



Etranakogen-dezaparvovek vid hemofili B

Tidig bedömningsrapport 2022-06-10

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Etranakogen-dezaparvovek, <i>alias EtranaDez, AMT-061</i>
Nyhetsbeskrivning	Ny behandlingsprincip
Klassificering	ATC-kod: B06A Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input checked="" type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	UniQure/CSL Behring GmbH
Indikation, förväntad	Måttlig - svår hemofili B
Verkningsmekanism	En genterapi som baseras på en rekombinant AAV5 vektor (adenovirus) med en genkasset för den så kallade Padua-varianten av faktor IX (FIX) med en leverspecifik promotor [1]. Målet med behandlingen är ökade FIX-nivåer i blod och minskad blödningsbenägenhet [2].
Dosering, förväntad	Engångsadministrering av 2×10^{13} genomkopior/kg
Administreringsätt	Intravenös infusion under en timme [3]
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2022-03-27 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022 Q4 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Hematologi, barnhematologi (specialistvård)
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Uppgift om läkemedelskostnad för etranakogen-dezaparvovek saknas. Enligt en sammanställning från TLV varierar kostnaderna för befintliga faktor IX-koncentrat. Årskostnaden för 300 000 internationella enheter (IE) FIX varierar mellan 1 056 000 kr och 3 753 000 kr [4]. För valoktokogen-roxaparvovek, som är en genterapi mot hemofili A (FVIII-brist) finns information om att kostnaden för en behandling uppgår till 3 miljoner US-dollar (ca 30 miljoner svenska kronor) [1].
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Behandlingsriktlinjer kommer att behöva uppdateras.
ATMP	
Särskilda krav för behandling	Tillförseln av etranakogen-dezaparvovek sker som infusion. Beredskap för överkänslighetsreaktioner bör finnas.
Teknik och hantering	Etranakogen-dezaparvovek ges som infusion och bör kunna ges inom befintlig organisation.
Sjukdomen	
Förekomst	Prevalens för hemofili B i Sverige: 120-150 personer [5].



<p>Sjukdomens svårighetsgrad</p>	<p>Hemofili B är en ärftlig sjukdom som endast drabbar pojkar och som beror på en mutation på X-kromosomen i faktor IX-genen. Sjukdomen orsakar låga nivåer av koagulationsfaktor IX och blödningar. Sporadiska fall med förvärvade mutationer förekommer men är mycket sällsynta [6].</p> <p>Hemofili B delas in i svårighetsgrad baserat på nivå av FIX [6]: Svår: ≤ 0,01 kIE/L (≤ 1 %) Måttlig: 0,01–0,05 kIE/L (1–5 %) Mild: > 0,05–0,30 kIE/L (> 5–30 %)</p> <p>Före 1950-talet, då de första terapierna mot hemofili kom, så var livslängden för patienter med svår hemofili cirka 16 år. I Sverige är livslängden för patienter med hemofili med adekvat behandling idag likvärdig den för den generella populationen [7]. Utan adekvat behandling uppges livslängden vara reducerad med cirka 10 år vid måttlig till svår hemofili A/B [2]. Barn med adekvat behandling kan i stort sett leva som andra barn.</p> <p>Komorbidityter hos äldre hemofili-patienter är framför allt led-artropatier med smärta och rörelseinskränkning samt osteoporos. Patienter som erhållit faktorkoncentrat före 1980-talet har inte sällan samtidig hepatit B och C samt i vissa fall HIV på grund av smitta i faktorkoncentrat [6].</p>
<p>Nuvarande behandling</p>	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Nuvarande behandling: Profylaktisk behandlingsstrategi från ett års ålder med faktorkoncentrat (i första hand rekombinanta faktorkoncentrat) med behandlingsmål FIX >1 % (måttlig hemofili). Målet med behandlingen är att förebygga och förhindra blödningar som orsakar framför allt blödningar i stora leder och med artropatier som följd [8]. Profylaktisk behandling skyddar även mot andra allvarliga blödningar, till exempel hjärnblödningar. Injektionsbehandlingarna ges initialt på sjukhus men sköts sedan oftast i hemmet [6].</p> <p>Det finns idag sju faktor IX-koncentrat, fyra är rekombinant framställda och tre är plasmaderiverade.</p> <p>Mindre än fem procent av hemofili B-patienterna utvecklar antikroppar som neutraliserar faktorkoncentratet vilket komplicerar behandlingen [6].</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Nordic hemophilia guidelines (Nordic hemophilia council) Senast uppdaterad: 2020-01</p> <p>https://www.nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/Nordic%20Hemophilia%20Guidelines_May_2020.pdf</p>

Vetenskaplig dokumentation		
	NCT03489291 [3, 9]	HOPE, NCT03569891 [10-13]
Typ av studie	Fas II b, öppen, engångsdos, multicenter	Fas III, öppen, engångsdos, multicenter
Status	Pågående (5 års uppföljning av biverkningar)	Pågående (5 års uppföljning av biverkningar)
Antal patienter	3	56 (data presenteras för 54 patienter)
Patientpopulation Inklusion, urval	Män ≥ 18 år ålder Medfödd måttlig eller svår hemofili B Minst 20 dagar med exponering för FIX protein	Män ≥ 18 år ålder Medfödd måttlig eller svår hemofili B Pågående profylax med FIX Minst 150 dagar med tidigare behandling med FIX Oförändrad profylax under minst två månader före screening
Exklusion, urval	Tidigare förekomst av FIX hämmande antikroppar (FIX inhibitors) Positiv FIX inhibitortest vid screening Avvikande blodprov vid screening > 2 gånger normalvärde: HIV som inte kontrolleras med antiviral terapi. Aktiv HBV eller HCV	Tidigare förekomst av FIX hämmande antikroppar (FIX inhibitors) Positiv FIX inhibitortest vid screening Avvikande blodprov vid screening > 2 gånger normalvärde: HIV som inte kontrolleras med antiviral terapi. Aktiv HBV eller HCV Tidigare genterapi Exponering för studieläkemedel inom 60 dagar före screening Deltagande eller förväntat deltagande inom ett år efter tillförsel av etranakogendezaparvovek i andra interventionella studier
Interventions- behandling	Engångsinfusion av en lösning innehållande 2×10^{13} genomkopior/kg.	Engångsinfusion av en lösning innehållande 2×10^{13} genomkopior/kg
Jämförelsearm	-	Egenkontroll under sex månaders observation
Resultat Primär utfallsvariabel	FIX aktivitet av minst 5 % sex veckor efter behandling: Detta utfallsmått uppfylls FIX aktivitet (procent av normal) 6 veckor efter infusion: 31 % (Individuella nivåer: 37,8 %, 23,9 % och 30,0%)	Denna studie nådde det primära effektmåttet non-inferiority avseende antal blödningar per år (annualized bleeding rate: ABR) efter det att FIX uttrycket är stabilt. Data utvärderades efter 18 månader efter dos. ABR för alla blödningar: 7–18 månader efter behandling: 1,51 Baseline (sex månader innan behandling): 4,19 ABR för alla FIX-behandlade blödningar: 7–18 månader efter behandling: 0,83 Baseline (under sex månader innan behandling): 3,65

<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>FIX aktivitet (procent av normal): 12 veckor efter infusion: 38,0 % (37,9 %, 24,9 % och 51,1 %) 26 veckor efter infusion: 47 % (51,0 %, 33,2 % och 57,0 %)</p> <p>Blödningar: Inga blödningar noterades under 26 veckor.</p> <p>Behov av FIX-substitution: Inget behov av FIX under 26 veckor</p>	<p>FIX aktivitet (procent av normal): 6 månader efter infusion: 39,0 %</p> <p>18 månader efter infusion: 36,9 %</p> <p>Behov av FIX-substitution (replacement therapy): 98 procent av patienterna kunde avsluta FIX-profylax (under perioden 13-18 månader efter behandling).</p>
<p>ATMP</p>	<p>Redan efter 6 veckor noteras ökad FIX aktivitet som ökar ytterligare under 26 veckor</p>	<p>Effekten ökar under 6 månader och verkar kvarstå under minst 18 månader</p>
<p>Säkerhet</p>	<p>Inga allvarliga biverkningar (SAE) eller dödsfall rapporterades. En patient noterade kortvarig huvudvärk i samband med behandlingen. En patient hade en liten kortvarig ökning av CRP 14 dagar efter behandling (7,4 mg/L; referens 0–3 mg/L) som normaliserades spontant.</p>	<p>Detta preparat tolererades väl och 80,4 procent av biverkningar var lindriga (mild). Ett dödsfall på grund av urosepsis och kardiogen chock noterades hos en 77 årig patient 65 veckor efter behandling. Denna händelse bedömdes av prövare och sponsor som icke-relaterad till behandlingen. Ett fall av hepatocellulär cancer rapporterades. En oberoende molekylär tumörkaraktärisering och vektorintegrationsanalys kom fram till att denna tumör inte kunde kopplas till behandling med etranakogen-dezaparvovek. Ingen förekomst av inhibitorer av FIX noterades</p>



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Data från HOPE-B har endast publicerats i form av pressmeddelanden/abstrakt.</p> <p>Avseende blödningar som behandlades med FIX som undergrupp för det primära utfallsmåttet i HOPE-B så överlät man till prövarna att ta ställning till om FIX behöver ges (investigator-adjudicated FIX-treated bleeds).</p> <p>Långtidsdata saknas.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med aktuell indikation</p>	<p>Enligt databasen Citeline 2022-04-11 så befinner sig även andra genterapier med adenoassocierad virusvektor (AVV) för faktor-IX i pipeline för behandling av hemofili B inom EU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fidanakogen-elaparvovek (fas III) • FLT-180a (fas -III) • AMT-060 (fas-II) <p>Följande preparat i pipeline för behandling av hemofili B inom EU använder sig av andra verkningsmekanismer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fitusiran (fas III) • marstacimab (fas III) • concizumab (fas-III) • dalcinonacog alfa (fas -II) • Factor VIIa-CTP (fas II) • SerpinPC (fas-II)
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>-</p>
<p>Övrigt</p>	
<p>Barn har än så länge inte inkluderats i studierna.</p>	
<p>Författare</p>	
<p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Paulina Flis ST-Läkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset</p> <p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset/Stockholm</p>	



Referenser

1. Smith, C.I.E., Blomberg, P., *Genterapi kommer nu inom många medicinska specialiteter*. Lakartidningen (7 juni), 2021;118:20182.
2. Jair Lara-Navarro, I. and A. Rebeca Jaloma-Cruz, *Current Therapies in Hemophilia: From Plasma-Derived Factor Modalities to CRISPR/Cas Alternatives*. Tohoku J Exp Med, 2022. **256**(3): p. 197-207.
3. Von Drygalski, A., et al., *Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B*. Blood Adv, 2019. **3**(21): p. 3241-3247.
4. TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket). *Underlag för beslut om subvention – Omprövning Faktor IX-koncentrat som ingår i läkemedelsförmånerna, Utvärderad indikation Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX)* Diarienummer: 666/2020 Datum för nämndmöte: 2020-09-24. 2020 [cited 2022-05-02]; Available from: https://www.tlv.se/download/18.2fb232d9174ba11bd5bc43d6/1601640705396/200924_und_erlag_faktor_ix.pdf.
5. Socialstyrelsen: Sällsynta hälsotillstånd. *Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom): Senast reviderat 2015-08-19*. 2015 [cited 2022-05-02]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/blodarsjuka/>.
6. Nordic Hemophilia Council. *Nordic Hemophilia Guidelines*. 2020 [cited 2022-05-02]; Available from: https://www.nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/Nordic%20Hemophilia%20Guidelines_May_2020.pdf.
7. SBU. *Behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer*. 2011 [cited 2022-05-02]; Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/behandling-av-blodarsjuka-med-koagulationsfaktorer/>.
8. Hart, D.P., et al., *International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B*. Ther Adv Hematol, 2022. **13**: p. 20406207221085202.
9. Clinicaltrials.gov. *NCT03489291 Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua March 8 2022* [cited 2022-04-13]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03489291?term=AMT-061&draw=2&rank=2>.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT03569891 HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients. March 21. 2022* [cited 2022-04-13]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569891?term=AMT-061&draw=2&rank=1>.
11. CSL Behring. *Press release 9 Dec 2021: uniQure and CSL Behring Announce Primary Endpoint Achieved in HOPE-B Pivotal Trial of Etranacogene Dezaparvovec Gene Therapy in Patients with Hemophilia B*. [cited 2022-05-04]; Available from: <https://www.cslbehring.com//newsroom/2021/hope-b-gene-therapy-for-hemophilia-b-topline-results>.
12. CSL Behring. *Press release 4 Feb 2022: Durable and Sustained Therapeutic Effect of Etranacogene Dezaparvovec Gene Therapy in Hemophilia B – Data Presented at EAHAD 2022*. [cited 2022-05-02]; Available from: <https://www.cslbehring.com/newsroom/2022/hope-b-data-presented-at-eahad2022>.
13. uniQure. *Press release Feb, 25, 2022: uniQure Announces 2021 Financial Results and Highlights Recent Company Progress*. [cited 2022-04-13]; Available from:



<https://tools.eurolandir.com/tools/Pressreleases/GetPressRelease/?ID=4046783&lang=en-GB&companycode=nl-quire&v=>.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.