



# Fidanakogen-elaparvovek vid hemofili B

Tidig bedömningsrapport 2024-01-26

Läkemedlet	
<b>Substans (läkemedel)</b>	Fidanakogen-elaparvovek <i>alias</i> PF-06838435/SPK9001
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Andra substansen i ny behandlingsprincip (första substansen var etranakogen-dezaparvovek/Hemgenix).
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: B06    Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input checked="" type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
<b>Företag</b>	Pfizer
<b>Indikation, förväntad</b>	Måttlig till svår hemofili B
<b>Verkningsmekanism</b>	Läkemedlet består av den transgena Padua-varianten av faktor IX (R338L) och en leverspecifik promotor (ApoE/hAAT) inbäddade i en singelsträngad, icke-replikerande adenoassocierad viral vektor (AAV-Spark100) [1]. Efter tillförsel ska den endogena tillverkningen av koagulationsfaktor IX öka och blödningsbenägenheten minska.
<b>Dosering, förväntad</b>	Engångsadministrering av $5 \times 10^{11}$ genomkopior/kg
<b>Administreringsätt</b>	Intravenös infusion
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023-05-22 Tidpunkt för förväntat godkännande: tidigast 2024 Q2 PRIME <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU <input checked="" type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Kanada
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Hematologi, barnhematologi (specialistvård)
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
<b>Läkemedelskostnad</b>	Prisuppgifter för fidanakogen-elaparvovek saknas. Den första genterapin vid hemofili B, etranakogen-dezaparvovek, var vid godkännandet i USA världens dyraste läkemedel [2]. Det officiella priset var 3,5 miljoner dollar, motsvarande drygt 36 miljoner kronor för en engångsbehandling [2]. NT-rådet rekommenderar regionerna att avvakta med användning av etranakogen-dezaparvovek då man väntar in en pågående hälsoekonomisk värdering på TLV, för att kunna göra en sammanvägd bedömning [3].



<b>Behov av specifik diagnostik</b>	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Analys av neutraliserande antikroppar mot AAVRh74var ( $\leq 1:500$ ) innan behandlingsstart.
<b>Annan påverkan</b>	Uppdatering av behandlingsriktlinjer kan bli aktuellt.
<b>ATMP</b>	
<b>Särskilda krav för behandling</b>	Infusion av fidanakogen-elaparvovek bör kunna ske inom ordinarie verksamhet, med beredskap för överkänslighetsreaktioner.
<b>Teknik och hantering</b>	Till följd av fryshantering behövs tillgång till ultrafrys ( $-90^{\circ}\text{C}$ till $-60^{\circ}\text{C}$ ) inom 5 minuter från leverans.
<b>Sjukdomen</b>	
<b>Förekomst</b>	Det är framförallt pojkar som drabbas av den ärftliga sjukdomen hemofili B, som beror på en mutation i X-kromosomen av genen för faktor IX [4]. Det är mycket sällsynt med sporadiska fall av förvärvade mutationer. Den totala prevalensen av hemofili B i Sverige uppskattas till 195 män eller 2 per 100 000 individer i Sverige [5]. Svår hemofili B utgör 30–40 procent av nydiagnostiserade fall.  Bland nyfödda pojkar uppskattas prevalensen till 4,7 per 100 000, vilket skulle innebära att det i Sverige årligen föds 5–6 pojkar med hemofili B [6].
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	<u>Svår hemofili B</u> (halten av faktor IX $< 1\%$ av normalt värde), kännetecknas av återkommande smärtsamma spontana blödningar i leder och mjukvävnad samt inflammation, artropati och svår funktionsnedsättning till följd av järnlagringar i broskvävnad [7]. Intrakraniella blödningar kan resultera i paralys eller död[7].  Vid <u>måttlig hemofili B</u> (faktor IX mellan $1\%$ och $5\%$ ) är spontana blödningar mindre vanligt, dock kan även mindre skador ge upphov till förlängd blödning [4].  Vid <u>mild hemofili B</u> (faktor IX mellan $5\%$ och $40\%$ ) är spontanblödningar ovanliga, men skador och kirurgiska ingrepp kan ge förlängd blödningstid [4].  Den förväntade livslängden för patienter med hemofili B har stigit från runt 15 år före introduktionen av behandling med koagulationsfaktorer på 1950-talet, till numera i stort sett samma som för allmänbefolkningen [8].
<b>Nuvarande behandling</b>	Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/>  Behandlingsriktlinjer: Profylaktisk behandling från ett års ålder med faktorkoncentrat (i första hand rekombinanta faktorkoncentrat) med behandlingsmål faktor IX $>1\%$ (måttlig hemofili).



Målet med behandlingen är att förebygga blödningar i stora leder och allvarliga blödningar såsom hjärnblödningar [8].

Det finns idag sex registrerade faktor IX-koncentrat, fyra är framställda med rekombinant genteknik och två är plasmaderiverade. Numera används nästan uteslutande rekombinanta produkter, eftersom faktorkoncentrat utvunnet ur human blodplasma kan innebära en ökad risk för överföring av infektioner (tidigare HCV och HIV) [14].

Behandlingen kompliceras av att patienter med hemofili B utvecklar antikroppar som neutraliserar faktorkoncentratet. Detta drabbar cirka 10-15 procent av patienterna med svår hemofili B [7].

Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:

**Nordic hemophilia guidelines** (Nordic hemophilia council)

Senast uppdaterad: 2022–10

<https://www.nordhemophilia.org/library/Files/HemophiliaGuidelines/NHC.pdf>

## Vetenskaplig dokumentation

	<b>NCT02484092 [1, 9, 10]</b>	<b>BENEGENE-2, NCT03861273 [11-14]</b>
<b>Typ av studie</b>	Fas I/IIa (öppen, icke-randomiserad multicenterstudie)	Fas III (öppen, icke-randomiserad multicenterstudie)
<b>Status</b>	Avslutad	Pågående (datainsamling för de primära utfallsmåtten avslutades 2022-11-16)
<b>Antal patienter</b>	15 män	45 män
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ålder <math>\geq 18</math> år</li> <li>• Hemofili B, faktor IX-aktivitet <math>\leq 2\%</math></li> <li>• Exponerats <math>\geq 50</math> dagar för profylaxbehandling med faktor IX</li> <li>• Icke mätbara nivåer av faktor IX-hämning.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ålder <math>\geq 18</math> år</li> <li>• Hemofili B, faktor IX-aktivitet <math>\leq 2\%</math></li> <li>• Exponerats <math>\geq 50</math> dagar för profylaxbehandling med faktor IX</li> <li>• Deltagande i BENEGENE-1[15] nedan kallat "lead in"</li> <li>• Labvärden vid screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hemoglobin <math>\geq 110</math> g/L</li> <li>○ Trombocyter <math>\geq 100 \times 10^9</math>/L</li> <li>○ Kreatinin <math>\leq 177</math> <math>\mu</math>mol/L (2,0 mg/dL)</li> </ul> </li> </ul>
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutraliserande antikroppar mot AAV-Spark100 1:5, eller lägre</li> <li>• Deltagande i läkemedelsprövning</li> <li>• Relevant leversjukdom</li> <li>• Aktiv hepatit B eller C</li> <li>• HIV-1/HIV-2 med CD4 <math>\leq 200</math>/mm<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-AAV-Rh74var neutraliserande antikroppstiter <math>\geq 1:1</math></li> <li>• Mätbara nivåer av faktor IX-hämning</li> <li>• Överkänslighet faktor IX-produkt</li> <li>• Labvärden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALAT, ASAT eller ALP <math>&gt; 2 \times</math> ULN</li> <li>○ Bilirubin <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN</li> </ul> </li> <li>• Instabil lever- eller gallvägssjukdom</li> <li>• Aktiv hepatit B eller C eller behandling mot HBV HCV</li> <li>• HIV-1/HIV-2 med CD4 <math>\leq 200</math>/mm<sup>3</sup></li> </ul>
<b>Interventions-behandling</b>	En dos fidanakogen-elaparvovek $5 \times 10^{11}$ vektor genom per kilo kroppsvikt	En dos fidanakogen-elaparvovek $5 \times 10^{11}$ vektor genom per kilo kroppsvikt
<b>Jämförelsearm</b>	Ingen	Ingen
<b>Resultat</b>	Utöver säkerhet (se nedan). Antal forskningspersoner med immunrespons mot kapsiden på adenoassocierat virus (AAV): 2/15 (13,3 %)	Alla listade primära och sekundära utfallsmått jämförde situationen under minst sex månader före behandling ("lead in") med situationen mellan vecka 12 och månad 15 efter behandling med fidanakogen-elaparvovek

<p>Primär utfallsvariabel</p>	<p>Antal forskningspersoner som uppnådde &gt; 150% vektorderiverad aktivitet av faktor IX:C, efter infusion av SPK-9001: 0/15</p> <p>Antal forskningspersoner med faktor IX-hämning: 0/15</p> <p>Återhämtning av faktor IX efter infusion, medelvärde (SD): Dag 0 (n=15): 0,0100 (0,00242) [IU/ml]/[IU/kg] Vecka 52 (n=6): 0,0162 (0,01351) [IU/ml]/[IU/kg]</p>	<p><b>Totalt antal årliga blödningar (ABR)</b> (avser behandlade och obehandlade blödningar)</p> <p>Ett år efter fidanakogen-elaparvovek (n=45): 1,3 (ABR under "lead in": 4,4)</p> <p>Två år efter fidanakogen-elaparvovek (n=34): 0,4 (ABR under "lead in" för dessa patienter: 4,9)</p> <p>Tre år efter fidanakogen-elaparvovek (n=21): 0,5 (ABR under "lead in" för dessa patienter 6,4)</p>
<p>Sekundära utfallsvariabler (urval)</p>	<p>Medelvärdet (<math>\pm</math>SD) för vektorderiverad faktor IX-aktivitet var <math>33,7 \pm 18,5\%</math> av det normala värdet.</p>	<p><b>Antal behandlade årliga blödningar (behandlade ABR)</b></p> <p>Ett ett år efter fidanakogen-elaparvovek (n=45): 0,7 (Behandlade ABR under "lead in": 3,4)</p> <p>Två år efter fidanakogen-elaparvovek (n=34): 0,3 (Behandlade ABR under "lead in" för dessa patienter: 3,7)</p> <p>Tre år efter fidanakogen-elaparvovek (n=21): 0,5 (Behandlade ABR under "lead in" för dessa patienter 4,5)</p> <p><b>Genomsnittligt antal årliga infusioner (AIR) av exogent faktor IX</b></p> <p>AIR av faktor IX under "lead in": 58,8</p> <p>AIR av faktor IX efter fidanakogen-elaparvovek: 4,5</p> <p><b>Faktor IX-nivåer som procent av normalt värde:</b> Faktor IX-nivåer under "lead in", intervall: 14–81</p>

		<p>Faktor IX nivåer medelvärde (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vecka 12: 27,8 (15,23)</li> <li>• Månad 6: 27,7 (21,34)</li> <li>• Månad 12: 25,5 (21,88)</li> <li>• Månad 15: 27,5 (25,74)</li> <li>• Månad 24: 25,0 (22,63)</li> </ul> <p>Andel patienter utan behov av Faktor IX (12 veckor -15 månader) efter fidanakogen-elaparvovek: 64,4 % (29/45)</p> <p>Andel patienter som återupptog faktor IX-profylax efter fidanakogen-elaparvovek: 13,3 % (6/45)</p> <p>5 på grund av låg faktor IX-aktivitet; 1 på grund av blödning</p>
<p><b>ATMP</b></p>	<p>Vektorderiverad faktor IX-aktivitet observerades inom 1 vecka från vektorinfusionen. Medelvärdet för faktor IX-nivåer kvarstod inom området för mild hemofili (procentandel av normalt värde) upp till 5 år:</p> <p>År 1: 22,8% (n=15); År 2: 25,4% (n=14); År 3: 22,9% (n=14)</p> <p>År 4: 24,9% (n=9); År 5: 19,8% (n=7)</p> <p>Medelvärdet för årlig blödningstakt sjönk från 11,1 blödningar/år (spann 0 till 48) före interventionsbehandling till 0,4 blödningar/år (spann 0 till 4) efter interventions-behandling vid vecka 28.</p>	<p>Medelvärdet för antal ABR (behandlad och obehandlad) sjönk från 4,4 blödningar/år före interventionsbehandling till 1,3 blödningar efter interventionsbehandling. Reduktionen höll sig stabil under uppföljning år 2 och 3.</p>



### Säkerhet

Inga dödsfall

#### Allvarliga biverkningar (SAE)

Leversteatos (n=1)

Kortisonkrävande övergående ALAT stegring (n=2)

Ingen utvecklade antikroppar mot faktor IX.

Ingen patient utvecklade signifikant T-cellsrespons mot faktor IX-R338L transgenen enligt analys med interferon-gamma ELISPOT.

Inga dödsfall

#### Allvarliga biverkningar (SAE) (n=7)

Sammanlagt 14 biverkningar. En patient som behandlades med kortison hade blödande duodenalsår och anemi. Vi saknar uppgift om övriga SAE.

Kortisonbehandling krävdes för att stävja förmodad immunrespons hos 28 patienter (62%). Ingen patient stod på kortikosteroider ett år efter administrering av fidanakogen-elaparvovek.

Inga rapporter om allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, trombosor eller hämning av faktor IX.

*ULN: Upper limit of normal; SD (standarddeviation); ABR: annualized bleeding rate; AIR: annualized infusion rate*

<b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b>	En mindre andel av patienterna (n = 6/45) återupptog profylaktisk behandling med faktor IX (5,1 till 20,5 månader efter tillförsel av fidanakogen-elaparvovek), fem patienter på grund av låg faktor IX-aktivitet och en patient på grund av ökad blödningsfrekvens [14]. Vid 15 månaders uppföljning saknades uppgifter om fyra patienter i BENEENE-2.
<b>Pipeline</b>	
<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	Enligt databasen Citeline, 2023-08-21, finns en annan genterapi med adenoassocierad virusvektor (AAV) för faktor IX i pipeline för behandling med hemofili B inom EU: <ul style="list-style-type: none"> <li>• verbrinacogene setparvovec, syntetisk AAV-S3, (Freeline Therapeutics), NCT03369444</li> </ul> Följande läkemedel i pipeline för behandling med hemofili B använder andra verkningsmekanismer: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fitusiran, siRNA (Genzyme/Sanofi), NCT03417102, NCT03549871 och NCT03417245 (Fas III)</li> <li>• marstacimab, monoklonal antikropp (Pfizer), NCT03938792 (Fas III)</li> <li>• koncizumab, monoklonal antikropp (Novo Nordisk), NCT05135559, NCT04082429, NCT04083781 (Fas III)</li> <li>• dalcinonacog alfa, subkutan rekombinant humant faktor IX (Catalyst Biosciences), NCT03995784 (Fas II)</li> <li>• SerpinPC, biologisk APC-hämmare (Centessa Pharmaceuticals), NCT05789524 (Fas IIb)</li> </ul>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	Inga andra indikationer studeras för närvarande för läkemedlet.

**Övrigt**

Barn har hittills inte inkluderats i de aktuella studierna.  
Behandlingseffekten av fidanakogen-elaparvovek är jämförbar med etranakogen-dezaparvovek.

**Författare****Isabella Ekheden**

Medicine doktor, specialistläkare  
Klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Stockholm

**Carl-Olav Stiller**

Docent, överläkare  
Klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Stockholm

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms ej föreligga.





## Referenser

1. George, L.A., et al., *Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(23): p. 2215-2227.
2. Dagens Medicin. *Dyrasteprisappen någonsin för ny genterapi*. 2022 [2023-10-05]; Available from: <https://www.dagensmedicin.se/alla-nyheter/lakemedel/dyraste-prislappen-nagonsin-for-ny-genterapi/>.
3. NT-rådet, r.s.f.l. *Hemgenix (etranakogen-dezaparvovek) vid hemofili B*. 2023 [2023-10-05]; Available from: <https://janusinfo.se/download/18.5aca7268188422488c13660/1684756319586/Avvakta-Hemgenix-2023-05-22.pdf>.
4. Soroka, A.B., et al., *Gene Therapy Approaches for the Treatment of Hemophilia B*. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(13).
5. Tomeo, F., et al., *Haemophilia, state of the art and new therapeutic opportunities, a regulatory perspective*. *Br J Clin Pharmacol*, 2021. **87**(11): p. 4183-4196.
6. Iorio, A., et al., *Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries*. *Ann Intern Med*, 2019. **171**(8): p. 540-546.
7. Nordic Hemophilia Council. *Nordic Hemophilia Guidelines*. 2022 [2023-10-05]; Available from: <https://www.nordhemophilia.org/library/Files/HemophiliaGuidelines/NHC.pdf>.
8. SBU. *Behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer*. 2011 [2023-10-05]; Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/behandling-av-blodarsjuka-med-koagulationsfaktorer/>.
9. Clinicaltrials.gov. *NCT02484092 A Gene Therapy Study for Hemophilia B 2020* [cited 2023-09-29]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02484092?term=NCT02484092&rank=1>.
10. Samelson-Jones, B.J., et al., *Follow-up of More Than 5 Years in a Cohort of Patients with Hemophilia B Treated with Fidanacogene Elaparvovec Adeno-Associated Virus Gene Therapy*. *Blood*, 2021. **138**: p. 3975.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT03861273 A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Factor IX Gene Therapy With PF-06838435 in Adult Males With Moderately Severe to Severe Hemophilia B (BENEGENE-2)* Sept. 14. 2023 [cited 2023-09-29]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03861273>.
12. ISTH 2023. *Oral communication 52.3 - Efficacy and Safety of Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Moderately Severe or Severe Hemophilia B: Results from the Phase 3 BENEGENE-2 Gene Therapy Trial*. 2023 [cited 2023-09-29]; Available from: <https://isth2023.eventscribe.net/fsPopup.asp?PresentationID=1256392&returl=YWpheGNhbGxzL3Nlc3Npb25pbmZvLmFzcD9QcmVzZW50YXRpb25JRD0xMjM1MTAx&mode=presInfo>.



13. Pfizer. *Press release: Pfizer Announces Positive Top-Line Results from Phase 3 Study of Hemophilia B Gene Therapy Candidate*. 2022 [cited 2023-09-29]; Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-results-phase-3-study>.
14. ISTH 2023. *Oral communication 52.3 (powerpoint presentation) - Efficacy and Safety of Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Moderately Severe or Severe Hemophilia B: Results from the Phase 3 BENEENE-2 Gene Therapy Trial*. 2023 [cited 2023-09-29].
15. ISTH 2023. *PB0186 - Results from BeneGene-1 Study: Prospective collection of bleeding rate in hemophilia B patients prior to phase 3 study (BeneGene-2) of fidanacogene elaparvovec*. 2023 [cited 2023-10-25]; Available from: <https://isth2023.eventscribe.net/fsPopup.asp?efp=VVhMVFTWlIxNjMzNQ&PresentationID=1255748&rnd=0.9842532&mode=presInfo>.

## 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](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne