp individuelt med farmakokinetiske målinger, og det er viktig at det gjøres individuelle tilpasninger. Recovery vil være forskjellig fra person til person, og man måler og vurderer omsetningstid og halveringstid hos alle pasienter. I tillegg tar man høyde for andre individuelle faktorer, for eksempel hvor fysisk aktiv pasienten er og hvilken blødningskontroll man i praksis har.

Ifølge medisinsk fagekspert var tidligere behandlingsmål i Norge en faktoraktivitet over 1 %, men man erfarte at dette ikke ga adekvat kontroll. Generelt ønsker man nå en aktivitet over 3-5 %, og derfor setter man også pasienter med en aktivitet under 3 % på fullskala profylakse. Pasientene står da på gjennomsnittlig 4000-4500 IU/kg/år faktorer. Pasientene står på ca samme årlige mengde faktor uavhengig av om deres egen produksjon er på rundt 1 % eller 3 % aktivitet.

Medisinsk fagekspert oppgir at de fleste pasientene står på faktorprofylakse med EHL (forlenget halveringstid). Ved bytte fra SHL (standard halveringstid) til EHL kan pasientene stå på samme dosering, men dosere litt sjeldnere. Valg av legemiddel følger resultater fra LIS-anbudet.

### Effekt og livskvalitet ved dagens behandlingspraksis i Norge:

Medisinsk fagekspert forteller at norske hemofilipasienter er blant verdens best behandlede. Alle pasientene behandles ved Rikshospitalet og følges nøye opp. Man starter profylakse ved ca. 10 mnd. alder, og menn som er i 20-årene i dag lever gode liv og inntrykket er at de ikke bekymrer seg og tenker på at de har alvorlig hemofili ifølge fagekspertene.

I en retrospektiv studie fra Europa (Berntorp, 2017) hadde svenske pasienter med alvorlig HA median (spredning) 1 (0, 2) ABR og median 0 (0, 1) joint ABR (10). Dette er lavere ABR enn i andre europeiske land i undersøkelsen. Se tabellen under.

Tabell 7. Årlige blødningsrater for europeiske pasienter som mottar profylaktisk behandling ved hemofili A (10)

Haemophilia A	Belgium N = 28	France N = 35	Germany N = 106	Italy N = 111	Spain N = 20	Sweden N = 94	UK† N = 188
Severe: all locations							
n (number of pat.)	24	34	106	93	19	75	126
Pat. with ≥1 bleed, n (%)	15 (62.5)	33 (97.1)	102 (96.2)	64 (68.8)	19 (100.0)	44 (58.7)	98 (77.8)
Mean ABR (SD)	4.1 (6.9)	8.0 (9.4)	4.5 (5.3)	2.8 (4.7)	2.7 (2.5)	1.9 (2.9)	5.8 (7.0)
Median ABR (Q1, Q3)	1.0 (0, 6)	4.0 (1, 12)	2.0 (1, 6)	1.0 (0, 4)	2.0 (1, 3)	1.0 (0, 2)	4.0 (1, 7)
Severe: joints							
Pat. with ≥1 bleed, n (%)	14 (58.3)	26 (76.5)	66 (62.3)	41 (44.1)	10 (52.6)	32 (42.7)	90 (71.4)
Mean ABR (SD)	3.4 (5.7)	5.5 (7.5)	1.7 (2.4)	1.8 (4.3)	1.4 (2.1)	1.2 (2.5)	4.0 (5.4)
Median ABR (Q1, Q3)	1.0 (0, 5)	2.5 (1, 6)	1.0 (0, 2)	0.0 (0, 1)	1.0 (0, 2)	0.0 (0, 1)	2.0 (0, 6)
Moderate: all locations							
n (number of pat.)	4	1	0	18	1	19	62
Pat. with ≥1 bleed, n (%)	3 (75.0)	1 (100.0)		17 (94.4)	1 (100.0)	13 (68.4)	52 (83.9)
Mean ABR (SD)	9.0 (8.9)	5.0		4.6 (5.0)	3.0	1.9 (2.2)	7.1 (14.3)
Median ABR (Q1, Q3)	8.0 (2, 16)	5.0 (5, 5)		2.5 (1, 8)	3.0 (3, 3)	2.0 (0, 2)	4.0 (1, 7)
Moderate: joints							
Pat. with ≥1 bleed, n (%)	3 (75.0)	1 (100.0)	0	12 (66.7)	1 (100.0)	9 (47.4)	46 (74.2)
Mean ABR (SD)	9.0 (8.9)	2.0		2.8 (3.4)	1.0	1.1 (1.6)	5.3 (11.4)
Median ABR (Q1, Q3)	8.0 (2, 16)	2.0 (2, 2)		2.0 (0, 4)	1.0 (1, 1)	0.0 (0, 2)	2.0 (0, 6)

Medisinsk fagekspert oppgir at norske pasienter vil ha omtrent samme blødningsfrekvens som rapportert av Berntorp for svenske pasienter, men at norske pasienter antagelig ligger enda litt under de svenske pasientene. Norske pasienter med både hemofili A og B har rundt 1 blødning per år (median) med dagens behandling. I Norge vil man si at pasientene er underbehandlet/at det er terapivikt dersom de har 2 blødninger i halvåret, og en slik blødningsfrekvens vil medføre at den profylaktiske behandlingen intensiveres. Selv om man behandler alle norske pasienter med en målsetning om at de ikke skal ha blødninger, vil alle pasienter oppleve noen blødninger. I klinisk praksis skilles det mellom traumatiske blødninger og spontane blødninger når man ser på pasientens profil.



De nordiske retningslinjene beskriver en positiv utvikling på det terapeutiske området, hvor unge menn i Norden, som nå mottar profylakse fra ung alder, har god helse med ingen eller minimale konsekvenser av blødninger (3).

### 3.3.3 DMPs vurdering

Nordiske behandlingsretningslinjer og medisinske fagekspertter beskriver at unge menn som nå mottar profylakse fra ung alder har god helse med ingen eller minimale konsekvenser av blødninger (3). Medisinske fagekspertter beskriver at norske hemofilipasienter er svært godt behandlet, og menn som er 20 årene i dag lever gode liv og inntrykket er at de ikke bekymrer seg og tenker på at de har alvorlig hemofili. Pasientene følges opp individuelt med farmakokinetiske målinger, og det gjøres individuelle tilpasninger av faktorprofylaksen utfra bl.a. disse og eventuelt blødningsmønster. Livskvalitet og blødningskontroll er svært god med dagens profylakse, og man forventer ikke at denne endres for pasienter som får genterapi istedenfor profylakse.

Gjennomsnittlig hadde rollover populasjonen en ABR på 5,36, mens de direkte innrullerte pasientene hadde en ABR på 9,09. Blødningsfrekvensen ved baseline i studie 270-301 var altså høyere enn hva medisinske fagekspertter oppgir for Norge (median rundt 1 ABR) og hva som er rapportert for de svenske pasientene av Berntorp et al, 2017 (median 1 ABR og gjennomsnittlig 1,9 ABR).

Ifølge medisinske fagekspertter mottar norske pasienter gjennomsnittlig 4000-4500 IU/kg/år FVIII. DMP vurderer at dette er sammenlignbart med hva rollover populasjonen og de direkte innrullerte pasientene i studie 270-301 mottok (i underkant av 4000 IU/kg/år FVIII og 5000 IU/kg/år FVIII). Det er imidlertid ikke bare mengden blodfaktor i forhold til pasients vekt som er viktig ved profylaktisk behandling av hemofili, de individuelle tilpasningene og den praktiske målstyring mot å unngå blødninger er åpenbart av svært stor betydning ved denne typen profylakse.

DMP vurderer at kvaliteten (blødningskontroll) på fullskala profylakse i Norge er bedre enn hva den var ved baseline i pivotalstudien 270-301. DMP mener derfor at baselinemålinger fra pivotalstudien ikke er representative for norsk klinisk praksis, og vektlegger videre i metodevurderingen informasjon fra norske medisinske fagekspertter.

#### **DMPs konklusjon om komparator**

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

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

Studiepasientene fra studie 270-301 hadde betydelig flere årlige blødninger enn hva man kan forvente i norsk klinisk praksis.

DMP vurderer at kvaliteten på FVIII profylakse ved baseline i studie 270-301 ikke er representativ for norsk klinisk praksis.

## 3.4 Kliniske utfallsmål

### Måling av faktoraktivitet i norsk klinisk praksis:

I studie 270-301 ble faktoraktivitet målt med både one stage og kromogen assay (henholdsvis OSA og CSA). Faktoraktivitet er en viktig parameter som måles i norsk klinisk praksis. Ifølge medisinske fagekspertene benyttes både one stage (OSA) og kromogen assay (CSA) til å måle aktivitet i dag. Kromogen metode vurderes som mer eksakt, og det er denne som hovedsakelig brukes per i dag i norsk klinisk praksis ved profylaktisk behandling med rekombinante FVIII. Det er også denne metoden som vil benyttes dersom man skal måle aktivitet etter administrasjon av genterapi ifølge fagekspertene. Det er en diskrepans i måleresultater mellom metodene, og denne kan vise seg avhengig av hvilket faktor-produkt som brukes og hemofili type. Når faktornivåer måles, så må det rapporteres hvilke produkter som har blitt benyttet, og resultatene vurderes utfra dette. Erfaring fra Norge er at det først og fremst er ved høyere faktoraktivitet (mild hemofili) at man får ulike resultater mellom OSA og CSA. Når aktiviteten er rundt 1 – 5 % vil ikke forskjellen være så stor.

Basert på dette vurderer DMP at det er mest relevant å vise til og vurdere resultater for aktivitet målt ved CSA i denne metodevurderingen.

### Statistisk styrke av studieresultatene:

EMA beskriver at en rekke viktige protokoll-endringer ble gjort underveis i studieprogrammet for VR, med endring av studiedesign og statistiske metoder, og at disse endringene har ført til at det ikke er mulig å vurdere type I feil (om man feilaktig forkaster en nullhypotese) for primære og sekundære endepunkt. EMA vurderer basert på dette at man ikke kan omtale noen resultater som statistisk signifikante, bl.a. ved vurdering av endring fra baseline. EMA anerkjenner likevel en terapeutisk nytte for VR, og har vurdert at denne nytten står i forhold til sikkerheten ved behandling med VR (11).

Basert på dette, samt at blødningskontroll ved baseline i studien ikke er representativ for norsk klinisk praksis, vurderer DMP at det er mest relevant å vise til og vurdere den terapeutiske nytten av VR uten å referere til endring fra baseline.

### 3.4.1 Effekresultater

#### 3.4.1.1 Studie 270-301

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

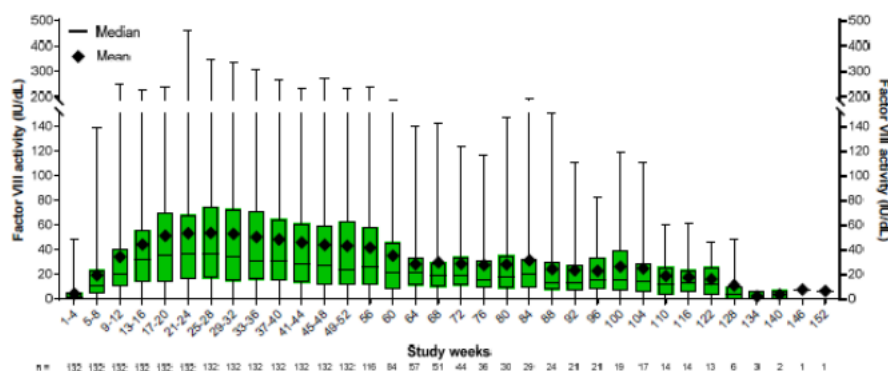
Studie 270-301 var pivotal da EMA ga VR betinget markedsføringstillatelse.

Studie 270-301 inkluderte 134 pasienter som mottok VR i den dosen som senere ble markedsført ( $6 \times 10^{13}$  vg/kg). Ved seneste datakutt (15. november 2023) var pasientene fulgt i 4-5 år. Neste og siste datakutt er planlagt i november 2024.

Ved seneste datakutt ble 114/134 pasienter (85,1 %) fremdeles fulgt i studien. Av de resterende 20 var 15 pasienter ferdig fulgt opp (til år fem etter behandling), 2 døde, 2 «lost to follow-up» og en pasient hadde trukket seg fra studien (uke 262).

118/134 pasienter (88 %) i 270-301 studien hadde en FVIII aktivitet  $\geq 5$  % i uke 49-52, dette inkluderte 50/134 pasienter (38 %) med en aktivitet  $>40$  % (1).

### Endring i FVIII aktivitet over tid etter administrasjon av VR og gjenoptak på profylaktisk behandling



Baseline value is the most recent FVIII activity prior to BMN 270 infusion while on FVIII prophylaxis. Post-baseline values for FVIII activity were excluded from analysis if obtained within 72 hours (or 3 calendar days if time is not available) since the last infusion of exogenous FVIII replacement therapy. FVIII activity levels below the LLOQ (Lower limit of quantification,  $< 3$  IU/dL for the chromogenic assay) were imputed with 0 IU/dL.

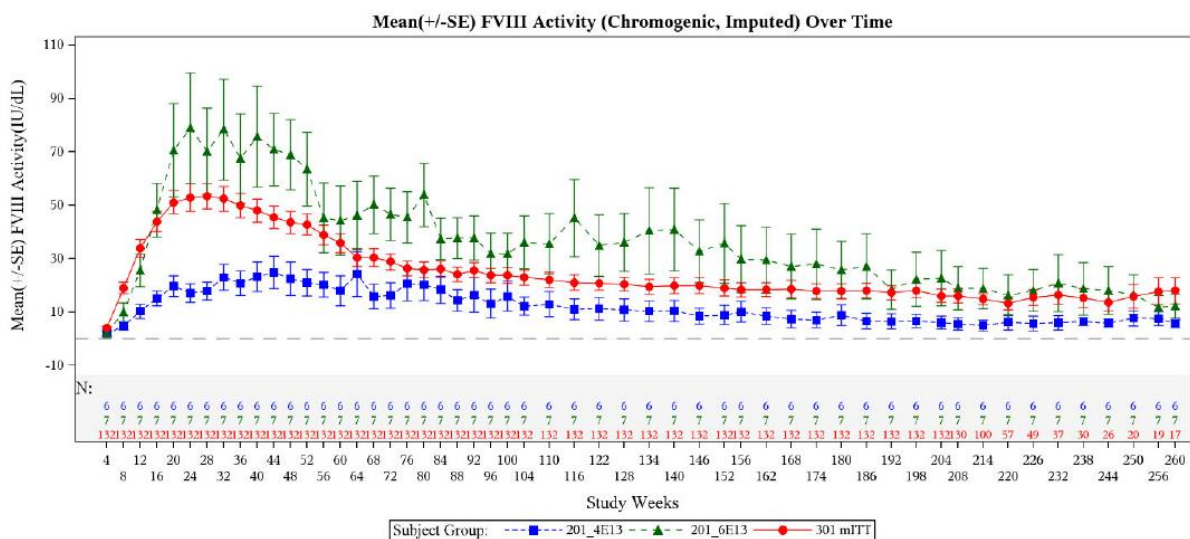
The boxes show the interquartile ranges with the lines in the boxes indicating medians. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum values and diamonds indicate the means.

Figur 2. Box plot over median og gjennomsnittlig FVIII aktivitet målt ved CSA for MITT populasjonen, dvs ITT populasjonen unntatt 2 hiv-positive pasienter) behandlet med VR (1)

Kurven over viser at det er stor spredning i pasientene faktoraktivitet etter behandling med VR, og noen pasienter fikk en svært høy FVIII aktivitet. Høy faktoraktivitet i et sikkerhetsperspektiv presenteres i nærmere detalj under kapittel 3.4.2.

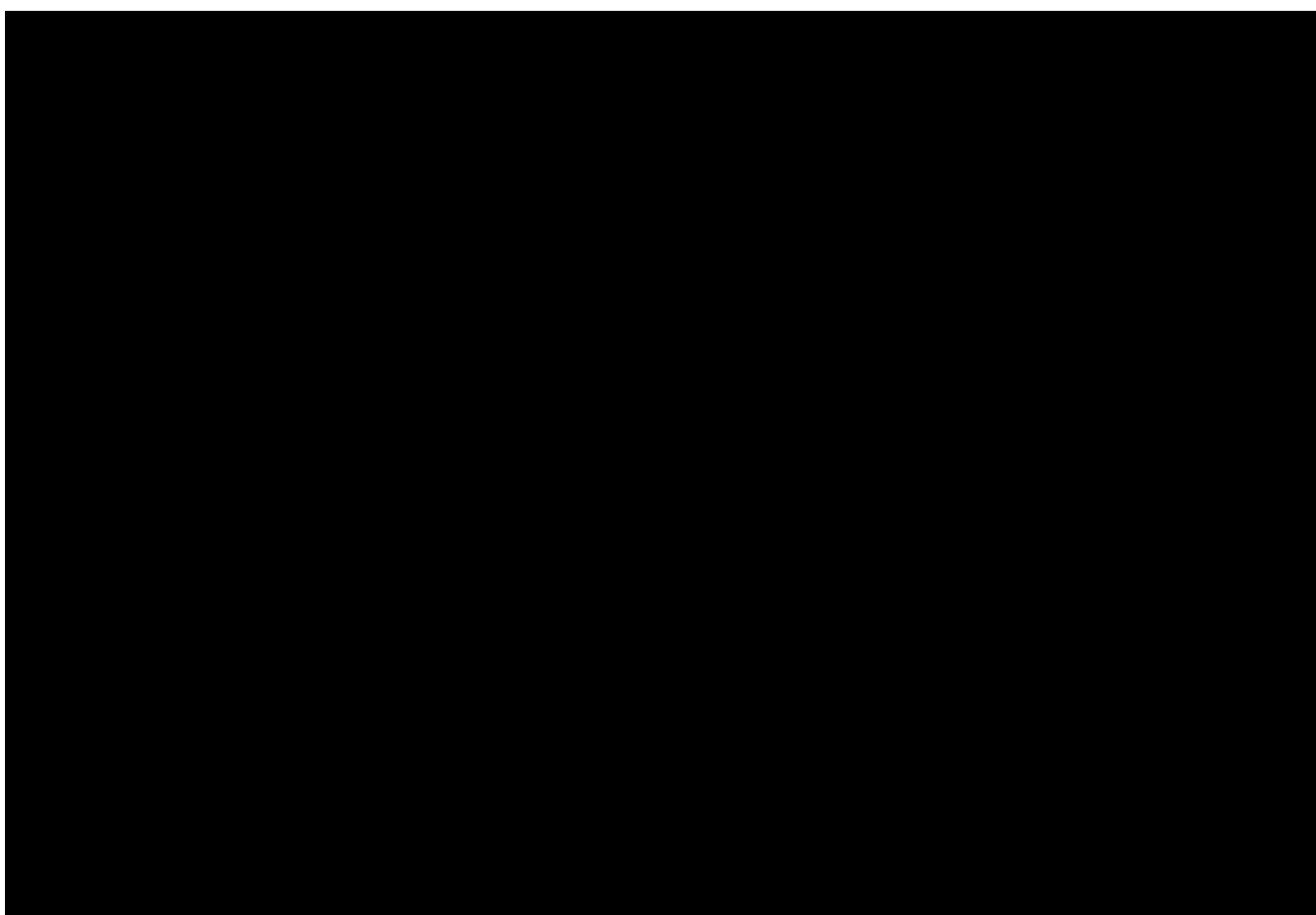
For gjennomsnittlig faktoraktivitet ser man et trefasisk mønster over tid, med en økning i aktivitet de 6 første månedene etter administrasjon av VR, og deretter en nedgang i aktivitet som ser ut til å flate ut rundt 18 måneder (ca. 77 uker) etter behandling.

Kurven under viser at den gjennomsnittlige faktoraktiviteten etter måned 18 ser ut til å holde seg stabil over tid, men disse dataene må tolkes i lys av at det er spredning i resultatene mellom pasientene, slik at enkeltpasienter med høy aktivitet kan trekke gjennomsnittsverdiene opp.



Figur 3. Box plot over gjennomsnittlig FVIII aktivitet målt ved CSA for mITT populasjonen ved oppdatert datakutt november 2023. Den røde kurven viser markedsført dose VR som gitt i studie 270-301, den grønne kurven viser markedsført dose VR som gitt i studie 270-201, og den blå kurven viser en lavere dose VR enn hva som er markedsført som gitt i studie 270-201 (kilde Annual Renewal Submission 2024)

Figuren under viser forløpsdata (Kaplan-Meier data) med tid til gjenopptak profylakse fra studie 270-301, etter en oppfølgingstid på minimum 3 år (156 uker). Når faktoraktiviteten var < 5 % var det ifølge studieprotokollen anbefalt at utprøver og medisinsk sponsor skulle diskutere om profylakse skulle gjenopptas. Utprøver skulle også varsle pasienten om at FVIII < 5 %, diskutere blødningsrisiko og eventuelt gjenopptak av profylakse med pasienten (kilde: CSR interim 1).



Figur 4. Kaplan-Meier data for tid til gjenopptak profylakse i studie 270-301 ITT populasjonen. N=134 behandlet med VR. DCO 15 november 2022, ved minimum 3 års oppfølging (kilde BioMarin)

Tabellen under viser andeler pasienter med FVIII < 5 % mellom år 1 og 4 etter behandling. Som man kan se er det en forsinkelse mellom tid til FVIII < 5 % og tid til gjenopptak med FVIII profylakse.

Tabell 8. Andel pasienter med FVIII < 5 IU/dl (CSA) og andel pasienter som har restartet profylakse med FVIII i studie 270-301, ITT populasjon N=134 behandlet med VR. Tall justert for pasienter som av ulike grunner ikke lengre informerer datasettet er også oppgitt. (kilder: BioMarins søknad, Annual Renewal Submission 2024 og (1))

	Andel pasienter med FVIII < 5 IU/dl (CSA)	Andel pasienter permanent restartet på FVIII eller emicizumab profylakse*	Kommentar
År 1 (uke 49-52)	11,9 % (16/134)	1,5 % (2/134)	134 pasienter ble fremdeles fulgt ved uke 49-52 og informerte resultater på dette tidspunktet.
År 2 (uke 104)	26,1 % (35/134) 26,5 % (35/132)	4,5 % (6/134) 4,5 % (6/132)	132 pasienter ble fremdeles fulgt ved uke 104 og informerte resultater på dette tidspunktet. 1 pasient lost to follow-up i uke 66. 1 pasient død ved selvmord i uke 95.

År 3 (uke 156)	35,1 % (47/134) 35,8 % (47/131)	11,9 % (16/134) 12,2 % (16/131)	131 pasienter ble fremdeles fulgt ved uke 156 og informerte resultater på dette tidspunktet. I tillegg til de 2 pasientene beskrevet over: 1 pasient lost to follow-up i uke 129. I tillegg til hva tabellen angir brukte en pasient profylakse midlertidig en periode på 6 uker ila år 3.
År 4 (uke 208)	40,9 % (54/134) 41,5 % (54/130)	17,9 % (24/134) 18,5 % (24/130)	130 pasienter ble fremdeles fulgt ved uke 156 og informerte resultater på dette tidspunktet. I tillegg til de 3 pasientene beskrevet over: 1 pasient død ved hodeskade i uke 183.

\*Andelen pasienter varierer noe i ulike kilder presentert for DMP. DMP har brukt informasjon fra innsendt dokumentasjon fra BioMarin ved eventuelt avvikende informasjon.

Etter 4 års oppfølging i studie 270-301 hadde 54/130 (41,5 %) pasienter en FVIII aktivitet <5 %. Av pasienter med en FVIII aktivitet < 5 % hadde 16/54 ikke hatt noen behandlede blødninger, 18/54 hadde hatt ≤1 behandlet årlig blødning (ABR), mens 20/54 hadde hatt >1 behandlet årlig blødning (ABR).

17 pasienter ble fremdeles fulgt ≥ 5 år etter at de hadde mottatt VR. Av disse hadde 13, altså majoriteten, fortsatt en FVIII aktivitet > 5 %, men disse dataene må tolkes med forsiktighet ettersom pasientantallet som informerer er lavt (kilde Annual Renewal Submission 2024).

### Årlige blødninger behandlet med FVIII

Gjennomsnittlig ABR for behandlede blødninger i ITT populasjonen i studie 270-301 var 0,93 i perioden fra pasientene avsluttet profylakse etter administrasjon av VR genterapi, og fram til 4-års analysen. Ved år fire var det 28/130 pasienter (21,5 %) som ikke hadde hatt noen blødninger. Merk at resultatene under viser N=131 for ITT populasjonen for perioden uke 157-208<sup>5</sup>, slik at informasjon om pasienter som er lost to follow-up eller er døde mangler, og at 24 pasienter som hadde restartet profylakse ved år fire også er inkludert i resultatene. Merk at tabellen under viser 4 års-resultatene viser resultater fram til uke 208 (år fire), selv om pasientene ved det siste datakuttet hadde vært fulgt i 4-5 år.

<sup>5</sup> Ved år 4 (uke 208) er N=130, mens i perioden uke 157-208 er N=131. Forskjellen skyldes at en pasient døde i uke 183.

Tabell 9. Gjennomsnittlig ABR (behandlede blødninger) over tid fra studie 270-301 (kilde Annual Renewal Submission 2024)

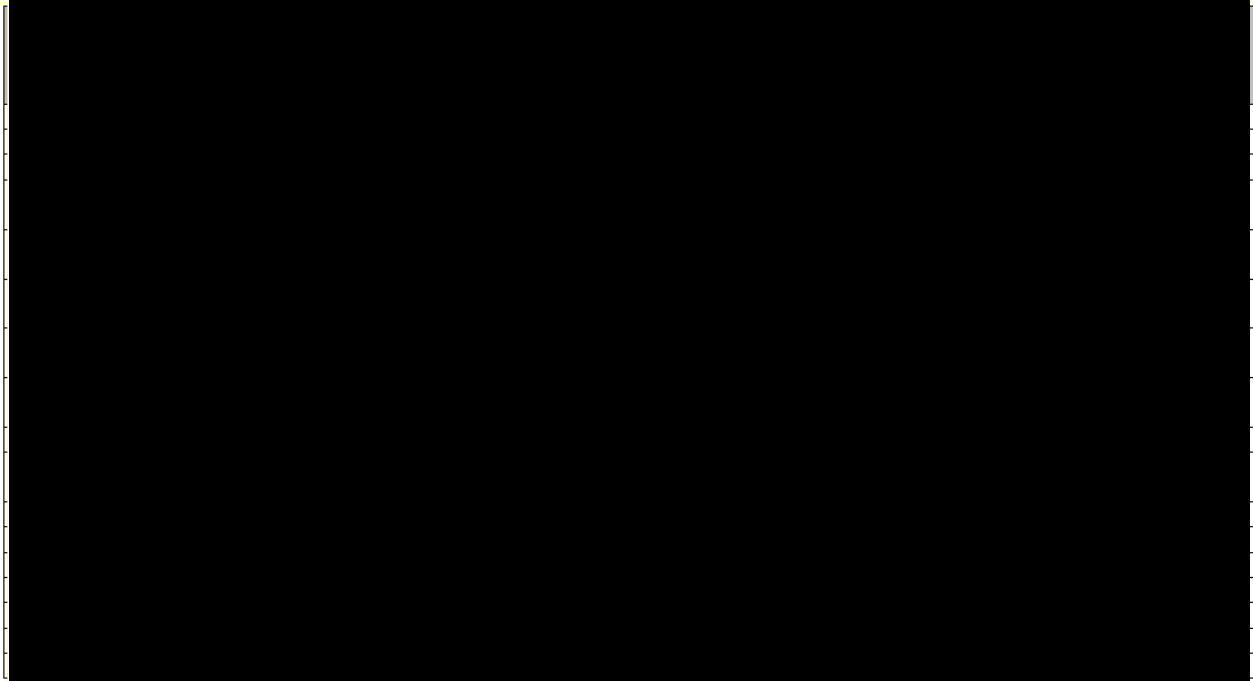
	Enrolled 5+ Years mITT (N=17)	Directly Enrolled (N=22)	Rollover (N=112)	mITT (N=132)	ITT (N=134)
<b>Baseline mean ABR</b>	<b>9.45</b>	<b>8.41</b>	<b>4.83</b>	<b>5.43</b>	<b>5.42</b>
<b>Post-FVIII Prophylaxis* to Week 52 (during Year 1)</b>					
n	17	22	112	132	134
Mean ABR	1.23	1.44	0.85	0.94	0.95
n (%) Participants with No Treated Bleeds	13 (76.5)	14 (63.6)	92 (82.1)	106 (80.3)	106 (79.1)
% Reduction from Baseline in Mean ABR	87.0	82.8	82.4	82.7	82.5
<b>Week 53-104 (during Year 2)</b>					
n	17	22	112	132	134
Mean ABR	0.46	0.71	0.70	0.67	0.71
n (%) Participants with No Treated Bleeds	13 (76.5)	16 (72.7)	94 (83.9)	109 (82.6)	110 (82.1)
% Reduction from Baseline in Mean ABR	95.2	91.6	85.4	87.6	87.0
<b>Week 105-156 (during Year 3)</b>					
n	16	21	110	129	131
Mean ABR	0.62	1.50	0.96	0.91	1.04
n (%) Participants with No Treated Bleeds	12 (75.0)	14 (66.7)	82 (74.5)	96 (74.4)	96 (73.3)
% Reduction from Baseline in Mean ABR	93.5	82.2	80.2	83.3	80.7
<b>Week 157-208 (during Year 4)</b>					
n	16	21	110	129	131
Mean ABR	0.75	2.34	0.90	0.91	1.13
n (%) Participants with No Treated Bleeds	10 (62.5)	11 (52.4)	81 (73.6)	92 (71.3)	92 (70.2)
% Reduction from Baseline in Mean ABR	92.0	72.2	81.3	83.3	79.1
<b>EEP (post-FVIII Prophylaxis to Last Visit for 4-Year Analysis)</b>					
n	17	22	112	132	134
Mean ABR	0.79	1.41	0.84	0.84	0.93
n (%) Participants with No Treated Bleeds	9 (52.9)	10 (45.5)	61 (54.5)	71 (53.8)	71 (53.0)
% Reduction from Baseline in Mean ABR	91.7	83.2	82.6	84.5	82.8

## Gjenopptak profylakse

Ved år fire hadde 24 av 130 pasienter (18,5 %) gjenopptatt profylaktisk behandling. De fleste pasientene som returnerte til profylakse i studie 270-301 startet på et regime som var identisk eller lignende det som de hadde brukt før inklusjon i studie 270-301; 12 pasienter startet på FVIII-profylakse, 6 pasienter startet først på FVIII-profylakse og gikk deretter over på emicizumab, og 6 pasienter startet på profylakse med emicizumab (Annual Renewal Submission 2024).

DMP har etterspurt informasjon om hvilket forbruk av profylakse disse 24 pasientene hadde ved siste tilgjengelige datakutt, men har mottatt informasjon om kun 17 pasienter, hvorav en pasient brukte profylakse forbigående over en periode på 6 uker, men så sluttet. DMP kjenner dermed ikke årsaken til at det er levert data for 17 og ikke 24 pasienter, ikke hvilket datakutt resultatene er fra, eller hvor lang oppfølgingstid disse pasientene hadde. Tabellen under må derfor tolkes med forsiktighet. Tabellen angir at den pasienten som startet sist på profylakse gjorde det i uke 232, noe som tilsvarer rundt 4,5 år.

Tabell 10. Beregnet årlig forbruk FVIII (IU/kg/år) profylakse hos 17 pasienter som gjenopptok profylaktisk behandling (RTP), studie 270-301 (kilde BioMarin)



Listing 16.2.6.2.1.1

\*Annualized FVIII Utilization (IU/kg/yr)

DE: Directly Enrolled in 270-301

7 av disse pasientene har kun mottatt FVIII profylakse, mens de resterende 10 har mottatt emicizumab eller FVIII etterfulgt av emicizumab. Noen av pasientene som kun har mottatt FVIII profylakse bruker en høyere dose profylakse etter gjenopptak sammenlignet med baseline, mens andre pasienter bruker en lavere dose etter gjenopptak.

For pasienter som har startet profylakse med emicizumab, er det oppgitt at disse behandles i henhold til gitte anbefalinger.

### Pasientrapporterte endepunkt

Ved baseline hadde ITT-pasientene en median score på 80,48 på Haemo-QoL-A verktøyet. Dette er et verktøy som måler helse relatert livskvalitet hos pasienter med hemofili. Total score kan være fra 0 til 100, og høyere score indikerer bedre helse relatert livskvalitet. Baselinescore er omtalt som høy av EMA (1). Fram til uke 52 og uke 104 økte Haemo-QoL-A totalscore med henholdsvis 6,34 og 6,92 poeng. Denne endringen ble opprettholdt fram til uke 156.

### DMPs vurdering

#### Effekt og klinisk relevans av VR i norsk klinisk praksis:

Pasienter behandlet med VR vil i norsk klinisk praksis få samme oppfølging som pasienter behandlet med fullskala profylakse. Effekten av VR ser ut til å avta med tiden, og profylakse vil gjenopptas basert på individuelle vurderinger hvor flere parametere inkludert faktoraktivitet <5 % og eventuelt blødningsmønster vektlegges. DMP vurderer at blødningskontroll etter behandling med VR, kombinert



med individuell oppfølging og vurderinger rundt når det er riktig å gjenoppta fullskala profylakse, vil være god i norsk klinisk praksis.

Ved år fire hadde 40,9 % av studiepasientene som mottok VR en FVIII aktivitet < 5 % og 17,9 % av pasientene hadde restartet på profylakse med FVIII eller emicizumab. Vurderinger rundt langtids effekt av VR utover studieperioden presenteres i kapittel 3.5.

Selv om effekten av behandling med VR ser ut til å avta med tiden vurderer DMP at effekten på unngåtte blødninger er klinisk signifikant i den perioden hvor pasientene ikke har behov for gjenopptak med profylakse. Gjennomsnittlig ABR for behandlede blødninger var 0,93 for ITT-populasjonen ved 4-års oppfølgings tid, og 21,5 % av pasientene hadde ikke hatt noen blødninger i det hele tatt ved dette datakuttet. Merk at informasjon om pasienter som er lost to follow-up mangler og at vi ikke vet status for disse. Innsendt dokumentasjon tyder på at overgang fra å «kun» bli behandlet med genterapi og over til gjenopptak på profylakse har vært vellykket og trygg i studie 270-301. DMP antar at man vil se en lignende blødningskontroll i overgangen fra avtagende effekt av genterapien og behovet for gjenopptak med profylakse i norsk klinisk praksis, ettersom norske medisinske fageksperter oppgir at de vil følge opp pasienter behandlet med genterapi med samme frekvens som per i dag hvor pasientene som mottar FVIII profylakse er meget godt kontrollert på denne behandlingen. DMP antar basert på dette at pasienter som har risiko for blødninger grunnet avtagende FVIII aktivitet vil bli fanget opp i tide i norsk klinisk praksis og at gjenopptak på profylakse blir vurdert individuelt.

#### Livskvalitet:

Livskvalitet ved baseline er i studie 270-301 omtalt som høy, og øker noe i løpet av studien. Disse resultatene må vurderes i lys av at pasientene i studie 270-301 hadde flere blødninger ved baseline enn hva som er representativt for norske pasienter slik at den relative effekten av behandling med genterapi ble større i studien, jfr kapittel 3.3. Ettersom livskvalitet for norske pasienter med hemofili også er beskrevet som god, i tillegg til at norske pasienter på individuelt tilpasset profylakse opplever få eller ingen blødninger av helsemessig konsekvens som kan gi tap av helse relatert livskvalitet, mener DMP at det ikke er grunn til å tro at helse relatert livskvalitet på gruppenivå vil endre seg i norsk klinisk praksis dersom genterapi ved hemofili innføres. For den enkelte pasient kan behandling med genterapi og perioden hvor man unngår jevnlig injeksjoner med FVIII ha en verdi, men nytten av dette må veies opp mot eventuelle bivirkninger og forsiktighetsregler som må tas hensyn til i perioden etter administrasjon av VR. Dette beskrives ytterligere i kapittel 3.4.2.

#### Forbruk av FVIII og/eller emicizumab:

Det foreligger foreløpig begrenset med data på hvilket forbruk av FVIII eller emicizumab pasienter som restarter profylakse vil ha. BioMarin har levert dokumentasjon på FVIII forbruk for 17 av 24 pasienter som returnerte til profylakse i studie 270-301, og har ikke forklart hvorfor data for de resterende 7 pasientene mangler. DMP mener basert på dette at det er usikkert å bruke de dataene som BioMarin har levert inn, og vektlegger isteden antagelser fra norske medisinske fageksperter. De medisinske fageksperter oppgir at ved gjenoppstart av profylaktisk behandling i norsk klinisk praksis kan man anta at pasientene vil starte på den samme dosen som de brukte før de mottok genterapien, samt at man også kan anta at man vil starte direkte på denne dosen heller enn å øke dosen over tid. For praktiske formål vil det si en dose på gjennomsnittlig 4000-4500 IU/kg/år.

De medisinske fageksperter utdyper at dersom man gjenopptar profylaktisk behandling ved en faktoraktivitet rundt 3-5 % hos pasienter som uten behandling har en faktoraktivitet på 1-2 %, så har genterapien riktignok en «restfunksjon», men ettersom man med dagens behandlingspraksis behandler

med hensikt å forebygge blødninger/ha sykdomskontroll ønsker man en faktoraktivitet som ligger høyere enn 3-5 % når man først gjenopptar profylaksen. Man kan derfor anta at pasienten starter direkte på den samme faktor-doseringen som ble brukt før de mottok genterapi. Videre utdyper fagekspertene at emicizumab kun er aktuelt dersom man har antistoffer mot (rekombinant) faktor VIII, slik at det ikke er noen grunn til å anta at noen pasienter skal starte profylakse med dette legemiddelet.

#### Variasjon i faktoraktivitet:

Det er usikkert hvorfor det er så stor variasjon i FVIII aktivitet mellom pasienter etter administrasjon av VR. Roctavian har en betinget markedsføringstillatelse og BioMarin leverer årlig inn oppfølgingsdata fra bl.a. studie 270-301 til EMA. Det er ikke identifisert eventuelle prediktive faktorer for ingen eller lav respons av VR etter analyser av ulike baseline pasientkarakteristika. BioMarin oppgir at det foreløpig ikke er identifisert noen meningsfulle trender. EPAR og preparatomtalen for Roctavian diskuterer også dette, uten at man har kunnet konkludere (1).

Medisinske fagekspertene har beskrevet hvilke pasienter som det kan være aktuelt å tilby VR. DMP mener at det per i dag ikke er mulig å identifisere en eventuell subgruppe innenfor denne hvor man kan forvente bedre effekt.

#### Supplerende analyser:

DMP har mottatt Kaplan-Meier data for tid til gjenopptak profylakse etter en oppfølgingstid på minimum 3 år. BioMarin har presentert effektresultater for faktoraktivitet som gjennomsnitt- og medianverdier ved ulike tidspunkt. DMP mener at Kaplan-Meier data for tid til FVIII aktivitet <5 % (ved en eller flere målinger), i dette tilfellet hadde vært nødvendig for å bedre kunne vurdere effekten av VR over tid. Faktoraktivitet <5 % er et relevant mål supplerende til forløpsdata for tid til gjenopptak profylakse, dette er en av flere parametere som vil vurderes i klinisk praksis ved gjenopptak. Ettersom det var store variasjoner i aktivitet mellom studiepasientene i studie 270-301, kan enkeltpasienter med høy aktivitet trekke opp gjennomsnittsverdiene, og gjennomsnittsverdier for aktivitet vil dermed ikke gi et fullgodt bilde på faktoraktivitetsreduksjon. En fordel med Kaplan-Meier data er at sensurering tar høyde for pasienter som ikke lengre har en risiko for hendelse (for eksempel pasienter som allerede har startet på kontinuerlig profylakse eller som av ulike grunner ikke lengre kan gi ny informasjon til studien). Kaplan-Meier analyser håndterer også pasienter med ulik oppfølgingstid, slik at den fulle informasjonen fra pasienter som er fulgt lengre enn minimum oppfølgingstid inkluderes.

DMP etterspurte Kaplan-Meier data for tid til FVIII aktivitet <5 %. Selv om BioMarin tidligere har produsert denne typen resultater svarer de nå at disse kurvene er vanskelig å oppdatere, og BioMarin har i forståelse med DMP i stedet levert «patient level data» som viser FVIII aktivitet ved jevnlig tidspunkt per pasient på tabellform. Dersom det hadde framkommet av disse dataene hvorvidt pasientene hadde mottatt eksogen FVIII midlertidig, eller hvorvidt pasientene hadde gjenopptatt kontinuerlig profylakse, hadde det vært mulig å presentere Kaplan-Meier kurver for tid til FVIII aktivitet <5 %. Dette er imidlertid ikke oppgitt, og DMP mangler fremdeles informasjon som trengs for å informere totalbildet.

#### **DMPs vurdering av studie 270-301 oppsummert**

DMP vurderer at effekten av behandling med VR ser ut til å avta med tiden slik at gjenopptak med profylakse blir aktuelt før eller senere. Ved år fire etter behandling med VR hadde 40,9 % av studiepasientene en FVIII aktivitet <5 % og 17,9 % av pasientene hadde restartet på profylakse med FVIII eller emicizumab. Gjennomsnittlig ABR for behandlede blødninger var 0,93 for ITT-populasjonen ved 4-års

oppfølgingstid. DMP vurderer at effekten av VR på unngåtte blødninger er klinisk signifikant i den perioden hvor pasientene ikke har behov for gjenopptak med profylakse.

Livskvalitet for norske hemofilipasienter er beskrevet som god og pasientene på individuelt tilpasset profylakse opplever få eller ingen blødninger av helsemessig konsekvens som kan gi tap av helserelatert livskvalitet. DMP vurderer at det ikke er grunn til å tro at helserelatert livskvalitet på gruppenivå vil endre seg i norsk klinisk praksis dersom genterapi innføres. For den enkelte pasient kan behandling med genterapi i perioden hvor man unngår jevnlig injeksjoner med FVIII ha en verdi, men nytten av dette må veies opp mot eventuelle bivirkninger og forsiktighetsregler som må tas hensyn til i perioden etter administrasjon av VR.

Ved gjenopptak profylakse legger DMP til grunn at pasientene starter på årtdose på 4000 – 4500 IU/kg/år, og at samtlige pasienter starter på profylaktisk FVIII behandling og at ingen starter på emicizumab.

### 3.4.1.2 Studie 270-201

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Studie 270-201 inkluderte 7 pasienter på markedsført dose ( $6 \times 10^{13}$  vg/kg) VR. Studien inkluderte også 8 andre pasienter på lavere dose VR enn hva som senere fikk markedsføringstillatelse. Ved siste datakutt (mai 2023) var pasientene fulgt i 7 år. Det er ikke planlagt flere datakutt for denne studien.

7/7 pasienter (100 %) i 270-201 studien hadde en FVIII aktivitet  $\geq 5$  % i uke 49-52, dette inkluderte 6/7 pasienter (86 %) med en aktivitet  $>40$  % (1).

Innen siste studiebesøk i år 7 hadde 2/7 pasienter på markedsført dose startet på profylakse med FVIII eller emicizumab. 3/5 pasienter som ikke hadde gjenopptatt profylakse ved år 7 hadde en FVIII aktivitet  $\geq 5$  %.

Gjennomsnittlig ABR for behandlede blødninger var 0,75 blant disse pasientene ved studieslutt.

#### DMPs vurdering

Samtlige pasienter i 270-201 studien hadde en FVIII aktivitet  $\geq 5$  % i uke 49-52, mens tilsvarende var 88 % i studie 270-301 (1). Det er få pasienter i studie 270-201, kun 7 pasienter fikk markedsført dose, og forskjeller i studieresultatene kan skyldes tilfeldige variasjoner. EMA diskuterte i EPAR hvorvidt forskjellene kanskje kan ha noe med at andelen pasienter som fikk tidlig kortikosteroid behandling (heller enn reaktiv behandling) var høyere i 270-201 studien, men vurderte som tidligere nevnt at man trenger mer informasjon om hva som er det beste kortikosteroidregimet (1).

Resultatene viser at noen pasienter behandlet med VR kan ha god effekt opptil 7 år etter behandling, men at faktoraktiviteten var  $<5$  % for majoriteten av pasientene (4/7).

### 3.4.1.3 Studie 270-303

Som en del av forpliktelsene overfor EMA skal BioMarin levere data fra studie 270-303 (pasienter som får et profylaktisk kortikosteroidregime). 22 pasienter er inkludert i denne studien (inkluderingen er fullført) og under oppfølging. Det profylaktiske kortikosteroidregimet i denne studien startet samme dag som VR ble administrert (dag 1) og fortsatte i 19 uker. BioMarin har på forespørsel levert resultater fra denne studien. Resultatene viser at pasienter som mottok et forebyggende kortikosteroidregime hadde en lavere gjennomsnittlig FVIII aktivitet etter en oppfølgingstid på minimum 1 år, sammenlignet med pasientene i studie 270-301 (11). Gjeldende preparatomtale for Roctavian anbefaler kortikosteroidbehandling ved ALAT-forhøyninger, og ikke forebyggende. Studie 270-303 førte ikke til noen endringer i anbefalingene preparatomtalen gir om behandling med kortikosteroider.

## 3.4.2 Uønskede medisinske hendelser

### Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste bivirkningene hos pasienter fra studieprogrammet som er omfattet av den markedsførte indikasjonen var forhøyede leververdier; ALAT (86,5 %) og ASAT (35,5 %), hodepine (39 %), kvalme (36,9 %) og artralgi (31,2 %) (1).

Selv om behandling med VR har hatt betinget markedsføringstillatelse i Europa siden 2020, foreligger det lite sikkerhetsdata fra kommersiell bruk (2 pasienter oppgis å ha mottatt kommersiell Roctavian i Annual Renewal Submission 2024), og data fra studie 270-301 gir foreløpig derfor mest informasjon.

Per seneste datakutt 15 november 2023 var følgende rapportert fra studie 270-301:

Tabell 11. Aggregerte TEAE fra studie 270-301, ITT populasjonen per 15 november 2023 (kilde Annual Renewal Submission 2024)

n (%)	ITT (N=134) 567.5 patient-years exposure		
	Incidence	Events	Rate (person-yr)
Any AEs	134 (100)	3332	5.9
Any Grade $\geq$ 3 AEs	54 (40.3)	112	0.2
Any SAEs	37 (27.6)	75	0.1
Any AEs assessed by Investigator as Related	123 (91.8)	590	1.0
Any SAEs assessed by Investigator as Related	5 (3.7)	6	0.0
Any AEs Leading to Study Discontinuation	0	0	0
Any AEs Leading to Dose Interruption During Infusion	4 (3.0)	4	0.0
Any AEs assessed as Related to Immunosuppressants	83 (61.9)	427	0.8
Participants who died	2 (1.5)	1	0.0

Tabell 12. Adverse Events of Special Interest fra studie 270-301, ITT populasjonen per 15 november 2023 (kilde Annual Renewal Submission 2024)

n (%)	ITT (N=134) 567.5 patient-years exposure		
	Incidence	Events	Rate (person-yr)
ALT elevation	121 (90.3)	502	0.9
AEs of Liver Dysfunction <sup>a</sup>	121 (90.3)	653	1.2
Potential Hy's Law case	0	0	0
Infusion-associated events <sup>b</sup>	50 (37.3)	88	0.2
Infusion-related reactions <sup>b</sup>	12 (9.0)	17	0.0
Systemic hypersensitivity	7 (5.2)	7	0.0
Anaphylactic or anaphylactoid reactions	3 (2.2)	5	0.0
Thromboembolic events	0	0	0
Development of anti-FVIII neutralizing antibodies	0	0	0
Malignancy (excluding skin cancer)	1 (0.7)	1	0.0

### Hepatiske reaksjoner

Etter administrasjon av VR fikk flertallet av pasientene (82 %) hepatiske reaksjoner indikert av en økning i ALAT. Noen av disse reaksjonene opptrådte samtidig med redusert uttrykk av faktor VIII-transgenproteinet. Mekanismen til disse reaksjonene er ennå ikke fastslått.

I studie 270-301 kunne behandling med kortikosteroider vurderes etter administrasjon av VR dersom leververdiene ble høyere enn normalområdet (ALAT > ULN) eller dersom de ble 50 % høyere enn ved baseline (ALAT 1,5 x BL). I praksis ble det gitt kortikosteroider ved ALAT  $\geq$  1,5 x ULN eller dersom ALAT både var høyere enn ULN og samtidig 2 ganger høyere enn pasientens egne baselineverdier. Senere i studien ble protokollen endret slik at behandling med kortikosteroider kunne startes ved lavere terskelverdier (1). I studien mottok 14/22 (63,6 %) direkte innrullerte og 92/112 (82,1 %) roll-over pasienter kortikosteroider. Gjennomsnittlig behandlingstid med kortikosteroider i studien var 242,9 (SD 113,3) og 179 (SD 122,9) dager blant henholdsvis roll-over populasjonen og direkte innrullerte pasienter. Gjennomsnittlig totaldose med kortikosteroider var 9279 (SD 6605) mg og 4659 (SD 2439) mg respektivt (1). Forskjellene kan delvis tilskrives at de direkte innrullerte pasientene ble inkludert først i studie 270-301 og at protokollen på det tidspunktet hadde andre anbefalinger enn senere.

Ifølge preparatomtalen for Roctavian skal ALAT og faktor VIII-aktivitetsnivået overvåkes etter administrasjon av VR, og behandling med kortikosteroider skal igangsettes etter behov som svar på ALAT-forhøyninger for å kontrollere den hepatiske reaksjonen og hindre eller mildne en potensiell reduksjon av transgenuttrykk (2). Hvis en pasients ALAT stiger over 1,5 x baseline eller over ULN, anbefales det å vurdere alternative årsaker til ALAT-forhøyningen. Hvis det ikke er en alternativ årsak til ALAT-forhøyningen, skal behandling med kortikosteroid straks startes med en daglig dose på 60 mg prednison (eller tilsvarende dose av annet glukokortikoid) i 2 uker. Den daglige kortikosteroiddosen kan deretter gradvis nedtrappes trinnvis i henhold til beskrivelse i preparatomtalen. Pasienter med baseline ALAT-nivå mellom > ULN til 1,25 x ULN skal starte regimet med kortikosteroid som beskrevet i preparatomtalen hvis ALAT øker over 1,5 x baseline.

### *Risiko for trombotiske hendelser*

Enkelte pasienter har fått forhøyning av faktor VIII-aktiviteten til høyere nivå enn normalområdet etter behandling med VR. Før og etter administrasjon av VR skal pasientene evalueres for risikofaktorer for trombose og generelle kardiovaskulære risikofaktorer (2).

Ingen pasienter har i studiesammenheng opplevd tromboser. 38/134 pasienter (28 %) i studie 270-301 og 4/7 pasienter (57 %) i studie 270-201 hadde en forbigående økning i FVIII aktivitet over normalområdet. Risikoen for tromboemboliske hendelser er særlig høy dersom FVIII aktiviteten er > 150 %. I studie 270-301 hadde 7/134 (5,2 %) av pasientene en FVIII aktivitet > 150 % ved uke 49-52, mens 15/134 pasienter (11,2 %) hadde en FVIII aktivitet > 250 % ved en eller flere målinger (1).

Ettersom få pasienter har fått behandling med kommersiell Roctavian har man i dag ikke mer informasjon om hva tromboserisikoen er i klinisk praksis enn da studiepasientene fikk behandling med VR.

### *Risiko for malignitet som følge av vektorintegrasjon*

Analysen av integreringssted ble utført på leverprøver fra 5 pasienter behandlet med VR i kliniske studier (2). Prøver ble samlet ca. 0,5–4,1 år etter dose. Vektorintegrasjon i humant genomisk DNA ble observert i alle prøver. VR kan også settes inn i DNA fra andre menneskekroppsceller. Den kliniske relevansen av individuelle integrasjonshendelser er ikke kjent til dags dato, men det erkjennes at individuelle integrasjonshendelser kan bidra til en risiko for malignitet.

I studie 270-301 fikk en pasient kreft, men dette tilfellet er ikke tilskrevet behandling med VR.

### *Alkohol*

Virkingen av alkoholforbruk på størrelsen og varigheten av den terapeutiske effekten av VR er ikke kjent. I kliniske studier er noen ALAT-forhøyninger tilskrevet alkoholforbruk. Ifølge preparatomtalen anbefales det at pasientene avstår fra alkoholforbruk i minst ett år etter administrasjon av dette legemidlet, og deretter begrenser alkoholbruken (2).

### *Gjentatt behandling og virkning på andre AAV-medierte terapier*

Det er foreløpig ikke kjent om eller under hvilke forhold behandling med VR kan gjentas, og i hvilken grad kryssreagerende antistoffer kan interagere med kapsidene til AAV-vektorer som brukes av andre genterapier, og eventuelt påvirke effekten av dem (2).

## **DMPs vurdering**

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

Fordelen med å unngå ukjentlig tilførsel av FVIII må av den individuelle pasienten veies opp mot nødvendige endringer i livsstil, slik som å avstå fra alkohol, og mulig tromboserisiko og kreftrisiko. Flertallet av pasientene vil også oppleve hepatiske reaksjoner, og mange vil trenge behandling med kortikosteroider for å kontrollere den hepatiske reaksjonen og hindre eller mildne en potensiell reduksjon av transgenuttrykk. Nyttan av behandling med VR må derfor også veies opp mot eventuelle bivirkninger som behandling med kortikosteroider kan medføre. Det er heller ikke alle pasienter som får respons på VR, og årsakene til dette er ikke fastslått. Det er derfor mulig at noen pasienter ikke får nytte av VR, men likevel utsettes for langtidsrisikoer.

I studie 270-301 mottok ikke samtlige pasienter med forhøyede leververdier det kortikosteroidregimet som nå er anbefalt og beskrevet som adekvat i preparatomtalen til Roctavian (1, 2). Det er imidlertid uklart om og eventuelt i hvilken grad det vil ha betydning dersom norske pasienter mottar en annen behandling av forhøyede leververdier enn hva studiepasientene gjorde.

#### **DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser**

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

Preparatomtalen anbefaler et annet kortikosteroidregime ved forhøyede leververdier enn det som ble brukt i studie 270-301, og det er uklart om og eventuelt i hvilken grad det vil ha betydning dersom norske pasienter mottar en bedre behandling av forhøyede leververdier enn hva studiepasientene gjorde.

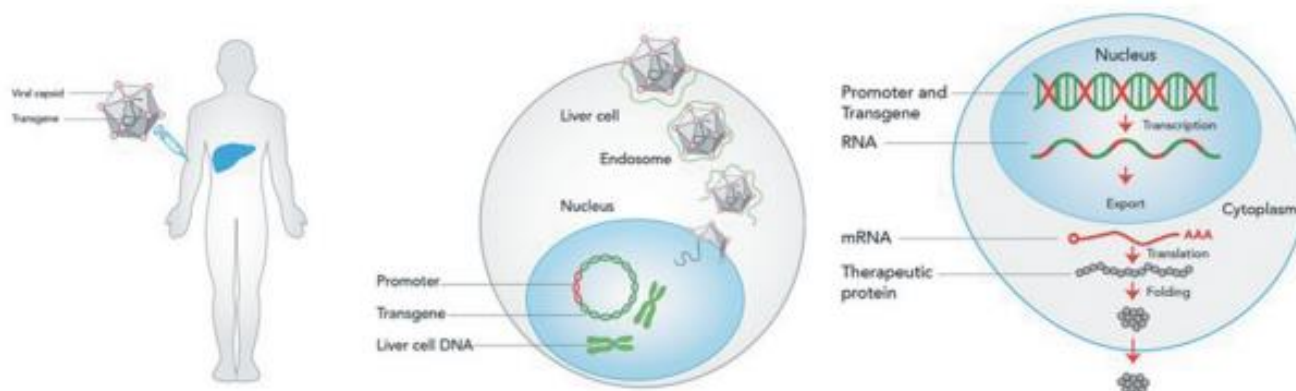
## **3.5 Effektvarighet genterapi og gjenopptak profylaktisk faktorerstatning**

### **3.5.1 Virkningsmekanisme valoktogenroksparovvek**

VR er et genterapilegemiddel bestående av genmateriale, en variant av et rekombinant humant FVIII-gen inkludert en leverspesifikk promoter, i en virusvektor. Vektoren er en endret versjon av et AAV-5 (virus). Etter infusjon av genterapien går den inn i flere av kroppens celler. Det rekombinante genet (hFVIII-SQ) koder for produksjon av FVIII-proteiner, og den leverspesifikke promoteren gjør at produksjonen begrenses til leverceller (hepatocytter) (1).

Selve genet som koder for koagulasjonsfaktor VIII er trunkert, det vil si forkortet. Generelt vil et trunkert gen teoretisk kode for forkortede proteiner (koagulasjonsfaktor VIII i dette tilfellet), noe som kan påvirke effekten eller aktiviteten av FVIII. Genet som koder for naturlig FVIII er relativt stort, og VR er forkortet av praktiske grunner for at genet skal få plass i virusvektoren (1).

Det rekombinante FVIII-genet inkorporeres hovedsakelig ikke i hepatocyttenes genom, men legger seg som et episom på siden av dette, og vil derfor ikke dobles ved celledeling. Det antas at så lenge det er en viss mengde episom i hepatocytterne, så vil det produseres nok FVIII (1).



Figur 5. Virkemekanisme for VR (12)

Man vet enda ikke hvor lenge behandlingen med denne genterapien vil virke, dvs man vet ikke hvor lenge det vil være en høy nok konsentrasjon av det rekombinante FVIII-genet i hepatocytterne slik at leveren selv produserer tilstrekkelige mengder av FVIII. Etter hvert som hepatocytterne deler seg og leveren fornyer seg, vil konsentrasjonen av genmaterialet kunne vannes ut. Man kan heller ikke utelukke at episomet med genmaterialet degraderes av ulike prosesser i cellen. Når konsentrasjonen av FVIII produsert i pasientens egen lever igjen faller under et visst nivå, vil pasienten måtte få tilført FVIII produsert utenfor egen kropp ved jevnlig injeksjoner (eller annen tilsvarende behandling).

### 3.5.2 Hepatocytter og produksjon av blodfaktorer

Virkemekanismen til VR må knyttes sammen med kunnskaper om leverbiologi ved vurdering av om noen pasienter kan ha en relativt langvarig effekt av genterapien, dvs om det hos noen pasienter kan ta flere år før det er nødvendig å gjenoppta profylaktisk FVIII-behandling.

Genterapier ved hemofili A, inkludert VR, ser ut til å virke kortere enn genterapier ved hemofili B, og ifølge medisinske fageksperter skyldes nok dette først og fremst at hepatocytterne ikke har produksjon av faktor VIII som sin normale oppgave. Det er først og fremst sinusonidale endotelceller som naturlig produserer faktor VIII i leveren, og ikke hepatocytterne, hvor VR leveres, og dette påvirker antagelig effekten. I tillegg kan det ha noe betydning at VR inneholder et trunkert gen, men man er usikker på i hvilken grad dette kan være viktig.

Utover dette vurderer DMP at det foreligger et biologisk rasjonale som kan forklare at det rent teoretisk er mulig at noen pasienter med hemofili A kan få en relativt lengre effektvarighet av VR enn flertallet av pasientene. Dette fordi noen hepatocytter har en lengre turnover tid, samtidig som man ikke vet om den hastighetsbegrensende faktoren for FVIII-produksjon er hvor mange celler som har minimum et episom, eller hvor mange episomer som er til stede akkumulert. Dersom det er tilstrekkelig at hver celle har minimum et episom, så vil effekten kunne vare lengre enn hepatocytturnover hos enkelte pasienter.

#### Leverens fornyelse

Hvor lenge genterapi levert til hepatocytter har effekt, avhenger bl.a. av raten for leverens fornyelse. Det er ikke entydig hvor lenge man kan si at turnover for leveren er, man sier at det tar gjennomsnittlig <3 år



før organet er fornyet, men dette er en forenkling ettersom leveren består av flere typer celler, som har ulike turnover tider. Historisk sett stammer mye av kunnskapen man har om hepatocytturnover fra dyremodeller. Generelt er det estimert at hepatocytter hos mus blir 200-400 dager gamle. For mennesker har imidlertid dette tidligere vært vanskelig å estimere pga. metodiske begrensninger (13).

I dag vet man at fornyelsen av hepatocytterne hos mennesker i stor grad er korrelert med ploiditynivå, det vil si hvor mange kromosomsett cellene har. I leveren har diploide hepatocytter med 2 kromosomsett en relativt høy turnover, sammenlignet med polyploide hepatocytter med tre eller flere sett med kromosomer. På bakgrunn av resultater fra en nyere, retrospektiv studie på humane hepatocytter hvor det er brukt retrospektiv <sup>14</sup>C datering av hepatocytter (Heinke et al, 2022) (13), har man estimert ved matematiske beregningsmodeller at diploide hepatocytter har en gjennomsnittlig alder på 0,7 år, mens hepatocytter med fire kromosomsett har en gjennomsnittlig alder på 4,4 år. Basert på dette er det estimert at 95 % av alle diploide celler er byttet ut i løpet av et år, mens opptil 12 % av alle polyploide celler vil være til stede lengre enn 10 år. Ca 60-70 % av humane hepatocytter forblir diploide gjennom en persons liv. Fremdeles er det mye man ikke vet om hepatocytturnover, men det ser altså ut til at humane hepatocytter har en heterogenitet hvor ploiditynivå er korrelert med levetid (13).

### **Episomkonsentrasjon**

Man vet ikke hvor mange episomer som transduserer hver hepatocytturnover ved administrering av VR, fordelingen kan teoretisk sett være at noen celler ikke tar opp noen episomer og at andre celler tar opp flere.

DMP kjenner ikke til om det finnes data som viser hvorvidt det er kjent om alle episomene leses av samtidig dersom flere episomer er til stede samtidig, og man vet derfor ikke hva som er hastighetsbegrensende i forhold til produksjonen av faktor VIII; er det hastighetsbegrensende hvor mange celler som har minimum et episom, eller er det hastighetsbegrensende hvor mange episomer som er til stede akkumulert.

### **Trunkert genmateriale**

VR er et genterapilegemiddel hvor vektor DNAet leveres som en trunkert (forkortet) form. Den trunkerte formen går over til et transgen av full lengde over tid, farmakokinetiske undersøkelser viser at mellom 28 og 52 uker etter administrasjon var majoriteten av vektor DNA funnet i blod av full lengde (CSR interim 1 og (1)).

Norske medisinske fageksperter mener at det nok kan ha noe betydning at genet som koder for faktor VIII er trunkert, men de er usikre på hvor viktig dette er.

### **Tre-fasisk mønster for gjennomsnittlig faktoraktivitet**

Som beskrevet i kapittel 3.4.1.1, så kan man se et tre-fasisk mønster for gjennomsnittlig faktoraktivitet etter administrering av VR genterapi. Dette tre-fasiske mønsteret kan kanskje forklares utfra at det tar noe tid (ca fem uker) før hepatocytterne har fått opp produksjonen og produserer tilstrekkelig med FVIII, at det er et trunkert genmateriale som leveres og som det tar noe tid før går over til full lengde, samt at diploide og polyploide hepatocytter har ulik levetid. I tillegg til dette vet vi ikke hvilken rolle episomkonsentrasjonen spiller. At den gjennomsnittlige faktoraktiviteten har et tre-fasisk mønster betyr ikke at forløpsdata for tid til faktoraktivitet <5 % nødvendigvis følger samme mønster.

### 3.5.3 Tid til gjenopptak profylakse

I klinisk praksis vil tid til gjenopptak profylakse avhenge av flere forhold. Faktoraktivitet er viktig, og ifølge medisinske fagekspert er dette noe som vil vurderes individuelt når konsentrasjonen avtar til et sted mellom 3 % og 5 %. Man vil imidlertid gjøre en helhetlig individuell vurdering hvor man også ser på pasientens blødningsmønster. Dersom pasienten har to blødninger i løpet av et halvår vil man si at pasientene er suboptimalt behandlet og intensivere profylaktisk behandling, men det er også av betydning om blødningene var spontane eller traumatiske, om det var leddblødninger og om de eventuelt var i samme ledd. Medisinske fagekspert oppgir at det er vanskelig å komme med absolutte kriterier for når man vil gjenoppta profylaktisk behandling, og dette er også noe som er naturlig å diskutere med pasienten selv.

Som beskrevet i kapittel 3.4.1.1 så var det ifølge studieprotokollen for studie 270-301 anbefalt at utprøver og medisinsk sponsor skulle diskutere FVIII aktivitetsnivå og betraktninger rundt om profylakse skulle gjenopptas dersom faktoraktiviteten  $< 5\%$ . Utprøver skulle også varsle pasienten om at FVIII  $< 5\%$ , diskutere blødningsrisiko og eventuelt gjenopptak av profylakse med pasienten (kilde: CSR interim 1).

Ifølge medisinske eksperter som DMP selv har konsultert, er det usikkert å skulle mene noe om hvor lenge VR har effekt, dvs. hvor lang tid det tar før pasientene må starte på profylaktisk behandling igjen, ettersom effekten av VR framstår som uforutsigbar. Man har ved andre studier på genterapier til hemofili A, med lignende virkemekanismer som VR, også sett at effekten ikke har vært fullt så god som man hadde håpet på. Det er individuelle forskjeller i faktoraktivitet etter behandling med VR som man ikke vet hva skyldes, og basert på data fra studiene er det foreløpig ikke mulig å predikere hvilke pasienter som vil respondere godt eller ikke. Basert på foreliggende data mener medisinske fagekspert at det er grunn til å anta at VR gjennomsnittlig vil virke i 3-5 år, og at det ikke er grunn til å anta en effektvarighet (tid til gjenopptak profylakse) som er lengre enn gjennomsnittlig 5 år basert på de dataene som per i dag foreligger.

BioMarin skriver i innsendt dokumentasjon at de har hatt ad-bord med kliniske eksperter som de selv har valgt ut og kontaktet. BioMarin oppgir i sin søknad at disse klinikerne har fått sett KM kurver over tid til gjenopptak profylakse fra studie 270-301 (figur 4), med framskriving av effektvarighet med ulike parametriske kurver. Basert på dette vurderte disse klinikerne at [redacted] kurven var mest plausibel. Dette kurvevalget medfører at estimert median og gjennomsnittlig tid til gjenopptak av profylakse blir [redacted] år. BioMarin har også valgt [redacted] kurven i innsendt helseøkonomisk modell basert på at denne hadde den beste statistiske og visuelle pasformen til KM-dataene. Valg av [redacted] kurven for framskriving medfører at hastigheten for å gjenoppta profylakse, vil øke med tiden, slik BioMarin også skriver i innsendt dokumentasjon.

Den helseøkonomiske modellen til BioMarin mer enn dobler klinikernes estimerer på effektvarighet, og BioMarin selv modellerer en varighet på 13 år. BioMarin mener at man ikke kun kan basere seg på observert tid til gjenopptak profylakse, når man skal predikere/modellere tid til gjenopptak profylakse fram i tid, og har derfor modellert to tilleggskriterier for start; to blødninger ila et halvt år og faktoraktivitet  $< 5\%$ .

DMP har spurt BioMarin om de har tanker rundt om det kan finnes et biologisk rasjonale som kan støtte deres foreslåtte estimat for effektvarighet, altså en modellert effektvarighet på 13 år. BioMarin oppgir at det er mange ting som er usikkert når det gjelder opptak av det genetiske materialet og uttrykket i hepatocytene, og viser til at det er stor heterogenitet i FVIII aktivitet på individnivå og mellom individer.

BioMarin mener ekstrapolering av data fra studie 270-301 som gjort i modellen, støttet av det tre-fasiske mønsteret for gjennomsnittlig FVIII aktivitet, samt støttedata fra studie 270-201 og langtidsdata for genterapi for hemofili B er velegnet til predikering av langtidseffekt av VR.

### 3.5.4 DMPs vurdering

DMP mener at tid til gjenopptak kontinuerlig profylakse er et egnet mål på effektvarighet av VR.

I studie 270-301 hadde 40,9 % av studiepasientene en FVIII aktivitet <5 % og 17,9 % av pasientene hadde restartet på profylakse med FVIII eller emicizumab fire år etter administrasjon av VR.

I studie 270-201 hadde 5 av 7 pasienter enda ikke startet på fullskala profylakse sju år etter administrasjon av VR, og 3 pasienter hadde en FVIII aktivitet  $\geq 5$  % i år sju. Resultatene i studie 270-201 ser ut til å være bedre enn i studie 270-301, men kan skyldes tilfeldige variasjoner grunnet det begrensede pasientantallet i studie 270-201. Som diskutert i kapittel 3.4.1.2 er det usikkert hva som er optimal kortikosteroidbehandling, og forskjellene i studieresultater kan kanskje også være knyttet til dette. Resultatene fra studie 270-201 demonstrerer likefult at det er mulig å oppnå en effektvarighet som varer lengre enn 7 år for flere av pasientene. Rent teoretisk kan en mulig langtidseffekt støttes av at noen hepatocytter har en relativt lengre turnover tid, samtidig som man ikke vet hvor mange episomer hver hepatocytt trenger for å kunne produsere tilstrekkelig med FVIII.

BioMarin modellerer og argumenterer i sin hovedanalyse for en gjennomsnittlig effektvarighet av VR på 13 år, mens kliniske eksperter som har deltatt på ad-board i regi av BioMarin har indirekte oppgitt at en gjennomsnittlig og median tid til gjenopptak profylakse på rundt 10 år er rimelig å anta. Medisinske fageksperter som DMP har konsultert estimerer at gjennomsnittlig effektvarighet trolig vil være maksimalt om lag fem år.

BioMarin framhever at det er vist et tre-fasisk mønster for gjennomsnittsverdier for FVIII aktivitet over tid, med en lang periode eller «hale» der gjennomsnittlig aktivitet flater ut. DMP mener det er plausibelt at enkelte pasienter kan ha en tid til gjenopptak profylakse som er relativt lengre enn hva man ser for gruppen som helhet. DMP er imidlertid usikker på om mønsteret eller trenden for tid til gjenopptak profylakse vil ha samme tre-fasiske mønster.

DMP mener at BioMarins framskrivning av tid til gjenopptak profylakse, hvor den helseøkonomiske modellen til BioMarin mer enn dobler klinikerens estimater på effektvarighet, ikke fremstår som plausibel per i dag.

Det er usikkert hvorfor det er så stor variasjon i FVIII aktivitet mellom pasienter etter administrasjon av VR. Roctavian har en betinget markedsføringstillatelse og BioMarin leverer årlig inn oppfølgingsdata fra bl.a. studie 270-301. Man har analysert pasientenes baseline karakteristika, demografi og mulige prediktive faktorer, men det er foreløpig ikke identifisert noen meningsfulle trender. DMP mener at det per i dag ikke er mulig å identifisere en eventuell subgruppe hvor man kan forvente bedre effekt.

Sammenlignet med genterapi til behandling av hemofili B er det grunn til å tro at Roctavian til behandling av hemofili A virker betraktelig kortere. Det er grunn til å tro at det spiller en rolle at FVIII ikke produseres naturlig i hepatocyttene, og kanskje har det også noe betydning at VR leverer et trunkert gen.

**DMPs vurderinger rundt effektvarighet**

Tid til gjenopptak av kontinuerlig profylakse er et egnet mål på effektvarighet av VR.

Medisinske fageksperter som DMP og BioMarin har konsultert estimerer at gjennomsnittlig effektvarighet trolig vil være maksimalt om lag fem eller ■■■■ år. DMP mener at BioMarins framskrivning av tid til gjenopptak profylakse – hvor den helseøkonomiske modellen til BioMarin mer enn dobler klinikernes estimater på effektvarighet – ikke fremstår som plausibel per i dag. DMP mener det er rimelig å anta en gjennomsnittlig effektvarighet som ligger nærmere 5-■ år enn 13 år. Det er vanskelig å predikere effektvarighet fordi det er så stor variasjon i FVIII aktivitet mellom pasienter etter administrasjon av VR.

## 4 Økonomisk analyse

For å estimere kostnadseffektiviteten av VR har BioMarin levert en kostnad-per-QALY analyse hvor VR sammenlignes med EHL (turoktokog alfa pegol, Esperoct) for behandling av voksne pasienter med alvorlig hemofili A. I innsendt analyse har BioMarin lagt til grunn en mereffekt av VR på blødningskontroll og livskvalitet.

DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er grunn til å anta at VR vil gi bedre blødningskontroll sammenlignet med fullskala faktorprofylakse (se kapittel 3.3) hos norske pasienter med hemofili A. Dette er basert på tilgjengelige studiedata, svenske RWE data, omtale i de nordiske hemofiliretningslinjene og innspill fra medisinske fageksperter. DMP har derfor ikke vurdert innsendt kostnad-per-QALY analyse fra BioMarin, og presenterer i stedet en kostnadssammenligning.

### 4.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Legemiddelprisene i BioMarins innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. DMP baserer egne analyser for legemiddelkostnader på de samme pakningsstørrelsene og legemiddelprisene (maks AUP uten mva) som BioMarin har lagt til grunn i sin analyse. Legemiddelkostnadene beregnes med utgangspunkt i hele hetteglass. Tabellen under oppsummerer legemiddelprisene som legges til grunn i DMPs hovedanalyse.

Tabell 13. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Valoktogenroksaparvovek	Hetteglass 1x8 ml	8 mL × 2 × 10 <sup>13</sup> vg/ml	718 344,56
EHL (turoktokog alfa pegol)	Hetteglass 1x4 ml	1000 IE	10 029,68

For komparator turoktokog alfa pegol finnes det også en mindre pakning à 500IE. Forskjellen mellom pris per IU for de ulike pakningene av EHL er imidlertid liten, og med utgangspunkt i antatt dosering vil ikke dette ha en signifikant betydning for resultatet av analysen.

## 4.2 Forutsetninger i kostnadssammenligning og terskelanalyser

Kostnadssammenligningen illustrerer kostnad for behandling med VR og FVIII for et fullt år. I tillegg har DMP utført terskelanalyser. Terskelanalysene bygger på de samme antagelsene som kostnadssammenligningen og illustrerer de akkumulerte legemiddelkostnadene ved FVIII behandling over år sammenlignet med behandling med VR. Kun kostnader knyttet til FVIII behandling og VR legges til grunn i kostnadssammenligningen og terskelanalysene. DMP understreker at tilgjengelige effektdata for VR viser at det i praksis vil være forskjeller i størrelsen på respons og effektvarighet mellom pasienter. Ettersom dette ikke hensyntas i analysen, må resultatene presentert under tolkes med forsiktighet.

Se tabellen under for ytterligere antagelser som ligger til grunn for DMPs analyser.

Tabell 14 Forutsetninger lagt til grunn i DMPs hovedanalyse

	Forutsetninger/antagelse lagt til grunn i DMPs analyse	Kilde
Kostnader inkludert i analysen	Kun legemiddelkostnader	-
Legemiddelpris (NOK, uten. mva.)	Uten mva., jf. Tabell 13	Legemiddelsok.no
Diskontering	4%	DMP retningslinjer
Dosering (intervensjon, valoktogenroksaparvovek)	$6 \times 10^{13}$ vektorgenomer per kilogram (vg/kg) kroppsvekt	Preparatomtale (14)
Dosering (komparator, EHL).	4250 iu/kg/år	Innspill medisinsk fagekspert 4000-4500 iu/kg/året. Jfr også kapittel 3.3 og 3.4.1.1, samme dose antas ved gjenopptak profylakse.
Svinn	Kostnadene beregnes med utgangspunkt i hele hetteglass	-
Kroppsvekt	86,6 kg	(8)

## 4.3 Analyseresultater

Under presenteres resultat fra kostnadssammenligningen av VR og FVIII-behandling med EHL av voksne pasienter med alvorlig hemofili A basert på maksimal AUP uten mva. Det understrekes at det foreligger

forhandlede rabatterte legemiddelpriser for aktuell komparator. Resultatet presentert under illustrerer derfor ikke faktisk kostnadsforhold mellom intervensjon og komparator.

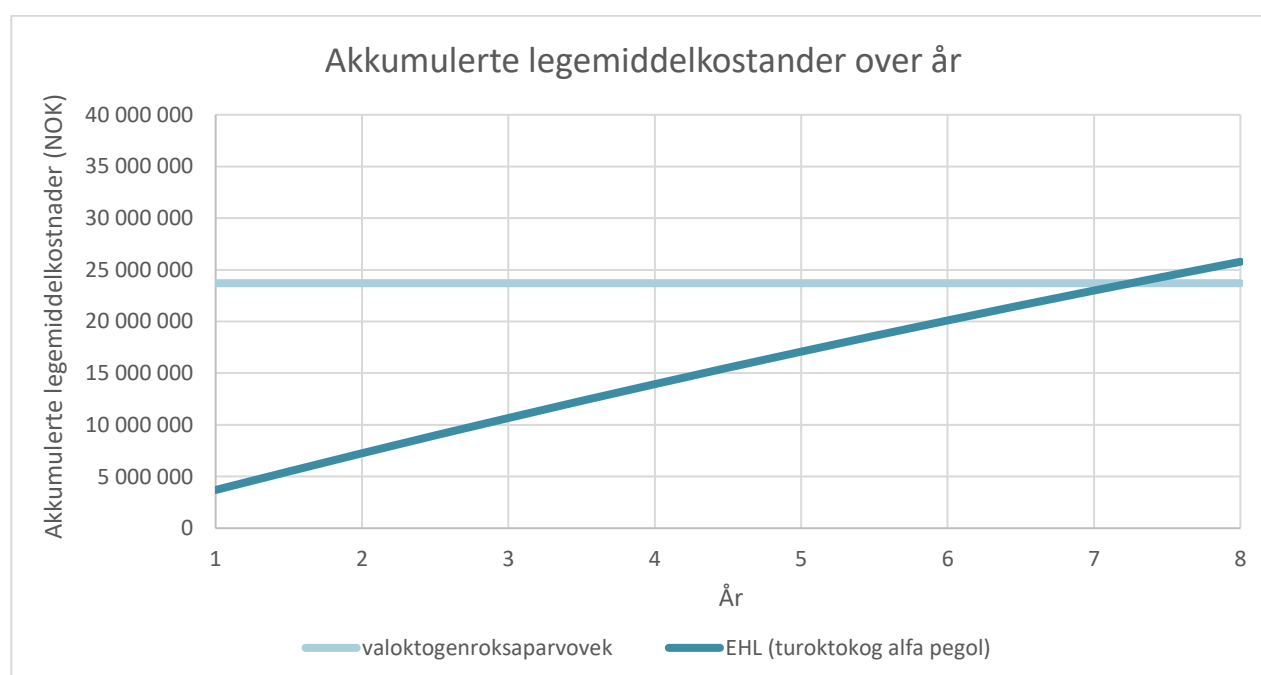
Tabell 15 Totale legemiddelkostnader for første behandlingsår, Priser med maksimal AUP uten mva.

	Valoktogenroksaparvovek	EHL
<b>Dosevolum første behandlingsår</b>	259,8 vektorgenomer	368 050 IU
<b>Antall hetteglass</b>	33	369
<b>Legemiddelkostnad (NOK) første behandlingsår, maks AUP</b>	23 705 370	3 700 952

Som presentert i Tabell 15 koster behandling med VR om lag 24 000 000 NOK for en pasient med kroppsvekt på 86,6 kg. Til sammenligning er årskostnaden for behandling med EHL 3 700 000 NOK basert på maks AUP, uten mva. De totale legemiddelkostnadene for behandling med EHL er betydelig lavere når man legger til grunn dagens rabatt.

Under presenteres resultat fra terskelanalysen av VR sammenlignet mot FVIII-behandling med EHL av voksne pasienter med alvorlig hemofili A basert på maksimal AUP uten mva. Det understrekes igjen at det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser for komparator og resultatet illustrerer derfor ikke faktisk kostnadsforhold mellom intervensjon og komparator.

Figur 6 Kostnadssammenligning valoktogenroksaparvovek vs EHL (turoktokog alfa pegol). Akkumulerte legemiddelkostnader over år. Priser med maksimal AUP uten mva. og diskonterte kostnader.



Figuren over viser at VR må forskyve bruk av profylakse i 7-8 år for å være kostnadsnøytral med maksimalpriser. DMP mener det er mest sannsynlig at VR kan forskyve profylakse i nærmere 5-6 år, og at et estimat nærmere dette må legges til grunn for at innføringen av VR skal være kostnadsnøytral. Resultatene er basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidlene som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen. Analysene DMP har utført basert på de forhandlede rabatterte legemiddelprisene av EHL, viser at en betydelig større rabatt for VR enn det som presenteres i Figur 6 er nødvendig for at kostnaden til behandling med VR skal stå i et rimelig i forhold til EHL.

#### 4.4 DMPs vurdering av analyseresultater

Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen. Med de data som er tilgjengelige per nå, er usikkerheten i DMPs analyser store, og en metodevurdering alene vil ikke kunne håndtere beslutningsusikkerheten.

Usikkerheten er i hovedsak knyttet til effektvarighet av VR og størrelsen på effekt en enkelt pasient vil kunne oppnå. Effekten av VR beskrives som uforutsigbar av medisinske fagekspert DMP har konsultert med.

Ettersom analysen er en kostnadssammenligning hvor effektvarighet av VR er usikker mens kostnadene av dagens behandling er kjent, anbefaler DMP at man viser forsiktighet dersom terskelanalyser alene legges til grunn for prisforhandlinger. Dersom en for lang effektvarighet legges til grunn for VR, risikerer man å betale mer for VR enn dagens profylaktiske behandling, samtidig som det ikke er grunn til å tro at VR gir mereffekt på blødningskontroll og livskvalitet. Legger man til grunn en effektvarighet for VR som senere viser seg å bli kortere enn hva den gjennomsnittlige norske pasient opplever, vil det være mulig med en besparelse ved innføring av VR.

## 5 Budsjettberegninger

### 5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Roctavian ved alvorlig hemofili A i Norge

Rundt 370 norske pasienter er per 2024 diagnostisert med hemofili A, og av disse har 204 pasienter alvorlig hemofili A.

Tabell 16. Antall kjente norske pasienter med hemofili per 2024. Kilde OUS, Senter for sjeldne diagnoser

Hemofili A	
Alvorlig	204
Moderat	36
Mild	128

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

Antagelsene rundt pasientantall er ifølge de medisinske fagekspertene basert på at opptil 40 % av pasientene kan ha antistoffer mot den adeno-baserte virusvektoren slik at behandlingen ikke vil være indisert. Videre vil behandlingen bli gitt i henhold til godkjent indikasjon, dvs til voksne pasienter som ikke tidligere har hatt antistoffer mot FVIII, som har adekvat leverfunksjon osv, slik som beskrevet i kapittel 3.1 og 3.2.

Selv om flere enn 5-10 pasienter med alvorlig hemofili A kan oppfylle medisinske krav slik at de er aktuelle for behandling med VR, så vurderer de medisinske fagekspertene at interessen for behandling med VR ved hemofili A nok ikke er like stor som for behandling med genterapi ved hemofili B. Dette skyldes forhold ved VR, bla den den uforutsigbare effekten. For hemofili A ser man også at det om et års tid og framover vil komme flere andre nye behandlinger som man tenker at er interessante og som man antar at også vil ha en plass i klinisk praksis. Man ønsker likevel å ha VR tilgjengelig i «verktøykassa», og tror at behandlingen kan være aktuell for noen pasienter.

Pasientestimatet som legges til grunn DMPs budsjettberegninger er tatt utgangspunkt i intervallet medisinske fageksperter har spilt inn. DMP har valgt å bruke et gjennomsnitt av intervallet, men understreker at estimatet er usikkert.



Tabell 17. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Roctavian, dersom Roctavian blir innført	7,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med EHL (Esperoct), dersom Roctavian blir innført	0	0	0	0	0
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med EHL (Esperoct), dersom Roctavian IKKE blir innført	7,5	1,5	1,5	1,5	1,5

## 5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har lagt samme forutsetninger som det er gjort i kostandssammenligningen og terskelanalysen for beregningen av legemiddel kostnad per pasient. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Tabell 18. Legemiddelutgifter per pasient for Roctavian og EHL (Esperoct). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Roctavian	30 millioner	0	0	0	0
EHL (Esperoct)	5 millioner	5 millioner	5 millioner	5 millioner	5 millioner

## 5.3 Budsjettkonsekvenser

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

### 5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 17, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 18.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 19. Tabellen viser årlige kostnader og ikke akkumulerte kostnader. Resultatet presentert under viser at innføringen av VR vil medføre en budsjettvirkning på 188 millioner kroner med maks AUP priser det første året. Det understrekes igjen at det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser for komparator og resultatet illustrerer derfor ikke faktisk kostnadsforhold mellom intervensjon og komparator. Det understrekes at budsjettberegningene må tolkes med varsomhet ettersom beregningene ikke hensyntar mulig variasjonen i respons og effektvarighet av behandling med VR.

Tabell 19. Forventet årlig budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Roctavian til behandling av alvorlig hemofili A (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Tabellen viser IKKE akkumulerte budsjettvirkninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Roctavian blir innført</b>	222 millioner	44 millioner	44 millioner	44 millioner	44 millioner
<b>Roctavian blir ikke innført</b>	35 millioner	42 millioner	49 millioner	56 millioner	62 millioner
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>188 millioner</b>	<b>3 millioner</b>	<b>-4 millioner</b>	<b>-11 millioner</b>	<b>-18 millioner</b>

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

## Referanser

1. European Medicines Agency. EPAR-Public Assessment Report ROCTAVIAN. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report_en.pdf). 2022.
2. European Medicines Agency. Product information. Roctavian (valoctocogene roxaparvovec). Available at: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roctavian-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_en.pdf). 2022.
3. Nordic Hemophilia Council. Hemophilia Guidelines, 2022. Available at: <https://www.nordhemophilia.org/library/Files/HemophiliaGuidelines/NHC.pdf>. 2024.
4. Universitetssykehus O. Hemofili (blødersykdom). 2024.
5. Senter for sjeldne diagnoser Rikshospitalet. Håndbok for blødere. 2008.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26 Suppl 6:1-158.
7. Sykehusinnkjøp. Blodfaktorer avtalene 2212 og 2412. 2024.
8. Føkehelseinstituttet. RESULTATER FRA DEN NASJONALE FOLKEHELSEUNDERSØKELSEN 2020 - Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapporing. Available at: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/rapport-nhus-2020.pdf>. 2021.
9. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2022;386(11):1013-25.
10. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosetto A, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. Haemophilia. 2017;23(1):105-14.
11. Ozelo M. C. et al. Safety and efficacy of valoctocogene roxaparvovec with prophylactic corticosteroids: 1-year GENER8-3 results. European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) 20242024.
12. Pipe SWea. Hemophilia A gene therapy: current and nextgeneration approaches. Expert Opinion on Biological Therapy. 2021.
13. Heinke P. et al. Diploid hepatocytes drive physiological liver renewal in adult humans. Cell Systems. 2022;13:499-507.
14. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Roctavian, 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavian-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_en.pdf)].

## Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Docusign Envelope ID: A95A1A13-7761-4DCA-97F8-4F8FFF4BD218

18<sup>th</sup> September 2024  
Norwegian Medical Products Agency  
PO Box 240 Skøyen  
0213 Oslo

RE: BioMarin response to the DMP assessment report for ROCTAVIAN® (valoctocogene roxaparvovec) – ID2020\_058

Dear DMP reviewers,

BioMarin International Limited welcomes the opportunity to provide feedback on the DMP's assessment report for the assessment of ROCTAVIAN® (valoctocogene roxaparvovec) for the treatment of severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) in adult patients with no history of antibodies to coagulation factor VIII and no detectable antibodies to adeno-associated virus serotype 5 (AAV5).

**DMP incorrectly rejects BioMarin's cost-utility analysis**

BioMarin disagrees with the DMP's decision to reject the cost-utility analysis submitted by BioMarin and undertake a cost-minimisation analysis which oversimplifies the economic assessment and relies on assumptions supported only by expert clinical opinion.

This is especially relevant for bleeding outcomes where the DMP concluded that:

*"... that there is no basis for assuming that treatment with the gene therapy VR will provide better bleeding control than the comparator, i.e. today's standard treatment with individually adapted full-scale prophylaxis with recombinant factor VIII (see chapter 3.3)." (Pg. 18)*

This statement appears to be based on expert input that annualised bleeding rates (ABR) experienced by severe HA patients in Norway were considered to be lower than observed at baseline in Study 270-301, and suggesting that bleeding events experienced by Norwegian patients were similar to those reported for Swedish patients in a retrospective study (Berntorp et al. 2017, median [IQR] = 1.0, [0, 2] and mean [SD] = 1.9 [2.9] where 59% of patients experienced at least 1 bleeding event). Consequently, BioMarin would like to raise three concerns: 1) median values from Berntorp et al. 2017 were used by DMP to compare mean ABR values reported post-ROCTAVIAN® in Study 270-301 (i.e., 1.0 versus 1.9); 2) naively comparing data from Study 270-301 and Berntorp et al. 2017 would suggest that patients treated with ROCTAVIAN® would experience fewer bleeding events (mean/median ABR and % participants with zero bleeds); and 3) no data were presented to support this overly conservative conclusion.

Similarly, the DMP's conclusion that the HRQoL of adults with severe HA is "good" and will not be improved by the introduction of ROCTAVIAN® is very concerning. There is increasing evidence in haemophilia and other inherited genetic conditions that individuals experience a Disability Paradox, which impacts reported HRQoL (O'Hara et al. 2021). Furthermore, there is substantial literature that demonstrates that severe HA negatively impacts HRQoL relative to individuals with mild and moderate condition (Carroll et al. 2019 & Ferri Grazzi et al. 2024) and recent research on the concept of living a life free from the burdens of haemophilia (even for a short period of time) demonstrates that the HRQoL for any individual with (severe) HA is much broader than clinical outcomes (Krumb & Hemmans 2021), which appears not to be considered by DMP when it states:

*"... that there is no reason to believe that health-related quality of life at group level will change in Norwegian clinical practice if gene therapy for haemophilia is introduced." (Pg. 41)*

Notably, in Study 270-301 the mean change from baseline in Haemo-QoL-A Total Score at Week 52 exceeded the clinically important difference of 5.5 (Quinn et al. 2022), which was maintained through Week 104, Week 156 and Week 208 (Madan et al. 2024), in a cohort that were recognised by the European Medicines Agency (EMA) as having a relatively high HRQoL at baseline (noted by DMP on Pg. 40). Additionally, the DMP has not considered that patient preference literature demonstrates that reducing the number/frequency of doses used for prophylaxis (Steen Carlsson et al. 2017) is associated with improved HRQoL (utility scores) and gene therapy provides patients with potential benefits of prophylactic FVIII replacement are highly valued by patients (van Overbeeke et al. 2021; van Overbeek et al. 2022; & Thornberg 2024).

BioMarin requests that DMP utilise the cost-utility analysis submitted by BioMarin to inform its assessment.

DocuSign Envelope ID: A95A1A13-7761-4DCA-97F8-4F8FFF4BD218

#### **DMP underestimates the durability of ROCTAVIAN® treatment effect**

In the cost minimization analysis, the DMP correctly infers that the durability of ROCTAVIAN® treatment effect is a critical input and appears to determine that treatment effect ceases when an individual returns to prophylaxis (RTP) with FVIII replacement, irrespective of FVIII activity levels and bleeding outcomes, and conclude that the mean time to RTP is 5-6 years (Pg. 8, 52 & 54). However, it is not clear to BioMarin how DMP and the clinical expert came to this conclusion. Did the clinical expert/DMP consider the data from Study 270-301 4-5 year, where n=24 of N=134 (18%) have been confirmed to RTP?

If so, the duration presented by DMP appears to be very conservative and suggests that the number of participants in Study 270-301 who will experience RTP in the next 12-18 months will need to increase three-times the magnitude observed in the first 4-5 years follow-up for the median (50<sup>th</sup> percentile) time to RTP to fall between 5-6 years, and would require an even larger increase for the mean time to RTP to occur in the same range.

BioMarin requests that the DMP provide more information in its report on what informed the extrapolation of mean time to RTP of 5-6 years, and given the uncertainty in simply asking for clinical expert opinion (as opposed to undertaking any statistical analyses) and the differences between DMP's and BioMarin's estimates, we implore that DMP explore a more in depth scenario analysis on this input to ensure that the breadth of possible outcomes are considered.

#### **DMP underestimates the annual cost of standard of care**


Given the DMP's decision to undertake a cost-minimisation analysis, the cost of existing standard of care in Norway is also a critical variable in determining the value of ROCTAVIAN® to the Norwegian health care system.

In its calculations, the DMP state that the mean utilisation of ESPEROCT® (turoctocog alfa pegol) is between 4,000-4,500 IU/kg/year, based on clinical expert opinion, and utilise the mid-point (4,250 IU/kg/year) to estimate annual costs. This dose is lower than the recommended dose outlined in ESPEROCT's SmPC, which recommends "50 IU per kg body weight every 4 days" which equates to 4,550 IU/kg/year ( $=7/4 * 50 * 52 = 4,550$ ). Furthermore, it is reasonable to assume that treating to a target trough FVIII activity level of 3-5 IU/dL will require either a higher dose per administration or more frequent administration (and possibly both) than proposed in ESPEROCT's SmPC, even after accounting for potential efficiencies from pharmacokinetic (PK) analyses to optimise an individual's regimen.

BioMarin requests that the DMP provide more clarity on the data that supports this estimate, e.g., the number of patients, mean, median, min/max and interquartile range and DMP explore a range of IU/kg/year values in scenario analyses to ensure that uncertainty in this input is appropriately explored to better inform decision making.

In conclusion, BioMarin disagrees with the DMP's decision to simplify its assessment of the value that ROCTAVIAN® could provide to eligible Norwegian patients and the health system more broadly. A cost-minimisation does not consider the potentially transformative impact ROCTAVIAN® has been observed to have on the lives of adult patients with severe HA; however, we are confident that the DMP can provide a more balanced assessment if the changes outlined above (and comments on errors in the DMP's report shared separately by BioMarin) are implemented in its final report.

Regards,

DocuSigned by:  
  
861AA652D4B14FB...

Sep 18, 2024

Brian Keogh

Director, BioMarin

References: Berntorp et al. 2017. Haemophilia, 23(1), 105-114; Carroll et al. 2019. Patient Preference and Adherence 2019:13 941-957; Ferri Grazi et al. 2024. Ferri Grazi et al. Health and Quality of Life Outcomes 22:58; Krumb & Hermans 2021. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 5(5), e12567; Madan et al. 2024. ISTH 2024 Abstract/Oral presentation; O'Hara et al. 2021. Haemophilia. Mar;27(2):245-252; Quinn et al. 2022. Patient Relat Outcome Meas. 13: p. 169-180; Steen Carlsson et al. 2017. Haemophilia. Nov;23(6):894-903; Thornberg 2024. Journal of Viral Hepatitis, Apr;31 Suppl 1:4-8; van Overbeeke et al. 2020. Haemophilia, 27(1), 129-136; van Overbeeke et al. 2021. Haemophilia. 2021 Nov;27(6):957-966.