

# Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til hæmofili A

### Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. maj 2019
Godkendelsesdato	15. maj 2019
Dokumentnummer	48187
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	12. december 2018

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 15. maj 2019

## Formål

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger for terapiområder til regionerne, som skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Formålet med denne behandlingsvejledning er at give anbefalinger for valg af lægemidler til patienter med hæmofili A, herunder patienter, som har udviklet inhibitor mod et FVIII-præparat.

Anbefalingerne er baseret på en systematisk litteraturgennemgang og fagudvalgets kliniske vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, og om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Fagudvalget forholder sig derudover til fordele og ulemper ved skift mellem lægemidlerne.

I dokumentet ”Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til hæmofili A” er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.

På baggrund af behandlingsvejledningen udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor eventuelle klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

## Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til behandling af hæmofili A

Hæmofili A skyldes mangel på faktor VIII (FVIII) – en koagulationsfaktor, som er nødvendig for at standse blødninger. Medicinrådets anbefalinger omfatter valg af lægemidler til patienter med hæmofili A, herunder patienter, som har udviklet neutraliserende antistoffer (inhibitor) mod et FVIII-præparat.

### **Anbefalinger for patienter med hæmofili A**

Anbefalingerne for hæmofili A er opdelt i profylaktisk (forebyggende) behandling og on-demandbehandling (behandling ved behov).

### **Profylaktisk behandling**

Ved svær hæmofili A ses spontane led- og muskelblødninger der på sigt medfører svære ledforandringer, invaliditet og kroniske smerter. Målet med den profylaktiske behandling er at undgå ledblødninger og livstruende blødninger. Patienter med svær hæmofili A og enkelte patienter med moderat hæmofili A får tilbudt profylaktisk hjemmebehandling med et FVIII-præparat. Det foregår i praksis ved, at patienten eller evt. dennes forældre selv administrerer intravenøs infusion af et FVIII-præparat flere gange om ugen. Man skelner imellem standard FVIII-præparater, FVIII-præparater med forlænget halveringstid (*extended half life*, EHL) og emicizumab, som efterligner funktionen af FVIII og gives subkutant 1-4 gange om måneden. Anbefalingerne for profylaktisk behandling adresserer følgende kliniske spørgsmål:

1. *Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til profylaktisk behandling?*
2. *Kan patienter i profylaktisk behandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?*
3. *Hvilke patienter i profylaktisk behandling opnår en klinisk relevant fordel af at skifte til et FVIII-præparat med forlænget halveringstid?*

4. Hvilke patienter opnår en klinisk relevant fordel ved at skifte til profylaktisk behandling med emicizumab?

Anbefalinger opdeles endvidere efter, om patienten er tidligere behandlet (*previously treated patients*, PTP) eller tidligere ubehandlet (*previously untreated patients*, PUP), da kun få af lægemidlerne er godkendt til PUP.

*PTP (tidligere behandlede patienter)*

- Anvend et af de ligestillede standard FVIII- eller EHL-præparater, som er godkendt til aldersgruppen.
- Skift ikke mellem standard FVIII-præparaterne, med mindre der er lægefaglig indikation herfor.
- Skift fra et standard FVIII-præparat til et EHL-præparat, hvis der er lægefaglig indikation for at forlænge dosisintervallet pga. vanskelig veneadgang eller opnå højere dalværdi pga. dokumenterede gennembrudsblødninger.
- Overvej emicizumab, hvis patienten har:
  - Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
  - Gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler som førstevalg til min. 90 % af populationen	<u>Standard FVIII-præparater</u> Lonotocog alfa (Afstyla) Moroctocog alfa (ReFacto) Octocog alfa (Advate og Kovaltry) Simoctocog alfa (Nuwiq) Turoctocog alfa (NovoEight)
	<u>EHL-præparater</u> Damoctocog alfa pegol (Jivi) <sup>1</sup> Efmoroctocog alfa (Elocta) Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) <sup>1</sup> Turoctocog alfa pegol (Esperoct) <sup>1</sup>
Overvej	Emicizumab (Hemlibra)
1. Lægemidlet har kun indikation til voksne og børn $\geq 12$ år. %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

*PUP (tidligere ubehandlede patienter)*

- Anvend et af de ligestillede FVIII-præparater, som er godkendt til behandling af PUP.
- Anvend ikke rutinemæssigt emicizumab.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler som førstevalg til min. 60 % af populationen	Moroctocog alfa (Refacto) Octocog alfa (Advate) Simoctocog alfa (Nuwiq) Turoctocog alfa (NovoEight)
Anvend ikke rutinemæssigt	Emicizumab (Hemlibra)
%satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

## On-demandbehandling

Ved mild og moderat hæmofili A er der normalt kun behov behandling med et FVIII-præparat, når der opstår blødning. Patienterne tilbydes derfor on-demandbehandling. Anbefalingerne for on-demandbehandling adresserer følgende kliniske spørgsmål.

1. Er der klinisk betydningsfulde forskelle mellem FVIII-præparater til on-demandbehandling?
2. Kan patienter i on-demandbehandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?

### Patienter i on-demandbehandling

- Anvend et af de ligestillede standard FVIII- eller EHL-præparater, som er godkendt til aldersgruppen, hvis patienten bruger mindst 2 pakninger eller mere per år.
- Anvend et FVIII-præparat med mindst 6 måneders holdbarhed udenfor køleskab, hvis patienten bruger mindre end 2 pakninger per år.
- Skift til førstevalgspræparatet, hvis patienten har mild hæmofili og ikke er i hjemmebehandling, og besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.
- Overvej skift til billigste FVIII-præparat efter en individuel klinisk vurdering hos patienter med moderat eller svær hæmofili.

Der skal tages hensyn til, at ca. halvdelen af patienterne har ældre søskende med hæmofili, hvor det er hensigtsmæssigt, at der kun er ét præparat i hjemmet for at minimere medicinspild og lagerbeholdning i hjemmet og på rejser.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler som førstevalg til min. 70 % af populationen	<u>Standard FVIII</u> Lonoctocog alfa (Afstyla) <sup>1</sup> Moroctocog alfa (Refacto) Octocog alfa (Advate og Kovaltry) <sup>1</sup> Simoctocog alfa (Nuwiq) Turoctocog alfa (NovoEight)
	<u>EHL</u> Damoctocog alfa pegol (Jivi) <sup>1,2</sup> Efmoroctocog alfa (Elocta) <sup>1</sup> Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) <sup>1,2</sup>

	Turoctocog alfa pegol (Esperoct) <sup>1,2</sup>
1. Ingen PUP-data 2. Lægemidlet har kun indikation til voksne og børn $\geq 12$ år. %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

### **Patienter med inhibitor mod FVIII**

Inhibitor er dannelse af neutraliserende antistoffer mod FVIII, som gør FVIII-præparatet uvirksomt.

Patienterne vil blive tilbudt immuntolerancebehandling (ITI) med daglige infusioner af store doser FVIII, indtil patienten har genvundet tolerance overfor FVIII-præparatet. Patienter, hvor ITI er uvirksomt, eller patienter, som ikke kan gennemføre ITI på det givne tidspunkt, kan blive tilbudt profylaktisk behandling med emicizumab eller APCC.

Anbefalingerne adresserer følgende kliniske spørgsmål:

1. *Hvilke patienter med inhibitor mod FVIII opnår en klinisk relevant fordel ved profylaktisk behandling med emicizumab ift. profylaktisk behandling med APCC?*

Opståede blødningsepisoder behandles fortsat med det rekombinante faktor FVIIa eptacog alfa eller *Activated protrombin complex concentrate* (APCC).

#### *Patienter med behov for profylakse ved inhibitor*

- Anvend profylakse med emicizumab fremfor profylakse med APCC hos patienter med inhibitor, hvor immuntolerancebehandling ikke er mulig – eller ikke har været succesfuld.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend til 90 % af populationen	Emicizumab (Hemlibra)
Overvej	APCC (Feiba)
%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

#### *Behandling af blødning ved inhibitor*

- Anvend eptacog alfa.
- Overvej APCC ved dårlig hæmostatisk effekt af eptacog alfa, eller hvor længere doseringsinterval er påkrævet.
- Anvend ikke APCC til behandling af blødninger hos patienter i profylakse med emicizumab.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend til 75 % af populationen	Eptacog alfa (NovoSeven)
Overvej	APCC (Feiba)
%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

## Øvrige forhold vedrørende behandlingen

### **Profylaktisk behandling**

#### *Valg af lægemiddel*

EHL-præparaterne kan doseres med længere interval end standard FVIII-præparaterne. Ved dosering med samme interval kan man opnå højere dalværdi.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække en behandling med få ugentlige infusioner, samt at de fleste patienter med vanskelig veneadgang eller gentagne gennembrudsblødninger vil foretrække at skifte til et EHL-præparat fremfor at øge antallet af ugentlige infusioner af et standard FVIII-præparat.

Emicizumab kan administreres subkutant 1-4 gange om måneden, hvilket er en fordel for patienterne. En væsentlig ulempe er, at patienten fortsat har brug for behandling med FVIII i tilfælde af blødning, der opstår under profylakse med emicizumab. Patienten mister på sigt eller får aldrig rutinen i at selvbehandle en blødning med FVIII.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter som udgangspunkt vil foretrække en subkutan injektion 1-4 gange om måneden frem for infusioner 1-4 gange om ugen, men at en del patienter vil se det som en ulempe, at de ikke kan hjemmebehandle en opstået blødning.

#### *Skift af lægemiddel*

Inhibitorbehandling er krævende og omkostningstungt for både patient og sygehus. Opstår bare ét tilfælde af inhibitor som følge af ét skift mellem FVIII-præparat, kan man risikere at udligne den besparelse, der var opnået ved skiftet.

### **On-demandbehandling**

#### *Valg af lægemiddel*

Der er forskel på præparaternes holdbarhed uden for køleskab, hvilket er relevant for patienter med et lavt faktorforbrug.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter ikke har præference for det ene eller andet præparat, men at patienter med et lavt forbrug vil foretrække et præparat med lang holdbarhed udenfor køleskab.

#### *Skift af lægemiddel*

Ved skift af lægemiddel bør besparelsen ved lægemiddeludgifter som minimum opveje de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.

### **Patienter med inhibitor mod FVIII**

Fagudvalget lægger vægt på, at emicizumab ikke er plasmaderiveret, hvilket minimerer risiko for smitteoverførsel. Derudover medfører den subkutane administration af emicizumab en lavere risiko for komplikationer samt mulighed for bedre adhærens.

I praksis er der ca. 10 patienter i Danmark, som kan være kandidater til behandling med emicizumab. Baseret på den kliniske erfaring kan nogle af disse patienter med meget høj blødningsrisiko ikke opnå

tilfredsstillende profylaktisk behandling med APCC. For disse patienter vil emicizumab være det eneste reelle profylaktiske behandlingstilbud.

Når der ikke bliver givet et præparat med FVIII, vil fagudvalget på sigt forvente, at inhibatoren falder, hvilket kan muliggøre et senere forsøg på ITI. Tidspunkt for dette må – indtil videre – bero på en klinisk vurdering med hensyntagen til patientens alder, sociale forhold og motivation samt tidligere forsøgt ITI, da der mangler viden og erfaring med at iværksætte ITI efter behandling med emicizumab.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter (og forældre til patienter) vil foretrække subkutan injektion én gang ugentlig frem for intravenøse infusioner med APCC.

## Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til hæmofili A.

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.