

REPORT TECNICO
Hemgenix[®]
(Etranacogene dezaparvovec)

Marzo 2026

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Tecnico-Scientifico:

Dott. Pierluigi Russo

Report a cura di:

UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE

Direttore Dott.ssa Angela Del Vecchio

Angelica Carletto, Maria Colamonico, Filippo Viti De Angelis, Federica Romano, Annalisa Sammarco, Matteo Zanuzzi

CARATTERISTICHE DEL MEDICINALE

Procedura di autorizzazione per l'immissione in commercio: europea centralizzata (conditional approval).

Tipologia negoziale: Farmaco orfano.

Categoria ATC: B02BD16 (Fattori della coagulazione del sangue).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: CSL BEHRING GmbH.

PRIMA INDICAZIONE TERAPEUTICA AUTORIZZATA E RIMBORSATA:

Hemgenix è indicato per il trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX.

POSOLOGIA:

La dose raccomandata di Hemgenix è una dose singola di 2×10^{13} gc/kg di peso corporeo, corrispondente a 2 ml/kg di peso corporeo, somministrata in infusione endovenosa in seguito a diluizione con una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9mg/ml (0,9%). Hemgenix può essere somministrato una sola volta.

CONFEZIONI AMMESSE AL RIMBORSO DA PARTE DEL SSN:

Tabella 1

Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PHT
AIC: 050548015 1 x 10^{13} copie-genoma/ml concentrato per soluzione per infusione - Flaconcino da 10 ml	OSP		H	–	NO

MECCANISMO D'AZIONE:

Etranacogene dezaparvovec è un medicinale di terapia genica progettato per introdurre negli epatociti una copia della sequenza di DNA codificante il fattore IX umano per affrontare la causa principale dell'emofilia B. Etranacogene dezaparvovec è costituito da una sequenza di DNA codificante ottimizzata per il codone della variante Padova con guadagno di funzione (gain-of-function) del fattore IX umano (hFIXco-Padova), sotto il controllo del promotore LP1 specifico per il fegato, incapsulata in un vettore ricombinante adenovirus-associato di sierotipo 5 (AAV5), non replicante.

In seguito a una singola infusione endovenosa, etranacogene dezaparvovec mira preferenzialmente alle cellule epatiche, dove il DNA vettoriale risiede quasi esclusivamente in forma episomale. Dopo la trasduzione, etranacogene dezaparvovec dirige l'espressione epato-specifica a lungo termine della proteina del fattore IX Padova. Di conseguenza, etranacogene dezaparvovec migliora

parzialmente o completamente il deficit di attività procoagulante del fattore IX circolante nei pazienti con emofilia B.

INQUADRAMENTO DELLA MALATTIA

L'emofilia B è una rara malattia emorragica ereditaria a trasmissione autosomica recessiva che colpisce prevalentemente i maschi, dovuta alla carenza parziale o completa del Fattore IX (FIX) della coagulazione.

La gravità della patologia è classificata in base ai livelli di FIX nel sangue: emofilia lieve (livelli di fattore IX compresi tra 5 e 40 UI/dl o dal 5 a <40% del normale), moderata (livelli tra 1 e 5 UI/dl o dall' 1 a <5% del normale), e severa (livelli <1 UI/dl o <1% del normale). Più recentemente negli studi clinici è stata introdotta un'ulteriore categoria definita moderatamente severa con livelli di fattore IX compreso tra l'1% e il 2%. Tuttavia, a seconda delle mutazioni coinvolte si manifestano fenotipi variabili tra individui con lo stesso livello di fattore IX. Gli eventi emorragici (spontanei o post-traumatici) possono portare a complicanze non solo fisiche, ma anche a un impatto negativo sulla salute mentale, sociale e lavorativa dei pazienti.

PROFILO EPIDEMIOLOGICO

A livello epidemiologico, l'emofilia B è poco diffusa. Uno studio internazionale del 2019¹ ha stimato una prevalenza media di 3,8 casi per 100.000 maschi (per tutte le gravità) nei Paesi ad alto reddito (Australia, Canada, Francia, Italia, Nuova Zelanda e Regno Unito).

In Europa, l'emofilia B rappresenta circa il 16,7% di tutti i casi di emofilia, con la maggiore percentuale di soggetti affetti nella fascia di età superiore ai 19 anni².

In Italia, secondo i dati raccolti nel Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC) dell'ISS³, la prevalenza si attesta su 1,5/100.000 abitanti e 2,9/100.000 maschi. La prevalenza dell'emofilia B severa risulta pari a 1,0/100.000 maschi.

INQUADRAMENTO TERAPEUTICO

Il trattamento standard attuale per l'emofilia B è la terapia sostitutiva con Fattore IX (FIX), somministrata per via endovenosa.

L'approccio principale è la profilassi (regolare somministrazione preventiva), specialmente per i casi severi ed anche nelle forme più lievi nei pazienti con fenotipo emorragico. La profilassi è fondamentale perché riduce la frequenza degli episodi di sanguinamento (soprattutto quelli articolari) e previene l'artropatia (danno articolare cronico) in modo più efficace rispetto al trattamento "on-demand" (solo in caso di emorragia acuta).

I regimi di dosaggio devono essere individualizzati in base al paziente, alla frequenza dei sanguinamenti e alla presenza di complicanze (come gli inibitori del FIX).

In Italia, sono disponibili vari concentrati di FIX (di derivazione plasmatica o ricombinanti, a emivita standard o prolungata). Tuttavia, questa terapia richiede frequenti e talvolta dolorose iniezioni endovenose, che comportano anche il rischio di infezioni e complicanze legate all'accesso venoso.

EFFICACIA CLINICA

Il programma di sviluppo clinico di etranacogene dezaparvovec comprende tre studi di cui il principale è lo studio HOPE- B (CT-AMT-061-02, NCT03569891), di fase III, condotto in aperto e senza braccio di controllo, su individui adulti maschi con emofilia B severa (81,5%) o moderatamente severa con fenotipo emofilico grave (18,5%)⁴.

Un totale di 54 pazienti (su 67 inizialmente arruolati) in profilassi con fattore IX esogeno è stato sottoposto al trattamento dopo una fase di *lead in* di almeno 26 settimane. Un partecipante ha ricevuto solo una dose parziale (circa 10%) ma è rimasto nello studio.

La fase di *lead-in* dello studio è stata utilizzata per registrare gli episodi di sanguinamento che si sono verificati durante la profilassi con fattore IX esogeno e quindi come periodo di confronto per valutare gli endpoint di efficacia e sicurezza prima e dopo il trattamento.

ENDPOINT PRIMARIO

Il trattamento ha portato a una riduzione significativa del tasso annualizzato di sanguinamenti (ABR) del 64% nel periodo post-trattamento (7° al 18° mese) rispetto al periodo precedente (*lead-in*), dimostrando non solo la non inferiorità ma anche la superiorità statistica rispetto alla profilassi continua con FIX esogeno utilizzata nel periodo *lead in* (rate ratio dell'ABR aggiustato di 0,36 (95% Wald CI: 0,20; 0,64); $p = 0,0002$). Il numero di soggetti che non hanno manifestato alcun evento emorragico è più che raddoppiato nel periodo compreso tra 7 e 18 mesi [34/54 (63,0%)] rispetto al basale [14/54 (25,9%)].

In merito alla durabilità nel tempo degli effetti del trattamento, i livelli medi di attività di fattore IX non contaminati dopo la somministrazione del farmaco risultano stabili fino a 24 mesi (media al mese 24: 36,66% [DS 18,96]). La quasi totalità dei pazienti (52 su 54) ha interrotto e mai più ripreso la profilassi con FIX esogeno a partire dal 21° giorno dopo il trattamento e fino a 24 mesi, ricorrendo al fattore solo "al bisogno" a seguito di un sanguinamento. Dei 2 soggetti rimanenti che non hanno interrotto la profilassi:

- 1 soggetto ha interrotto l'infusione dopo aver ricevuto circa il 10% della dose completa.
- 1 soggetto presentava un titolo elevato di NAb AAV5 al basale (1:3212).

Per quanto riguarda il sottogruppo dei pazienti con anticorpi anti-AAV5 al basale, tuttavia, non è stata osservata una correlazione clinicamente significativa tra il titolo anticorpale anti-AAV5 preesistente e l'attività del fattore IX fino ad un titolo di 1:678. Inoltre, nel limitato sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto corticosteroidi i livelli medi di attività FIX sono rimasti nel range di classificazione dell'emofilia lieve.

Ad oggi, non si può escludere che in alcuni pazienti specifici il beneficio dell'attività endogena di FIX possa diminuire nel tempo, rendendo necessaria la potenziale ripresa della profilassi esogena.

ENDPOINT ESPLORATIVI

Gli *endpoint* esplorativi forniscono ulteriori dettagli sull'efficacia del farmaco etranacogene dezaparvovec, tra questi:

- **Livelli di Proteina FIX:** I livelli di proteina del Fattore IX (FIX) hanno mostrato una certa oscillazione tra le visite, ma si sono mantenuti stabilmente nell'intervallo compreso tra il 19,35% e il 25,5% per tutti i 24 mesi successivi al trattamento.
- **Salute Articolare (Punteggio HJHS):** Si è registrato un miglioramento statisticamente significativo della salute articolare misurata dal punteggio HJHS (Hemophilia Joint Health Score), con una riduzione media nel punteggio HJHS di -1,7 ($p = 0,0196$) nei primi 12 mesi dopo il trattamento rispetto al periodo *lead-in* e di -2,1 ($p = 0,0019$) tra il mese 12 e 24.
- **Qualità della Vita e Funzionalità:** La maggior parte degli indici di funzionalità e qualità della vita non ha mostrato cambiamenti sostanziali. I punteggi relativi alla capacità lavorativa e allo svolgimento di attività regolari (WPAI) e gli indici di dolore (BPI) e di abilità funzionali (HAL) sono risultati simili o non sostanzialmente modificati rispetto ai valori pre-trattamento a 24 mesi. Anche altri *score* che valutano aspetti della Qualità della Vita (QoL), come l'Hem-A-QoL, l'EQ-5D-5L e il questionario PROBE, hanno registrato risultati incerti o sovrapponibili prima e dopo il trattamento. Tuttavia, si sono osservati miglioramenti nominalmente significativi nel punteggio totale Hem-A-QoL. La differenza media LS (errore standard [ES]) tra il periodo post-trattamento e il periodo di *lead in* è stata di -5,50 (0,97; p nominale $< 0,0001$) nel primo anno e di -6,0 (1,15; p nominale $< 0,0001$) nel secondo anno dopo il trattamento⁵.

UPDATE DELL'ANALISI DI EFFICACIA

In merito alla durabilità nel tempo degli effetti del trattamento, ad un follow-up di 36 e 48 mesi i livelli medi di attività di fattore IX non contaminati dopo la somministrazione del farmaco risultano stabili, come da dati confidenziali sottomessi dall'azienda. Anche l'attività del fattore IX prodotto dal paziente si è mantenuta stabile a 48 mesi. Il consumo di FIX esogeno così come il numero delle infusioni si sono ridotti significativamente a circa il 3% rispetto al periodo *lead-in*.

Si segnala, infine, che sono stati recentemente pubblicati dati di fine studio riportati nella sezione "Commenti dell'azienda titolare dell'AIC di Hemgenix".

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Etranacogene dezaparvovec è stato generalmente ritenuto sicuro e ben tollerato fino a 48 di follow-up. Gli **eventi avversi più comuni** correlati al trattamento includono il rialzo delle transaminasi (gestito con corticosteroidi per una durata media di 81 giorni, risolto entro 6 mesi, senza recidive in due

anni), cefalea e malattia simil-influenzale, reazioni correlate all'infusione (più frequenti in chi aveva anticorpi anti-AAV5 preesistenti).

RISPOSTA IMMUNITARIA

Tutti i pazienti hanno sviluppato una risposta anticorpale (IgG anti-AAV5) entro 3 settimane, mantenendo titoli elevati fino a 24 mesi. Nonostante la sieropositività pre-trattamento non abbia alterato il profilo di eventi avversi, i limitati dati clinici suggeriscono una tendenza all'aumento del rischio di reazioni all'infusione, compresa l'ipersensibilità, nei pazienti sieropositivi. Nello studio non è stato osservato lo sviluppo di inibitori neutralizzanti il Fattore IX, tuttavia tale rischio non può essere escluso a causa del breve follow-up e del campione limitato dello studio.

RISCHIO ONCOLOGICO (CARCINOMA EPATOCELLULARE - HCC)

Un paziente ha sviluppato un carcinoma epatocellulare (HCC), che gli sperimentatori hanno ritenuto improbabilmente attribuibile al trattamento, data la presenza di altri fattori di rischio e alterazioni genetiche nel paziente. Le biopsie hanno confermato un bassissimo livello di integrazione del vettore (che risiede quasi esclusivamente in forma episomale, non integrata). Tuttavia, il potenziale rischio di malignità a lungo termine dovuto all'integrazione del vettore non può essere escluso a causa del breve follow-up e del campione limitato.

SHEDDING DEL VETTORE

La clearance del DNA del vettore dal sangue e dallo sperma è tempo-dipendente con persistenza del vettore fino a 24 mesi di follow up (solo il 56% (30/54) dei pazienti ha raggiunto l'assenza di DNA vettoriale nel sangue e il 69% (37/54) nello sperma entro il 24° mese).

QUALITÀ DELLA VITA

Per quanto riguarda la qualità della vita, nello studio HOPE-B sono stati inclusi i seguenti due endpoint secondari:

- Punteggio di attività fisica totale iPAQ durante i 12 mesi successivi alla somministrazione di AMT-061 rispetto alla fase di lead-in.
- Punteggi della scala analogica visiva (VAS) EQ-5D-5L durante i 12 mesi successivi alla somministrazione di AMT 061 rispetto alla fase di lead-in.

Nessuno di questi endpoint ha raggiunto la significatività statistica nei primi 12 mesi post trattamento; tuttavia, si è registrato un miglioramento nei punteggi VAS EQ-5D-5L nel periodo 12-24 mesi post trattamento rispetto al periodo di lead-in.

RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ

Sulla base dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi individuati con la determina AIFA Pres/966/2025, ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232 e ss.mm.ii, viene riconosciuta l'innovatività terapeutica del farmaco per l'indicazione rimborsata con una validità prevista di 36 mesi, dal 04/09/2025 al 03/09/2028. Per ulteriori dettagli si rinvia al report di valutazione dell'innovatività pubblicato sul sito dell'AIFA alla pagina: [Farmaci innovativi | Agenzia Italiana del Farmaco \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi).

Tabella 2

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	INNOVAZIONE TERAPEUTICA	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
Hemgenix®	Etranacogene dezaparvovec	Trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX.	Innovativo	04/09/2025	03/09/2028

COSTO DEL TRATTAMENTO

Tabella 3

Principio attivo	Etranacogene dezaparvovec
ATC V livello	B02BD16
Specialità	Hemgenix®
Confezione	1 x 10 ¹³ copie-genoma/ml concentrato per soluzione per infusione - Flaconcino da 10 ml
Prezzo al pubblico (IVA esclusa)	€ 4.621.120
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 2.800.000
Dose raccomandata in RCP	2 x 10 ¹³ cg/kg di peso corporeo
Numero confezioni per la durata del trattamento	Terapia one-shot
Costo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa	€ 2.800.000
Condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio Sanitario Nazionale e meccanismo di rimborso condizionato (Payment by results - PbR) come da condizioni negoziali.

VALUTAZIONI ECONOMICHE

L'azienda ha presentato una analisi di costo-efficacia in cui la terapia con Hemgenix® è stata confrontata con un basket di Fattori IX ricombinanti ad emivita prolungata e standard.

Tabella 4

Popolazione oggetto di analisi	Pazienti con emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore IX. Età di partenza 41,5 anni, coerentemente con le caratteristiche del pool dei pazienti del trial clinico Hope-B.
Prospettiva analisi	Servizio Sanitario Nazionale.
Comparatori	Terapia di profilassi con prodotti ricombinanti ad emivita prolungata e standard (rFIX: Idelvion, Alprolix, Refixia, Benefix, Rixubis). I parametri sia di efficacia che di costo sono stati imputati come media, pesata in base alle quote di mercato (su base pazienti).
Orizzonte temporale	<i>Lifetime (59 anni)</i> . Analisi di scenario: 8 anni.
Tasso di sconto	3% annuo per costi e benefici.
Outcome di salute	QALYs e Anni di vita guadagnati.
Tipologia del modello	Modello di Markov, caratterizzato da quattro differenti stati (PS 0-4, PS 5-12, PS 13-20 e PS 21-28) basati sul Pettersson Score e lo spostamento tra gli stati è determinato dalla frequenza degli episodi di sanguinamento. È inclusa una correzione del semiciclo.
Fonti dati di efficacia	I dati di efficacia sono stati estratti principalmente dal trial clinico di fase III HOPE-B e dagli studi registrativi sui concentrati di Fattore IX a emivita prolungata (FIX EHL). Il confronto tra le alternative in termini di efficacia si basa su un confronto indiretto naïve (non ancorato e non aggiustato). Per la stima della durabilità dell'effetto di etranacogene dezaparvovec, è stato sviluppato un modello statistico predittivo a partire dagli studi clinici (Shah et al., 2023 ⁶), in cui la risposta al trattamento viene definita in base alla percentuale di pazienti che mantiene livelli di attività di FIX >5%.
Fonti dati di utilità	I valori di utilità per gli stati di salute sono basati sullo studio Fischer et al. (2016) ⁷ . Sono previste anche delle perdite di utilità in caso si verifichino episodi di sanguinamento (valore medio derivato dagli studi Neufeld (2012) ⁸ , Mazza (2016) ⁹), sostituzione delle articolazioni (valore basato su O'Hara, 2018 ¹⁰) e frequenza delle somministrazioni delle terapie sostitutive FIX (Matza, 2015 ¹¹).
Fonti dati di costo	- Costo dei farmaci: - rFIX: media pesata dei prezzi netti di gara; - Etranacogene dezaparvovec: prezzo ex-factory netto come da accordo negoziale.

	Altri costi diretti sanitari: stima del consumo di risorse da <i>expert opinion</i>; valorizzazione mediante il Tariffario delle prestazioni specialistiche e ambulatoriali.¹² Tutti i costi ricavati dalla letteratura sono stati attualizzati secondo gli indici dei prezzi al consumo.¹³
Assunzioni principali	- Soglia FIX per stimare pazienti che rimangono liberi da profilassi con FIX: 5% di attività di FIX. - Durabilità dell'effetto del trattamento: stimata attraverso un modello statistico predittivo a partire dagli studi clinici. - Hazard ratio mortalità: è stato assunto un hazard ratio pari a 0 tra la mortalità e la progressione della malattia, implicando che la patologia non influisce sull'aspettativa di vita dei pazienti con emofilia B. - Probabilità di transizione: i pazienti avanzano di 1 punto PS ogni 12,6 episodi di sanguinamento articolare che sperimentano. Questa assunzione è legata a quanto stimato in un modello di regressione precedentemente pubblicato da Fisher et al.¹⁴ - Aderenza: è stato assunto che le alternative terapeutiche fossero associate a un tasso di aderenza del 100%. - Probabilità di sostituzione dell'articolazione: il modello assume lo stesso valore sia per l'intervento che per i comparatori dell'analisi. - Profili di sicurezza (eventi avversi e loro durata): il modello non prevede differenze specifiche tra i comparatori dell'analisi. - Utilizzo delle risorse: nell'approccio di micro-costing, l'uso delle risorse per ciascuno stato di salute è stato stimato sulla base di <i>expert opinion</i>.
Analisi di sensibilità	Il modello ha incluso la realizzazione di un'analisi di sensibilità, sia deterministica che probabilistica, per la determinazione dell'incertezza caratterizzante i parametri considerati. Mediante tale analisi è stato possibile individuare i driver considerati il cui scostamento comporta un impatto significativo sui risultati ottenuti rispetto al base-case.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE ANALISI FARMACOECONOMICHE

La qualità dell'analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist tratta da Kim DD et al., 2023¹⁵. Su un totale di 48 criteri (24 per valutare la qualità metodologica e 24 riguardanti la qualità del reporting), lo score finale è stato pari al 69,5% (Methodological Quality) e 100% (Reporting Quality).

ASSUNZIONI ED ALTRI ELEMENTI DI INCERTEZZA DELL'ANALISI

Di seguito si elencano le principali assunzioni della valutazione economica presentata, evidenziando come eventualmente l'incertezza sottostante sia stata gestita all'interno dell'analisi:

Tabella 5

Parametro/ assunzione	Assunzioni critiche	Livello di criticità	Gestione dell'incertezza
Assunzioni di efficacia (ABR, AjBR)	Per individuare il momento della progressione sulla scala PS, il modello utilizza gli AjBR (Annualized joint Bleeding Rate) e ABR (Annualized Bleeding Rate) riportati negli assessment report di EMA per i rFIX e quelli corrispondenti alla popolazione responder per etranacogene dezaparvovec. In particolare, è stata considerata la media di tutti gli rFIX ponderata per le market share stimate dall'azienda. Commento: Per la stima dell'efficacia relativa non è stato utilizzato un confronto indiretto appropriato e robusto. I QALY incrementali associati alla terapia genica risultano comunque inferiori rispetto a quelli di altri modelli pubblicati in letteratura.	Non valutabile	N.A.
Durability di etranacogene dezaparvovec	Stima della durabilità mediante un modello statistico predittivo sviluppato a partire dagli studi clinici (Shah et al., 2023) fino a 25,5 anni. Commento: Le previsioni del modello statistico di Shah et al. 2023, si basano su dati limitati e non aggiornati (2 anni di follow-up per i 52 pazienti nella popolazione mFAS dello studio di fase III HOPE-B e 3 anni di follow-up per 3 pazienti di fase IIb). Inoltre, nel modello di Shah et al. sono esclusi due pazienti dello studio HOPE-B, uno che ha ricevuto una dose parziale a causa di una reazione avversa e un altro con titolo elevato di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 prima del trattamento. Ad oggi ci sono pochi dati per proiettare la durabilità della terapia genica. I dati al follow up di 4 anni dello studio HOPE-B mostrano un sostanziale mantenimento dell'effetto. Ulteriori dati, su un numero esiguo di pazienti sottoposti alla variante wilde-type AMT-060, provengono dallo studio CT-AMT-060-01 (NCT02396342) di fase I/II, per un follow up complessivo di 8 anni. Oltre gli otto anni non esistono dati.	Elevato	Analisi di scenario: durabilità fino a 8 anni. Per i primi 5 anni, la durabilità di etranacogene dezaparvovec è stata stimata sulla base del modello statistico di Shah et al. 2023. Dall'anno 6 all'anno 8 si assume una riduzione del 10% dell'attività di FIX anno su anno dei pazienti liberi da profilassi.
Aderenza rFIX	Nel caso-base è stata assunta una aderenza alla terapia di profilassi con rFIX del 100%. Commento: L'elevato carico terapeutico correlato alla terapia con FIX può comportare una aderenza incompleta allo schema di profilassi assegnato. Inoltre, l'aderenza alla profilassi è comunemente definita come ricezione di almeno l'80% del numero di iniezioni previste.	Moderato	Analisi di scenario: aderenza a rFIX 80%.
Soglia di attività di FIX per stimare il ritorno alla profilassi dei pazienti	Attività di FIX <5%.	Moderato	Analisi di scenario: soglia di attività di FIX <2% (meno conservativa)

MODIFICHE APPORTATE AL MODELLO FARMACOECONOMICO TRASMESSO DALL'AZIENDA

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto, sono state effettuate le seguenti modifiche:

1. Il prezzo ex-factory di Hemgenix® è stato imputato al lordo delle riduzioni di legge e al netto dello sconto obbligatorio sul prezzo ex factory come da accordo negoziale.
2. I prezzi dei Fattori IX sono stati imputati sulla base dei prezzi medi riscontrati nei flussi della tracciabilità del farmaco.

Nel caso-base l'impatto atteso del PbR non è stato incluso.

RISULTATI DELLA VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA DOPO LA REVISIONE

Il modello cattura il beneficio della terapia genica in termini di espressione del fattore endogeno nel tempo, prevenzione dei sanguinamenti, eliminazione della necessità di una profilassi continua e miglioramento della qualità della vita.

Tenuto conto della revisione del modello di costo-efficacia e adottando le assunzioni più conservative nella prospettiva di tutela della salute, ovvero quelle più pessimistiche rispetto all'efficacia della nuova terapia, i risultati delle analisi in termini di costo-efficacia incrementale (ICER) sono riportati nella tabella seguente:

Tabella 6

Valori attesi scontati	etranacogene dezaparvovec [A]	rFIX [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali			-4.282.848 €	
Anni di vita	23,039	23,039	0,000	
QALYs	18,584	18,973	0,389	Dominante

ANALISI DI SCENARIO A CURA DELL'UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE (UVE)

È stata svolta un'analisi di scenario al fine di ricalcolare l'ICER di etranacogene dezaparvovec vs. rFIX dalla prospettiva del SSN, al variare di alcuni parametri e assunzioni del modello di costo-efficacia fornito dall'azienda. La tabella 7 presenta i risultati dell'analisi di scenario.

Tabella 7

	Caso-base	Scenario alternativo	Δ Costi	Δ QALY	ICER (QALY)
1#	Durability di etranacogene dezaparvovec come da modello statistico predittivo di Shah et al., 2023.	Orizzonte temporale fino a 8 anni e riduzione del 10% dell'attività di FIX dall'anno 6 all'anno 8.	-559.325 €	0,130	dominante
2#	Prezzo ex-factory di Hemgenix al lordo delle	Prezzo ex-factory di Hemgenix al netto delle	-4.419.348 €	0,389	dominante

	riduzioni di legge in quanto farmaco innovativo	riduzioni di legge, che saranno applicate dopo i 36 mesi di validità dello status di innovatività.			
3#	Esclusione dell'impatto atteso del PbR	Inclusione dell'impatto atteso del PbR	-4.289.934 €	0,389	dominante
4#	Compliance a rFIX 100%	Compliance a rFIX 80%	-2.928.576 €	0,389	dominante
5#	Soglia di attività di FIX <5%	Soglia di attività di FIX <2%	-4.768.307 €	0,423	dominante

ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA

L'incertezza dei risultati di costo-efficacia incrementali viene rappresentata mediante il piano di costo-efficacia e la curva di accettabilità, attraverso la quale viene illustrata la probabilità che il trattamento sia costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica considerata, a diversi livelli di valori soglia individuati.

Etranacogene dezaparvovec risulta la strategia dominante in tutte le simulazioni dell'analisi.

Figura 1. Piano di costo-efficacia di etranacogene dezaparvovec vs. rFIX

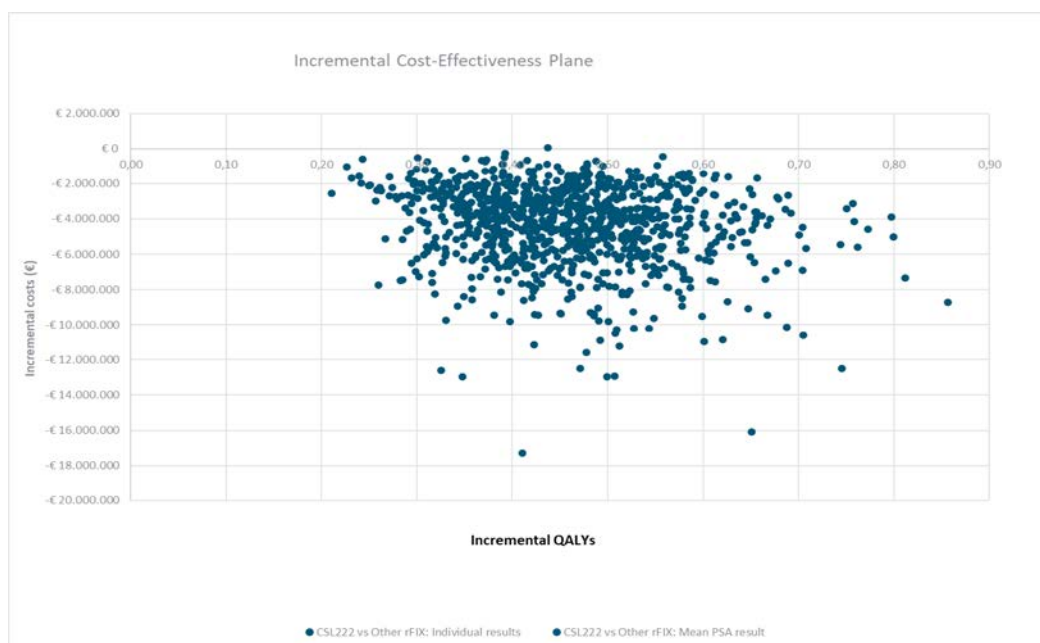
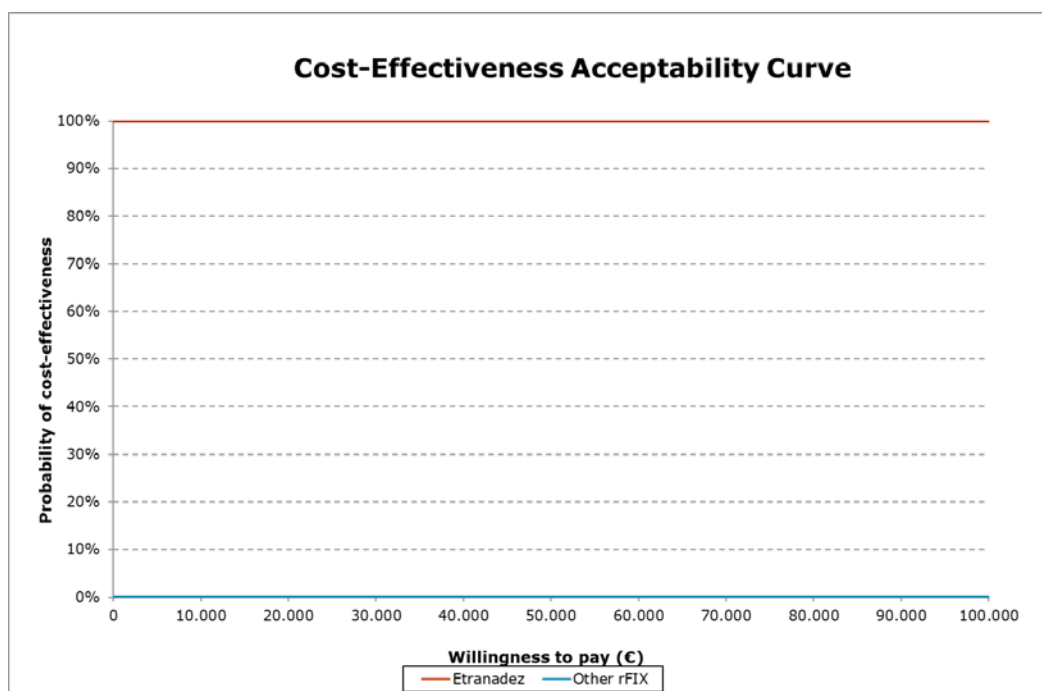


Figura 2. Curva di accettabilità di etranacogene dezaparvovec vs. rFIX



COMMENTI DELL'AIFA AI RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

L'analisi di costo-efficacia mostra che etranacogene dezaparvovec risulta la strategia dominante rispetto alla terapia di profilassi con rFIX, in quanto associata ad un guadagno di +0,39 QALY - senza nessun guadagno in termini di sopravvivenza - e ad una riduzione di costi nell'orizzonte temporale lifetime.

Le principali fonti di incertezza sono legate alla stima dell'efficacia comparativa, basata su un confronto indiretto naïve, al profilo di sicurezza e alla durabilità dell'effetto di etranacogene dezaparvovec nel lungo termine. Qualora la percentuale di pazienti che tornano alla profilassi con rFIX dovesse risultare superiore a quanto previsto dal modello di durabilità, allora i costi complessivi associati a etranacogene dezaparvovec risulterebbero sottostimati e i QALY totali sovrastimati, con un impatto potenzialmente rilevante in termini di ICER.

COMMENTI DELL'AZIENDA TITOLARE DELL'AIC DI HEMGENIX®

In merito alla durabilità nel tempo degli effetti del trattamento, sono stati recentemente pubblicati i dati di fine studio¹⁶ i quali mostrano che la riduzione degli ABR per tutti i sanguinamenti si è mantenuta stabile anche a 5 anni. Il tasso annualizzato di sanguinamento nei mesi dal 7° al 60° dopo il trattamento, rispetto al periodo di lead-in, è di 0,37 (CI di Wald al 95%, da 0,18 a 0,76) con una

riduzione del 63% (intervallo di confidenza [CI] di Wald al 95%, da 24 a 82). I livelli medi di attività di fattore IX non contaminati dopo la somministrazione del farmaco risultano stabili fino a 60 mesi, al 5° anno su 52 (96%) pazienti la media $\pm$ SD era di 36.1 ± 15.7 IU per decilitro.

51 partecipanti (94%) hanno sospeso e mai ripreso la profilassi. In aggiunta ai due partecipanti sopra riportati che non hanno risposto al trattamento, 1 partecipante è tornato alla profilassi continuativa con FIX al mese 29 dopo aver riportato episodi emorragici.

Il consumo medio annualizzato di fattore IX esogeno tra tutti i partecipanti, escluso l'uso per procedure invasive è diminuito del 96% dal mese 7 al mese 60 rispetto al periodo di lead-in. Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza, gli eventi avversi possibilmente correlati al trattamento verificatisi dopo il mese 6 sono rari.

Non è stato segnalato alcuno sviluppo di inibitori del fattore IX o eventi trombotici durante il periodo di analisi di 5 anni.

Questi dati confermano l'efficacia e la sicurezza di etranacogene dezaparvovec nel lungo periodo. Con riferimento all'incertezza sulla durabilità dell'effetto a lungo termine di Hemgenix® si ritiene opportuno precisare che l'attuale schema di rimborso inclusivo di un Management Entry Agreement è stato strutturato proprio al fine di mitigare l'incertezza associata alla durata dell'efficacia clinica e il conseguente potenziale impatto economico. Inoltre, il modello di Shah et al. 2023 includeva un declino dell'attività di FIX nel tempo molto conservativo rispetto a quanto i risultati finali dello studio HOPE-B hanno poi dimostrato, ovvero una sostanziale stabilità dei livelli di FIX nel tempo con persistenza dell'effetto terapeutico di Hemgenix®. A ulteriore supporto, è attualmente in corso uno studio di estensione con follow-up addizionale di 10 anni, volto a garantire la disponibilità di dati di lungo periodo sull'efficacia e la sicurezza del trattamento.

I QALY stimati nella valutazione di costo-efficacia (CEM) rappresentano una stima conservativa del beneficio della terapia genica (GT), in quanto l'evidenza attualmente disponibile non consente di catturare in modo completo le disutilità associate alla profilassi cronica e il relativo burden terapeutico. Inoltre, l'orizzonte temporale dello studio registrativo di Hemgenix® limita la piena valorizzazione dei benefici del farmaco nel lungo periodo. La disponibilità di ulteriori studi e di evidenze di real-world potrà consentire una più accurata quantificazione del beneficio in termini di QALY e del valore incrementale di Hemgenix®. Ciononostante, i risultati della CEM indicano che Hemgenix® è associato a un beneficio clinico ed economico rilevante nel medio-lungo termine.

REGISTRI DI MONITORAGGIO

In questa sezione saranno pubblicati gli approfondimenti relativi ai dati raccolti attraverso il registro di monitoraggio di Hemgenix® nel momento in cui saranno richiesti dalla Commissione Scientifica ed Economica, o previsti ad esito di procedure di rinegoziazione del prezzo e/o della rimborsabilità.

ITER REGOLATORIO DEL PREZZO E DELLA RIMBORSABILITÀ

Tabella 8

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento
CHMP opinion	15 dicembre 2022
EC Decision	20 febbraio 2023 - Approvazione condizionata
European Public Assessment Report (EPAR) ¹⁷	28 febbraio 2023
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	10 febbraio 2023
Parere del Segretariato HTA	12 settembre 2023
Parere della CTS	3-5 aprile 2023
Approvazione delle schede del registro di monitoraggio https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1	10-14/06/2024
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi	04/09/2025 - 03/09/2028
Parere della Commissione Scientifica ed Economica	19-23 maggio 2025 e 14-18 luglio 2025
Durata dell'accordo negoziale	24 mesi
Deliberazione del CdA	29 luglio 2025
Determinazione AIFA	PRES 1113/2025 del 27 agosto 2025
Pubblicazione in GU	3 settembre 2025
Prima versione approvata del report tecnico-scientifico	2 febbraio 2026
Versione finale approvata del report tecnico-scientifico	3 marzo 2026

Referenze bibliografiche

- ¹ Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, 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):542–6.
- ² World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2020. 2021. Disponibile su: www.wfh.org.
- ³ Abbonizio F, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), Giampaolo A. Rapporti ISTISAN 20/14. Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2018. 2020.
- ⁴ Pipe SW. and Al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B *N Engl J Med* 2023;388:706-718 DOI: 10.1056/NEJMoa2211644.
- ⁵ Itzler R et al. Effect of etranacogene dezaparvovec on quality of life for. Severe and moderately severe haemophilia B participants: Results from the phase III HOPE-B trial 2 years after gene therapy". *Haemophilia.* 2024;1–11.
- ⁶ Shah J, Kim H, Sivamurthy K, Monahan PE, Fries M. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin.* 2023 Feb;39(2):227-237.
- ⁷ Fischer, K., et al., The association of haemophilic arthropathy with Health-Related Quality of Life: a post hoc analysis. *Haemophilia*, 2016. 22(6): p. 833-840.
- ⁸ Neufeld EJ, Recht M, Sabio H, et al. Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: observations from the dosing observational study in hemophilia. *Value in Health.* 2012;15(6):916-925.
- ⁹ Mazza G, O'Hara J, Carroll L, Camp C, Hoxer CS, Wilkinson L. The Impact of Haemophilia Complications on Health-Related Quality of Life for Adults with Severe Haemophilia. *Value in Health.* 2016;19(7):A593.
- ¹⁰ O'Hara J, Walsh S, Camp C, et al. The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia. *Health Econ Rev.* 2018;8(1):1.
- ¹¹ Matza LS, Sapra SJ, Dillon JF, Kalsekar A, Davies EW, Devine MK, Jordan JB, Landrian AS, Feeny DH. Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. *Eur J Health Econ.* 2015 Dec;16(9):1005-18. doi: 10.1007/s10198-014-0649-6.
- ¹² Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Available from: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=3&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>
- ¹³ ISTAT. Indice dei prezzi al consumo per le rivalutazioni monetarie. 2021; Available from: <https://www.istat.it/it/archivio/30440>.
- ¹⁴ Fischer, K., et al., Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta Radiol*, 2002. 43(5): p. 528-32.
- ¹⁵ Kim DD, Do LA, Synnott PG, Lavelle TA, Prosser LA, Wong JB, Neumann PJ. Developing Criteria for Health Economic Quality Evaluation Tool. *Value Health.* 2023 Aug;26(8):1225-1234. doi: 10.1016/j.jval.2023.04.004. Epub 2023 Apr 15. PMID: 37068557.
- ¹⁶ Pipe, Steven W., et al. "Final analysis of a study of etranacogene dezaparvovec for hemophilia B." *New England Journal of Medicine* 394.5 (2026): 463-474. DOI: 10.1056/NEJMoa2514332).
- ¹⁷ European Medicines Agency. European Public Assessment Report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix#assessment-history>.