

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af emicizumab til behandling af hæmofili A med inhibitor mod faktor VIII

Handelsnavn	Hemlibra
Generisk navn	Emicizumab
Firma	Roche
ATC-kode	B02BX06
Virkningsmekanisme	Monoklonalt modificeret immunoglobulin G4 (IgG4).
Administration/dosis	De første 4 uger: 3 mg/kg subkutan en gang ugentligt. Herefter 1,5 mg/kg en gang ugentligt (vedligeholdelsesdosis).
EMA-indikation	Rutineprofylakse mod blødningsepisoder hos patienter med hæmofili A og inhibitor mod faktor VIII.
Godkendelsesdato	30. maj 2018
Offentliggørelsesdato	30. maj 2018
Dokumentnummer	19157
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at emicizumab til profylaktisk behandling af hæmofili A med inhibitor mod faktor VIII giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med *Activated prothrombin complex concentrate (APCC)*
- Evidensens kvalitet for sammenligningen af de to lægemidler vurderes at være **meget lav**.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

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 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.

Forkortelser

ABR:	Årlig blødningsrate
APCC:	<i>Activated prothrombin complex concentrate</i> . Plasmaderiveret FVIII-bypassing agent, der indeholder en kombination af koagulationsfaktorer
BU:	<i>Bethesda units</i>
CI:	Konfidensinterval
DVT:	Dyb venetrombose
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FDA:	<i>US Food and Drug Administration</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL:	<i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index</i>
IQR:	<i>Interquartile range</i>
ITI:	Immuntolerancebehandling
PTP:	<i>Previously Treated Patients</i> (over 50 behandlingsdage)
PUP:	<i>Previously Untreated Patients</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
rFVIIa:	Rekombinant faktor VIIa (en <i>bypassing agent</i>)
SD:	Standardafvigelse
VAS:	<i>Visual Analog Scale</i>

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	8
6	Klinisk merværdi af emicizumab.....	8
6.1	Konklusion	8
6.1.1	Gennemgang af studier	8
6.1.2	Resultater og vurdering.....	11
6.1.3	Evidensens kvalitet	17
7	Andre overvejelser	17
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	21
11	Referencer	21
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	23
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	24
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	24
13.2	GRADE-profiler	28

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af emicizumab til behandling af hæmofili A med inhibitor mod koagulationsfaktor VIII (FVIII) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til profylakse med lægemidlet *Activated prothrombin complex concentrate* (APCC). Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros, vurderer Medicinrådet, om emicizumab kan anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Hæmofili A er medfødt mangel på FVIII, som ubehandlet vil medføre spontane led- og muskelblødninger samt livstruende blødninger ved traumer og kirurgi. Gentagne ledblødninger vil medføre svære ledforandringer og invaliditet. Behandlingen består af infusion af rekombinant fremstillet FVIII.

Op til 35 % af de tidligere ubehandlede patienter (Previously Untreated Patients, PUP) udvikler antistoffer (inhibitor), hvilket gør faktorproduktet uvirksomt. Patienter med inhibitor har derfor stor risiko for blødningsepisoder. Inhibitor ses relativt sjældent hos tidligere behandlede patienter (Previously Treated Patients, PTP), men er fx set ved skift til et andet FVIII-præparat [1,2].

I 2016 var der registreret i alt 388 patienter med hæmofili A ved de to hæmofilicentre i hhv. Aarhus og København [1].

Fagudvalget skønner, at der aktuelt er cirka 10 patienter med inhibitor mod FVIII i Danmark, hvor emicizumab kunne være en relevant behandling. Incidensen vurderes at være ét nyt tilfælde hvert tredje år.

Nuværende behandling

Patienter, som har udviklet inhibitor, vil i Danmark blive tilbudt immuntolerancebehandling (ITI) med daglige infusioner af store doser FVIII (op til 200 IE/Kg per dag), indtil inhibitor titer er under 0,6 *Bethesda units* (BU), og halveringstiden af FVIII er normal [1,2]. Formålet med ITI er, at patienten genvinder tolerance overfor sit vanlige FVIII-produkt. Det er en krævende behandling for patienten, som ikke alle ønsker eller er i stand til at gennemføre på det givne tidspunkt. Succesraten for ITI-behandling er omkring 70 % og kan tage mange år [1].

Blødningsepisoder under ITI behandles med såkaldte *bypassing agents*. I henhold til den gældende RADS-behandlingsvejledning (november 2016) anbefales det rekombinante aktiverede Faktor VII-produkt eptacog alfa (rFVIIa, NovoSeven) som 1. valg ud fra en principbeslutning om at anbefale rekombinante produkter frem for plasmaderiverede produkter. Det plasmaderiverede APCC (Feiba) kan overvejes ved dårlig hæmostatisk effekt eller behov for længere doseringsinterval [1].

Patienter med høj blødningsrisiko, som ikke kan opnå succesfuld ITI-behandling, vil ifølge de nordiske retningslinjer for hæmofili kunne tilbydes profylakse med APCC eller rFVIIa [2]. I Danmark er kun APCC godkendt til profylakse [3]. Dosering er som udgangspunkt 100 IE/kg hver 2. dag [2,3].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Emicizumab er et rekombinant, humaniseret, monoklonalt modificeret immunoglobulin G4, som binder sig til faktor IXa og X, hvorved det efterligner funktionen af den manglende FVIII. Emicizumab er godkendt til profylakse hos patienter med hæmofili A med inhibitor mod FVIII. Emicizumab kan hverken anvendes on-demand (dvs. behandling kun ved opstået blødning) eller til behandling af blødninger under profylakse med emicizumab.

Anbefalet dosis er 3 mg/kg én gang ugentligt i de første fire uger (startdosis), efterfulgt af 1,5 mg/kg én gang ugentligt (vedligeholdelsesdosis), administreret som subkutan injektion [4]. Emicizumab kan anvendes i alle aldre, og der er ikke behov for dosisjustering hos børn, ældre ≥ 65 år eller patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Fagudvalget bemærker, at emicizumab ikke fjerner inhibitoren mod FVIII. Under behandling med emicizumab vil man forvente, at inhibitortiteren falder, da der ikke længere bliver givet FVIII. Det kan være med til at gøre et senere forsøg på ITI-behandling muligt. Det er aktuelt uvist, om man kan give ITI-behandling samtidig med emicizumab. Dette betyder, at patienten – indtil videre – skal fortsætte i profylakse med emicizumab på ubestemt tid. Herudover vil blødninger, som opstår under profylakse med emicizumab, stadig skulle behandles med BPA. I Danmark er rFVIIa 1. valg, og på baggrund af bivirkningsprofilen ved emicizumab vil rFVIIa være behandlingsvalget som BPA i kombination med emicizumab.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen blev fremsendt den 11. april 2018 og er valideret af Medicinrådet. Ansøger har fulgt den præspecificerede metode og leveret de efterspurgte data og narrative analyser af observationelle data jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af emicizumab til behandling af hæmofili A med inhibitor mod faktor VIII", som blev godkendt i Medicinrådet den 7. marts 2018.

Ansøger har endvidere fremsendt supplerende analyser og beregninger, som ikke er efterspurgt i protokollen og derfor ikke vil indgå i vurderingen. Det drejer sig om følgende to forhold:

1. Ansøger har foretaget en før og efter sammenligning for subgrupper i to interventionsstudier af hhv. børn og voksne, som tidligere indgik i et non-interventionsstudie. Fagudvalget finder, at denne analyse ikke er i overensstemmelse med protokollen. Sammenligningen er problematisk, da patienterne i interventionsstudiet er selekteret ift. bl.a. blødningsrisiko.
2. For effektmålene, alvorlige og mindre alvorlige tromboemboliske hændelser og anafylaksi, har ansøger beregnet hændelsesraterne for emicizumab ved at dividere antallet af rapporterede hændelser med antal patienter i det samlede studieprogram (inkl. fase 1- og 2-studier mv). Dermed bliver den beregnede hændelsesrate markant lavere, end hvis man i stedet havde divideret med antal patienter i fase 3-studiet, som er det studie, der ligger til grund for Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Medicinrådet finder, at beregningen ikke er i overensstemmelse med protokollen, idet beregningen, ligesom for komparator, må baseres på de inkluderede studier. Medicinrådet har derfor selv beregnet hændelsesraten for disse effektmål.

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, hvor der er søgt 25 år tilbage. De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, er dokumenteret separat for hver af de to databaser MEDLINE og CENTRAL. Medicinrådet har krydstjekket studier af APCC med et nyt Cochrane-review fra september 2017 [5] og finder, at alle relevante studier er inkluderet.

Følgende fire studier er inkluderet:

Emicizumab:

- HAVEN I [6]
- HAVEN II

APCC:

- ProFEIBA [7,8]
- FEIBA NF [9,10]

Upublicerede data

Ansøger har fremsendt upublicerede data fra HAVEN I, som omfatter en analyse af data efter længere opfølgningstid end i de publicerede studier [11] samt uddybende data vedr. livskvalitet [12].

Herudover er der fremsendt upublicerede data for HAVEN II [13].

Heraf har fagudvalget, iht. protokollen, anvendt de upublicerede opfølgingsdata fra HAVEN I [11], hvor hovedstudiet er fuldt publiceret. Desuden er European public assessment report (EPAR'en) for emicizumab [14] og the Food and Drug Administration (FDA)'s clinical review for APCC konsulteret [15]. FDA er konsulteret, da der ikke foreligger en EPAR for APCC.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Ansøger bemærker, at det kritiske effektmål median årlig blødningsrate (ABR) kun er opgjort i et af de to studier af APCC (FEIBA-NF-studiet) [7], da det andet studie kun rapporterer den gennemsnitlige ABR (PRO-FEIBA-studiet) [10]. Medicinrådets sekretariat bekræfter, at det ikke har været muligt at beregne den mediane ABR på det foreliggende datagrundlag.

Medicinrådet har, jf. afsnit 4, beregnet hændelsesraten for tromboemboliske komplikationer og anafylaksi.

6 Klinisk merværdi af emicizumab

6.1 Konklusion

Hvad er den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med emicizumab ift. profylaktisk behandling med APCC hos patienter med inhibitor mod FVIII, som ikke er i ITI-behandling?

Fagudvalget vurderer, at profylaktisk behandling med emicizumab, hos patienter med hæmofili A og inhibitor mod faktor VIII, som ikke er i ITI-behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** ift. profylakse med APCC (meget lav evidenskvalitet).

Det er fagudvalgets kliniske erfaring, at kun nogle patienter kan gennemføre og opnå tilfredsstillende profylaktisk APCC-behandling. For disse patienter vil emicizumab være det eneste reelle profylaktiske behandlingstilbud.

6.1.1 Gennemgang af studier

Studier af emicizumab

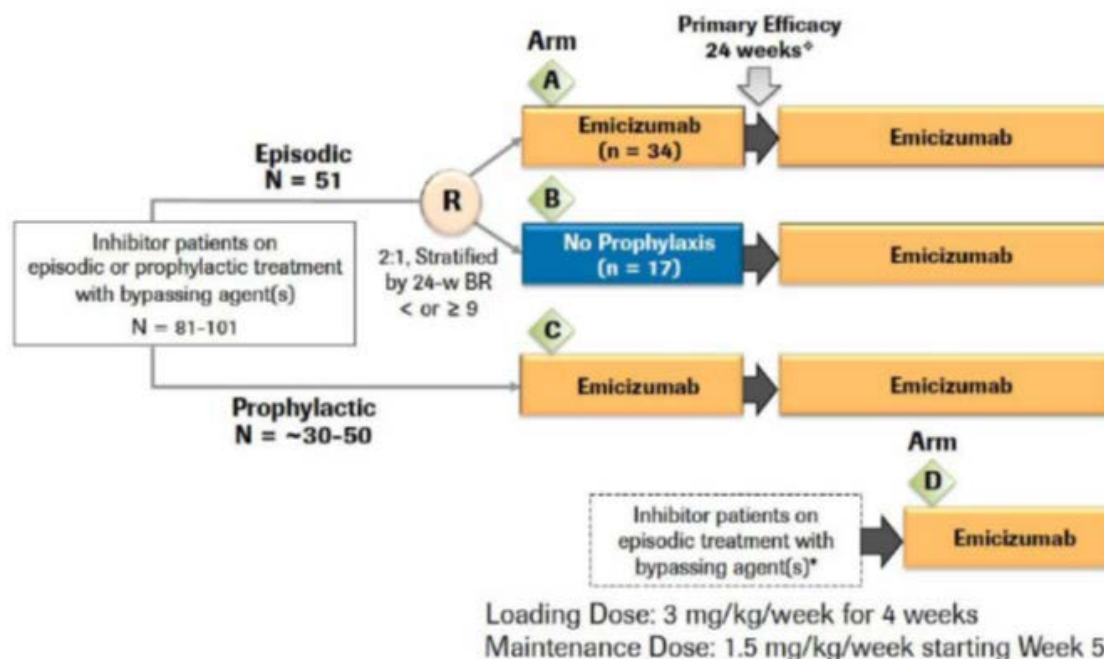
HAVEN I [6] er et ublindat studie, hvor patienter med hæmofili A og inhibitor blev allokeret til en af fire behandlingsarme (A, B, C, D). Patienter, der inden studiet var i on-demand behandling med *bypassing agents*, blev randomiseret til profylakse med emicizumab (arm A) eller ingen profylakse (arm B).

Patienter, der inden studiet var i profylakse med *bypassing agents*, blev allokeret til profylakse med emicizumab (arm C). Arm D rummer syv patienter, som ikke nåede at blive inkluderet i en af de andre behandlingsarme, og har meget kort opfølgningstid. Derfor er den ikke relevant for det kliniske spørgsmål.

Kun profylaksearmene (arm A n=35 og C n=49) er relevante for besvarelse af det kliniske spørgsmål.

Studiedesignet for HAVEN I fremgår nedenfor:

Figur 1. Studiedesign, HAVEN I



R = randomized; 24-w BR = 24-week bleed rate prior to study entry.

Kilde: EPAR for Hemlibra s. 56. [14].

Inklusionskriterier var patienter over 12 år med hæmofili A og højtret inhibitor (≥ 5 BU). Patienter i arm A (tidligere on-demand) skulle have haft minimum 6 blødninger de seneste 24 uger. Patienter i arm C (tidligere profylakse) skulle have haft minimum 2 blødninger de seneste 24 uger. Eksklusionskriterier var bl.a. igangværende ITI-behandling, tromboembolisk sygdom og høj risiko for trombotisk mikroangiopati. Studiets primære effektmål var forskel i raten af behandlede blødninger mellem arm A og B. Sekundære effektmål var alle blødninger (behandlede og ikke-behandlede) og livskvalitet målt med forskellige instrumenter. Blødninger opstået under profylakse med emicizumab blev behandlet med FVIIa eller APCC.

HAVEN II er et upubliceret ukontrolleret studie af emicizumab hos børn med hæmofili A og højtret inhibitor (≥ 5 BU). Der foreligger aktuelt upublicerede data fra en interimanalyse foretaget ved 9 ugers behandling for 20 patienter [13]. EPAR'en rapporterer data for 23 af i alt 60 inkluderede patienter under 12 år, som har været behandlet i mindst 12 uger, hvorfor der fremadrettet i rapporten refereres til denne [14]. Inklusionskriterier var alder under 12 år eller alder 12-17 år med en vægt under 40 kg. Patienter, som var i profylakse inden studiet, skulle have haft minimum 2 blødninger eller mindst 1 livstruende blødning, siden de startede profylakse. Eksklusionskriterier var, som ved HAVEN I, bl.a. igangværende ITI-behandling, tromboembolisk sygdom og høj risiko for trombotisk mikroangiopati. Studiets primære effektmål var "antal (behandlede) blødninger over tid". Sekundære effektmål var alle blødninger og livskvalitet, der for børn i alderen 8-17 år blev målt som selvrapporeret HRQoL.

Studier af APCC (komparator)

PRO-FEIBA [7] er et ublindat, randomiseret cross-over-studie af effekten af APCC til forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A og inhibitor. 34 patienter blev randomiseret 1:1 til 6 måneders profylakse eller 6 måneders on-demand behandling med APCC efterfulgt af en udvaskningsperiode på 3 måneder, hvorefter patienterne krydsede over til den modsatte behandlingsarm. Måldosis i profylaksearmen var 85 IE/kg \pm 15 % tre gange ugentlig, hvilket i praksis vurderes at være på niveau med den i protokollen præspecificerede dosis på 100 IE/kg hver 2. dag, da dosis afrundes til nærmeste hele vial og justeres efter hæmostatisk effekt. Inklusionskriterier var dokumenteret anamnese med højtiter inhibitor (> 5 BU) samt minimum 6 blødninger inden for de seneste 6 måneder før inklusion. Eksklusionskriterier var, som ved HAVEN I og II, igangværende ITI-behandling. Risiko for eller erkendt tromboemboliske sygdom var ikke eksklusionskriterium i Pro-FEIBA, hvorfor risikoen for at få et event i Pro-FEIBA a priori er større. Det primære effektmål var forskel i blødninger mellem profylakse og on-demand behandling for patienter, som fuldførte begge behandlingsperioder. Sekundære effektmål var bl.a. bivirkninger og livskvalitet [7,8].

FEIBA NF [9] er et ublindat RCT, hvor patienter i alderen 4-65 år med hæmofili A eller B og højtiterinhibitor blev randomiseret til profylakse eller on-demand behandling med APCC. Kun profylaksearmen er relevant for det kliniske spørgsmål. Her indgik 17 patienter, hvoraf 1 patient havde hæmofili B. Patienterne i profylaksearmen blev behandlet med 85 IE/kg \pm 15 % hver 2. dag, hvilket i praksis vurderes at være på niveau med den i protokollen præspecificerede dosis på 100 IE/kg hver 2. dag, da dosis afrundes til nærmeste hele vial og justeres efter hæmostatisk effekt. Inklusionskriterier var dokumenteret anamnese med højtiter inhibitor (> 5 Bethesda unit (BU)) samt min. 12 blødningsepisoder de seneste 12 måneder. Eksklusionskriterier var bl.a. igangværende ITI-behandling og anamnese med tromboemboliske hændelser, arteriosklerose eller anden sygdom med øget risiko for tromboemboliske komplikationer [9,10]. Det primære effektmål var forskel i ABR imellem profylakse og on-demand behandling. Sekundære effektmål var bl.a. sikkerhed og tolerabilitet samt livskvalitet.

Nedenfor ses studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier.

Studie- og baselinekarakteristika

Studie	Emicizumab (Hemlibra)			APCC (Feiba)	
	HAVEN I (A)	HAVEN I (C)	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
Referencer	Oldenburg 2017 [6,11]	Oldenburg 2017 [6,11]	EPAR [14]	Leissing 2011 [7]	Antunes 2014 [9] FDA [15]
Design	Delvis RCT ^a	Ukontrolleret	Ukontrolleret	RCT-crossover	RCT ^a
Antal patienter inkluderet	35	49	20 ^b	34	17 ^c
Alder: Median (range)	38 (12-68)	17 (12-75)	8,5 (3-12)	29 (3-68)	22 (13-33)
< 18 år (%)	4 (11 %)	26 (53 %)	20 (100 %)	≈16 (47 %) ^d	≈ 8 (47 %) ^e
< 12 år (%)	-	-	19 (95 %)	6 (18 %)	3 (18 %)
Hæmofiligrad:					
Mild	2 (6 %)	1 (2 %)	0	0	0
Moderat	2 (6 %)	1 (2 %)	1 (5 %)	0	1 (6 %)
Svær	31 (89 %)	47 (96 %)	19 (95 %)	100 % ^f	16 (94 %)
Behandling for inklusion					

On-demand Profylakse	35 (100 %) 0	0 49 (100 %)	2 (10 %) 18 (90 %)	34 (100 %) ^f 0	17 (100 %) ^f 0
<u>ABR 24 uger før inklusion</u>					
<ul style="list-style-type: none"> • Median ABR (range) • ≥ 9 blødninger 	Ikke angivet 24 (69 %)	Ikke angivet 26 (53 %)	6,0 (0-35) Ikke angivet		
Tidligere forsøgt ITI-behandlet	14 (40 %)	33 (%)	17 (85 %)	Ikke angivet	Ikke angivet
Opfølgningstid (planlagt)	6 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	12 mdr. ⁱ
Median opfølgningstid	31 uger ^g	20 uger ^g	12,1 uger ^h	Ikke angivet	Ikke angivet
Gns. opfølgningstid	30,71 uger	22,44 uger	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

a. Randomiseringen er ikke relevant ift. det kliniske spørgsmål. Kun karakteristika for profylaksearmen er angivet.

b. Studiet omfattede 60 patienter. Baselinekarakteristika er angivet for 20 af de 23 patienter, som indgik i interimanalysen [14].

c. 1 patient i FEIBA-NF-studiet havde hæmofili B [9].

d. 6 patienter i PRO-FEIBA-studiet var under 12 år. 10 var under 21 år.

e. 3 patienter i FEIBA-NF-studiet var under 12 år. 5 var under 16 år.

f. Baseret på studiernes in- og eksklusionskriterier.

g. Ifølge EPAR [14].

h. For interimanalysen (ifølge ansøgningen).

i. +/- 14 dage.

EPAR'en (tabel 24 s. 82) angiver baselinekarakteristika for 20 af de i alt 60 inkluderede patienter [14]. Data for ABR er derimod rapporteret for 23 af 60 patienter, som var behandlet i minimum 12 uger (tabel 27 s. 83). Den mediane observationstid for de 23 patienter var 31,1 uger (12,7-41,6).

Fagudvalget finder, at studiepopulationerne ikke afviger relevant fra en dansk population af patienter med hæmofili A og inhibitor.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Da der er tale om en narrativ analyse af ikke-randomiserede studier, er det ikke relevant at beregne de relative forskelle mellem lægemidlerne. Derfor er der alene angivet de absolutte forskelle.

ABR (kritisk)

Ledske (hæmofiliartropati) som følge af gentagne ledblødninger udvikles over årtier og er derfor ikke et realistisk effektmål i prospektive kliniske studier. I stedet opgør studierne ABR, som reflekterer det samlede antal blødninger pr. år. ABR omfatter både spontane blødninger, ledblødninger og livstruende blødninger eller behandlede versus ikke-behandlede blødninger. Ved sammenligning af ABR på tværs af studier, skal man være opmærksom på, at ABR kan være rapporteret forskelligt. Fagudvalget ønsker derfor en opgørelse af samtlige rapporterede blødninger i studierne (både behandlede og ikke-behandlede) for både emicizumab og APCC. ABR foretrækkes rapporteret som den mediane værdi fremfor den gennemsnitlige værdi, da selv få patienter med høj blødningsrate vil kunne påvirke gennemsnittet betydeligt.

Vurdering af klinisk merværdi: ABR

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Emicizumab vs. APCC
Absolutte forskelle (interquartile range, IQR)	5 blødninger per år per patient	2,0 vs. 7,9 ^a 0 ^b 1,5 vs. 7,7 ^c
Evidensens kvalitet	Meget lav	

a. Populationen, som tidligere var i on-demand-behandling med *bypassing agents*. IQR for APCC angivet som afstand ml. fraktilerne.

b. Populationen, som tidligere var i profylaktisk behandling med *bypassing agents*. Kun rapporteret for emicizumab.

c. Børn under 12 år. For emicizumab var 90 % tidligere i profylaktisk behandling med *bypassing agents*. For APCC var alle tidligere i on-demand behandling.

Der skelnes i det følgende imellem de studier, hvor patienterne tidligere var i hhv. on-demand behandling og profylakse med *bypassing agents* samt børn under 12 år.

Resultater fra studierne

Lægemiddel	Emicizumab			APCC	
Studie	HAVEN I [6] (arm A)	HAVEN I [6] (arm C)	HAVEN II [14]	PRO-FEIBA [7]	FEIBA-NF [9]
Median ABR (IQR)	2,0 (0; 9,9)	0 (0,0; 6,0)	1,5 (0,00; 4,53) ^a	Ikke angivet	7,9 (8,1) ^b

a. Interimanalyse af 23 (ud af 60) børn < 12 år, som havde gennemført minimum 12 ugers behandling [EPAR tabel 27, s. 83].

b. IQR er her angivet som afstanden mellem 25 og 75 % fraktilen. Det er ikke muligt at omregne.

Patienter som tidligere var i on-demand behandling

Patientpopulationen omfatter patienter, som indgik i HAVEN I (arm A) [6] og de to FEIBA studier [7,9]. Den mediane ABR er imidlertid kun rapporteret i det ene af de to FEIBA-studier (FEIBA-NF) [9].

Den mediane ABR for emicizumab var 2,0 (0; 9,9) i HAVEN I (arm A). Til sammenligning var den mediane ABR for APCC i FEIBA-NF-studiet 7,9 (afstand mellem 25 og 75 % fraktilen er 8,1) Forskellen på de to mediane ABR (7,9-2,0 = 5,9) overstiger dermed mindste klinisk relevante forskel på 5 blødninger per år. Opfølgningstiden i de to studier var forskellig (6 måneder i HAVEN I vs. 12 måneder i FEIBA-NF). I de første 6 måneder af FEIBA-NF-studiet var blødningsraten 8,0 (IQR 13,5).

PRO-FEIBA-studiet [7] rapporterer ikke den mediane ABR. Ansøger har beregnet den gennemsnitlige ABR for ITT-populationen (n=31 som modtog profylakse) som værende 10,8. Til sammenligning var den gennemsnitlige ABR 5,5 [95 % CI 3,58; 8,60] for ITT-populationen i HAVEN I (A). Altså en forskel i den gennemsnitlige ABR på 5,3, hvilket understøtter konklusionen om, at forskellen i blødningsrate er klinisk relevant.

Patienter som tidligere var i profylaksebehandling

Den mediane ABR for voksne patienter behandlet med emicizumab, som tidligere havde været i profylakse med bypassing agents (HAVEN I, arm C), er opgjort til 0 (IQR 0; 6,0).

Der er ikke data for APCC for denne population.

Børn under 12 år

I en interimanalyse af 23 børn, som indgik i HAVEN II-studiet og havde gennemført minimum 12 ugers behandling, er den mediane ABR opgjort til 1,5 (IQR 0,00; 4,53). Baselinekarakteristika er kun opgjort for 20 af de 23 patienter. Det fremgår, at 18 ud af 20 tidligere var i profylaktisk behandling og 2 ud af 20 tidligere var i on-demand behandling med bypassing agents [14].

Der er ikke fundet selvstændige studier af APCC hos børn, men en subgruppeanalyse, som indgår i FDA's vurdering af FEIBA-NF-studiet, fandt en median ABR hos børn under 12 år på 7,7. Hos børn og unge mellem 12-16 år var den mediane ABR 27,5. Dette er dog baseret på et meget lille patientantal, som alle tidligere var i on-demand behandling, og derfor initielt havde en højere blødningsrisiko. Resultaterne indikerer i alle tilfælde, at forskellen imellem emicizumab og APCC hos børn og unge også er klinisk relevant [15].

Upublicerede opfølgingsdata

Opfølgingsdata fra HAVEN I studiet fandt en median ABR (IQR) på 2,3 (0; 8,07) i arm A (median opfølgningstid 54,71 uger) og en median ABR (IQR) på 0,00 (0,00; 3,09) i arm C (median opfølgningstid 42,29 uger) [11]. Dette er på niveau med de tidligere resultater.

Delkonklusion for ABR

Fagudvalget konkluderer, at profylakse med emicizumab viser en klinisk relevant forskel i median ABR sammenlignet med profylakse med APCC. På trods af at lægemidlerne ikke er direkte sammenlignet, finder fagudvalget, at forskellen i ABR medfører en vigtig klinisk merværdi hos en patientgruppe, hvor langt fra alle kan opnå effekt af APCC.

Alvorlig tromboemboli (kritisk)

Alvorlig tromboemboli omfatter proksimal dyb venetrombose (DVT), lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller vitale organer og ligger sammen med de mindre alvorlige tromboemboliske hændelser til grund for en vurdering af de tromboemboliske episoder.

Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlig tromboemboli

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Emicizumab vs. APCC
Absolutte forskelle	2 hændelser per 100 patienter per år	9,6 ^a vs. 0 hændelser per 100 patienter per år
Evidensens kvalitet	Meget lav	

a. Baseret på 4 hændelser i HAVEN I studiet, som alle opstod efter blødningsbehandling ved infusion med store kumulative doser af APCC.

I HAVEN I studiet af emicizumab blev der i alt rapporteret 4 alvorlige tromboemboliske tilfælde (3 tilfælde af trombotisk mikroangiopati og 1 tilfælde af tromboemboli). Heraf blev ét tilfælde først registeret efter data cutoff. Alle 4 tilfælde blev rapporteret i en af de to profylaksearme (2 tilfælde i arm A, n=35 patienter og 2 tilfælde i arm C, n= 49 patienter). Hændelsesraten kan, på baggrund af den gennemsnitlige opfølgningstid i hhv. behandlingsarm A og C, estimeres til ca. 9,6 hændelser per 100 patienter per år.

Alle hændelser opstod, hvor der var givet infusion af APCC i en dosis på mere end 100 IE/kg/dag i over 24 timer til behandling af gennembrudsblødning. Denne kombination bør derfor undgås. Der var ingen tilfælde forbundet med lavere doser af APCC, eller hvor man i stedet havde anvendt FVIIa til behandling af gennembrudsblødninger. Der er således ikke observeret alvorlige tromboemboliske komplikationer med emicizumab som monoterapi.

Der var ikke observeret alvorlige tromboemboliske komplikationer i HAVEN 2-studiet med børn.

Der var ingen tilfælde i studierne af profylakse med APCC.

Resultater fra studierne

Lægemiddel	Emicizumab			APCC	
	HAVEN I (A)	HAVEN I (C)	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
Antal hændelser	2	2	0	0	0

Delkonklusion for alvorlig tromboemboli

Den højere rate af alvorlige tromboemboliske hændelser kan i alle tilfælde spores tilbage til høje kumulative doser af APCC, hvilket der kan tages højde for i behandlingen. På trods af at hændelsesraten for alvorlig tromboemboli overstiger den mindste klinisk relevante forskel, finder fagudvalget derfor, at effektmålet ikke vægtes negativt. Der er dermed ingen klinisk merværdi for dette effektmål.

Mindre alvorlig tromboemboli (vigtig)

Mindre alvorlige tromboemboliske hændelser omfatter superficiel trombophlebit, kateterrelateret trombose og distal DVT og ligger sammen med de alvorlige tromboemboliske hændelser til grund for en vurdering af de tromboemboliske episoder.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Emicizumab vs. APCC
Absolutte forskelle	2 hændelser per 100 patienter per år	Ca. 2,4* vs. 0 hændelser per 100 patienter per år
Evidensens kvalitet	Meget lav	

*Baseret på 1 hændelse i HAVEN I studiet, som opstod efter blødningsbehandling ved infusion med store kumulative doser af APCC.

I HAVEN I (arm A) af emicizumab blev observeret et enkelt tilfælde af mindre alvorlige tromboemboliske hændelser (overfladisk tromboflebitis) hos 1 patient, som havde modtaget emicizumab og APCC > 100IE/kg/dag i over 24 timer. Den estimeret hændelsesrate er 2,4 per 100 patienter per år.

Der var ingen tilfælde af tromboemboli i studierne af APCC.

Delkonklusion for mindre alvorlig tromboemboli.

Den ene hændelse af mindre alvorlig tromboemboli for emicizumab er under den prædefinerede grænse for mindste klinisk relevante forskel og kan (ligesom for alvorlig tromboemboli) spores tilbage til høje kumulative doser af APCC, hvilket der kan tages højde for i behandlingen. Derfor er der ”ingen klinisk merværdi” for dette effektmål.

Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtig)

Behandlingsophør pga. bivirkninger afspejler, hvorvidt bivirkningerne er af betydning for patienten i en sådan grad, at behandling ikke kan fortsætte. Dette effektmål tager højde for, at typen af bivirkninger er forskellig mellem emicizumab og APCC.

Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør pga. bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Emicizumab vs. APCC
Absolutte forskelle	5 %-point	0-5,9 % vs. 3,2-5,9 %
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Resultater fra studierne

Lægemiddel	Emicizumab (Hemlibra)			APCC (Feiba)	
Studie	HAVEN I (A)	HAVEN I (C)	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
Behandlingsophør pga. bivirkninger	2/32 (5,9 %)*	1/43 (2,0 %)	0/23 (0)	1/31 (3,2 %)	1/17 (5,9 %)

I HAVEN I af emicizumab ophørte hhv. 2 ud af 32 evaluerede patienter i arm A og 1 ud af 43 evaluerede patienter i arm C behandlingen pga. bivirkninger. Årsager til behandlingsophør med emicizumab var hudnekrose, tromboflebit samt reaktioner på injektionsstedet. I en interimanalyse i EPAR'en af 40 børn, som indgik i HAVEN II, var der ingen behandlingsophør pga. bivirkninger [14].

I PRO-FEIBA (crossover-studiet) var der, under de to studieperioder med APCC som profylaktisk behandling, ét behandlingsophør pga. allergisk reaktion. Herudover var der et dødsfald som følge af en gastrointestinal blødning hos en patient, som var blevet indlagt med diabetisk ketoacidose og koma (det kunne ikke bestemmes, om han havde fået den sidste dosis af APCC). På den baggrund vurderes det, at ét tilfælde kan klassificeres som behandlingsophør pga. bivirkninger relateret til profylakse med APCC [7].

I FEIBA-NF-studiet ophørte 1 ud af 17 patienter i profylaksearmen med behandlingen pga. hypersensibilitet.

De angivne procentsatser skal tolkes med forsigtighed pga. de små studiepopulationer samt forskelle i opfølgningstid imellem studierne.

Delkonklusion for behandlingsophør pga. bivirkninger

Fagudvalget konkluderer, at der på baggrund af studiedata ikke er en klinisk relevant forskel i behandlingsophør pga. bivirkninger mellem lægemidlerne. Der er derfor ”ingen klinisk merværdi” for dette effektmål.

Anafylaksi

Anafylaksi og anafylaktiske reaktioner udgør en alvorlig bivirkning med risiko for udvikling af nefropati, og det kan gøre det svært at fortsætte med behandling.

Vurdering af klinisk merværdi: Anafylaksi

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Emicizumab vs. APCC
Absolutte forskelle	2 hændelser per 100 patienter per år	Ca. 2,4 vs. ca 6 per 100 patienter per år
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Én person i HAVEN I-studiet af emicizumab [6] og én person i hver af de to studier af APCC [7,9] oplevede en allergisk eller hypersensitiv reaktion. Hændelsesraten estimeres til 2,4 hændelser per 100 patienter per år for emicizumab og ca. 6 hændelser per 100 patienter per år for APCC. Forskellen er imidlertid meget usikker, da beregningsgrundlaget er baseret på en enkelt hændelse i hvert studie.

Delkonklusion for anafylaksi

Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskel mellem lægemidlerne mht. risiko for at udvikle anafylaksi, hvorfor der er "ingen klinisk merværdi" for dette effektmål.

Livskvalitet

Data for livskvalitet ønskes, iht. protokollen, rapporteret for det generiske redskab EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) eller det sygdomsspecifikke HAEMO-QOL (børn og unge)/HAEM-A-QOL (voksne). EQ-5D består af 5 spørgsmål om mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression samt en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL omfatter bl.a. spørgsmål om fysisk helbred, generelt velbefindende, forhold til familie og venner, sport, behandling mv. Patientens score måles på en skala fra 0 (bedst tænkelige helbred) til 100 (værest tænkelige helbred).

Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle pointscore (SD)	0,5 SD indenfor samme skala ^a	11 (14) point vs. 9,5 (12,8) point = 1,5 point
Evidensens kvalitet	Meget lav	

a. Dette omregnes på baggrund af de rapporterede scorer til en mindste klinisk relevant forskel på 7 point.

To studier af hhv. emicizumab og APCC har målt livskvalitet ved brug af det samme redskab (HAEM-A-QOL). I HAVEN I (A) var den gennemsnitlige score 11 (SD 14) efter godt 6 måneders behandling med emicizumab. Til sammenligning fandt man i FEIBA-NF-studiet en gennemsnitlig score på 9,5 (SD 12,8) efter 12 måneders behandling. Altså en forskel på 1,5 point. Fagudvalget havde sat den mindste klinisk relevante forskel til 0,5 SD. Ud fra en konservativ vurdering vælges den største værdi af de to SD-værdier (dvs. 14 point), hvilket omregnet til 0,5 SD giver en mindste klinisk relevant forskel på 7 point, hvormed forskellen mellem emicizumab og APCC på 1,5 point ligger under den mindste klinisk relevante forskel.

I PRO-FEIBA blev livskvalitet målt med redskabet EQ-5D VAS, hvor der var en gennemsnitlig forbedring i livskvalitet på 9,0 point (SD 18,2) ift. baseline (tidligere on-demand behandling) [8]. Dette redskab blev også anvendt i HAVEN I i sammenligningen imellem profylakse med emicizumab (A) og behandling on-demand (B). Her fandt man en forskel på 9,7 point (95 % CI - 17,6; 11,8) til fordel for profylakse med emicizumab. Data kan ikke umiddelbart sammenlignes (før og efter måling vs. prospektiv sammenligning), men tyder ikke på, at der er forskel.

Der er ikke publiceret livskvalitetsdata fra HAVEN II-studiet, som omfattede behandling af børn under 12 år. EMA (EPAR s 84) rapporterer livskvalitet fra 3 børn og 7 omsorgspersoner, hvilket fagudvalget finder, er et for sparsomt datagrundlag at lægge til grund for en vurdering.

Delkonklusion for livskvalitet

Data tyder ikke på, at der er forskel i livskvalitet imellem de to lægemidler hos voksne, hvorfor effektmålet har "ingen klinisk merværdi".

Fagudvalget bemærker, at opfølgningstiden er relativt kort, og der mangler sufficente data for livskvalitet hos børn. Der er derved ikke taget højde for familiens samlede behandlingsbyrde og de afledte socioøkonomiske effekter, som fagudvalget, ud fra den kliniske erfaring, vurderer at være af væsentlig betydning.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for emicizumab til behandling af patienter med hæmofili A og inhibitor er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Årsagerne hertil er, at data er baseret på observationelle studier, der som udgangspunkt er af lav evidenskvalitet iht. GRADE. Fagudvalget vurderer, at studierne har moderat risiko for bias. Særlig essentielt i denne vurdering er, at studierne rummer en væsentlig risiko for confounding og derved risiko for, at øvrige forhold påvirker den formodede årsagssammenhæng mellem behandling med emicizumab og de relevante effektmål.

Evidensens kvalitet er vurderet efter GRADE-metoden, der angiver vurderingskriterier inden for fem domæner (risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, indirekte evidens og risiko for publikationsbias). Evidensens kvalitet vurderes først per effektmål dernæst for den samlede evidensmængde. Der er for alle effektmål nedgraderet for 1) risiko for bias, på baggrund af anførte risiko for bias-vurdering, 2) inkonsistens, hvilket skyldes variationen i punktestimaterne på tværs af studier, 3) indirekte evidens, idet vurderingen beror på en indirekte sammenligning mellem emicizumab og APCC samt 4) unøjagtighed, hvilket skyldes, at det totale patientantal i studiet ikke giver tilstrækkelig styrke til at kunne udvise sikre statistiske forskelle. GRADE-evidensprofil samt risiko for bias-vurdering findes i bilag 2.

Samlet betyder dette, at evidenskvaliteten for alle effektmålene angives som meget lav. **Fagudvalget vurderer således den samlede evidenskvalitet som meget lav.**

7 Andre overvejelser

Overvejelser vedr. anvendelse af plasmaderiveret produkt

Fagudvalget bemærker, at emicizumab er det første ikkeplasmaderiverede produkt til profylakse hos patienter med hæmofili A og inhibitor.

Plasmaderiverede produkter anses i dag for sikre, og der er ikke registreret overførsel af nye tilfælde af HIV eller hepatitis C siden 1993. Parvovirus B19 er dog relativt resistent for alle de kendte virusinaktiveringsmetoder, og udbruddet af variant Creutzfeldt-Jakob i Storbritannien i 1997 var en påmindelse om, at vi kun kan screene og behandle for kendte smitteagens. Prioner destrueres ikke ved virusinaktiverende behandling.

På den baggrund anses plasmaprodukter som udgangspunkt som værende mindre sikre, og rekombinante produkter foretrækkes om muligt.

Overvejelser vedr. intravenøs administration vs. subkutan injektion

Emicizumab gives som subkutan injektion én gang ugentlig, hvor APCC skal gives som intravenøs infusion over typisk 45 min. hver eller hver 2. dag. Dette kan især være en udfordring ved behandling af børn og unge, hvor der ofte er behov for en intravenøs port med deraf følgende risiko for infektion og nedsat adhærens til behandlingen. Fagudvalget finder på den baggrund, at der er lavere risiko for komplikationer forbundet med subkutan injektion. De fleste patienter vil foretrække subkutan injektion én gang ugentlig frem for intravenøse infusioner med APCC.

Lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser

Fagudvalget har iht. protokollen bedt om oplysninger for specifikke lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som kan have mulig betydning for vurderingen af emicizumab. Fagudvalget finder ikke, at de nedenfor beskrevne oplysninger påvirker den kliniske vurdering af emicizumab.

Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)

Inaktivering af emicizumab sker ved nanofiltration (20 nm filter) og affinitetskromatografi. Lægemidlet fremstilles i CHO-celler; der indgår ikke humant eller animalsk protein i cellekulturen; der anvendes ikke humant albumin som stabilisator.

Opbevaringsbetingelser og holdbarhed

Emicizumab skal opbevares i køleskab (2-8 grader). Holdbarheden af uåbnede hætteglas er her 24 måneder. Holdbarheden af uåbnede hætteglas ved stuetemperatur er 7 dage. Efter overførsel fra hætteglas til injektionssprøjte skal lægemidlet anvendes umiddelbart, da det ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Rekonstitutionssystem (device)

Omfatter hætteglas, en sprøjte, en overføringsnål og en injektionsnål.

Injektionshastighed

Under normale omstændigheder overstiger volumen til subkutan injektion ikke 2 ml. Bør injiceres i en hastighed, som ikke medfører ubehag for patienten.

Tilgængelighed af forskellige styrker

Emicizumab er tilgængeligt i hætteglas i styrkerne 30 mg/ml (indeholder 1 ml svarende til en dosis på 30 mg) og 150 mg/ml (forefindes i 0,4, 0,7 og 1 ml svarende til doser på 60, 105 og 150 mg). De tilgængelige styrker modsvarer en kropsvægt på 20, 40, 70 og 100 kg. De to styrker (30 mg/ml og 150 mg/ml) må af patientsikkerhedsmæssige årsager ikke kombineres, når det totale volumen gives. Det fremgår af

produktresuméet, at man skal vælge passende dosering og volumen blandt de forskellige styrker. Hver injektion må ikke overstige et volumen på 2 ml.

Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)

Hos patienter, der er i behandling med emicizumab, skal bestemmelsen af inhibitor udføres med chromogen metode, hvor der anvendes bovine koagulationsfaktorer.

Koagulationsanalyserne kan ikke anvendes til fastsættelse af dosis eller monitorering af emicizumab, men nogle af analyserne vil være påvirkede og kan derved give en indikation af biokemisk behandlingseffekt. I tabellen nedenfor angives hvilke koagulationsanalyser, der henholdsvis påvirkes og ikke påvirkes af emicizumab.

Analyser, der påvirkes af emicizumab	Analyser, der ikke påvirkes af emicizumab
Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)	Trombintid
Aktiveret clotting tid (ACT)	Protrombintid (PP)
Faktor VIII: clot (one-stage)	International Normalised Ratio (INR)
Faktor VIII: chromogen, humane koagulationsfaktorer	Øvrige enkelt-koagulationsfaktorer i det interne koagulationssystem (dvs. udover faktor VIII), der bestemmes med chromogen metode.
Øvrige APTT-baserede enkelt-koagulationsfaktorer i det interne koagulationssystem (faktor XII, XI, IX) (one-stage)	Faktor VIII, inhibitor (bethesda); chromogen, bovine koagulationsfaktorer
Faktor VIII, inhibitor (one stage)	ELISA-analyser
Faktor VIII, inhibitor (bethesda); chromogen, humane koagulationsfaktorer	Genetiske analyser

Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang og forhold omkring bortskaffelse)

Pakningen måler 53 x 38 x 75 mm svarende til et volumen på 0,151 liter, hvilket vurderes at være håndterbart for patienten.

Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster)

Sprøjte, en overføringsnål og en injektionsnål medfølger i en separat pakning uden beregning.

Medicinspild

Fagudvalget har iht. til protokollen bedt om oplysninger for omfanget af medicinspild som følge af den vægtbaserede dosering samt oplysninger om mulighed for at tilpasse den vægtjusterede dosis til de faktisk tilgængelige styrker. Ansøger har hertil oplyst, at man har medregnet spild i den omkostningsanalyse, som er sendt til Amgros.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at profylaktisk behandling med emicizumab hos patienter med inhibitor mod FVIII giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med profylakse med APCC
- Evidensens kvalitet for sammenligningen af de to lægemidler er **meget lav**.

Fagudvalget finder, at følgende tre forhold begrundet en vigtig **klinisk merværdi**:

- Klinisk relevant effekt på det kritiske effektmål ABR
- Fordelagtige håndteringsmæssige forhold
- Der er patienter, hvor emicizumab er det eneste reelle behandlingstilbud.

For det kritiske effektmål ABR vurderer fagudvalget, at der er en betydningsfuld forskel mellem emicizumab og APCC på trods af, at der ikke er direkte sammenlignende studier imellem emicizumab og APCC, og data i øvrigt ikke tillader en statistisk sammenligning imellem lægemidlerne. Fagudvalget finder derfor, at resultaterne for dette effektmål tilfører en "vigtig klinisk merværdi".

Fagudvalget lægger vægt på, at emicizumab ikke er plasmaderiveret, hvorfor risiko for smitteoverførsel er minimeret. Fagudvalget vurderer, at der er lavere risiko for komplikationer forbundet med subkutan injektion samt bedre adhærens. Endvidere vurderer fagudvalget, at de fleste patienter (og forældre) vil foretrække subkutan injektion én gang ugentlig frem for intravenøse infusioner med APCC over 45 min. hver til hver 2. dag. Fagudvalget finder derfor, at de nævnte forhold vægter positivt i den samlede kliniske merværdi.

I praksis er der ca. 10 patienter i Danmark, som kan være kandidater til behandlingen med emicizumab. Baseret på den kliniske erfaring kan nogle af disse patienter ikke gennemføre og opnå tilfredsstillende profylaktisk behandling med APCC. For disse patienter med meget høj blødningsrisiko vil emicizumab være det eneste reelle profylaktiske behandlingstilbud, hvilket understøtter, at den kliniske merværdi af emicizumab er vigtig.

Data for tromboemboli, anafylaksi og behandlingsophør, der alle kan betegnes som bivirkninger, medfører hverken positiv eller negativ indflydelse på den samlede kategorisering. Mht. livskvalitet ville fagudvalget, ud fra den kliniske erfaring, forvente en positiv klinisk merværdi for dette effektmål, men det understøttes ikke af de rapporterede data. Alt i alt påvirker data for disse effektmål derfor ikke den endelige kategorisering af klinisk merværdi.

Evidenskvaliteten er i det fremlagte datamateriale meget lav for alle effektmålene. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den samlede evidenskvalitet er meget lav.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at profylaktisk behandling med emicizumab hos patienter med inhibitor mod FVIII giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med profylakse med APCC
- Evidensens kvalitet for sammenligningen af de to lægemidler er **meget lav**.

Den kliniske erfaring er, at nogle patienter ikke kan gennemføre og opnå tilfredsstillende profylaktisk behandling med APCC. For disse patienter, med meget høj blødningsrisiko, vil emicizumab være det eneste reelle profylaktiske behandlingstilbud.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Blødningsepisoder hos patienter med inhibitor mod FVIII behandles iht. RADS-behandlingsvejledning fra november 2016 [1]. Spørgsmålet om profylaktisk behandling vil blive adresseret, når Medicinrådet udarbejder en opdateret vejledning for terapiområdet.

11 Referencer

1. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. RADS november 2016. <http://rads.dk/media/4111/bgn-haemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Nordic Hemophilia Guidelines. http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf
3. Feiba produktresumé 12. december 2017. Se www.produktresume.dk4. Hemlibra produktresumé 1. marts 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf
5. Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD011441. DOI: 10.1002/14651858.CD011441.pub2.
6. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. The New England journal of medicine. 2017;377(9):809-18.
7. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. The New England journal of medicine. 2011;365(18):1684-92.
8. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2013;19(5):736-43.
9. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2014;20(1):65-72.

10. Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, Ye X, Epstein J, Xiong Y, et al. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(5):644-50.
11. Mancuso ME, Callaghan MU, Kruse-Jarres R, Kempton CL, Xu J, Catalani O, et al. Emicizumab. Prophylaxis in Adolescent/Adult Patients with Hemophilia A Previously Receiving Episodic or Prophylactic Bypassing Agent Treatment: Updated Analyses from the HAVEN 1 Study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):1071.
12. Oldenburg EAHAD2018.
13. Mancuso 2018 unpublicerede data poster fra ASH Young 2017.
14. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Hemlibra (emicizumab). 2018.
15. FDA Clinical review Feiba.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

Forvaltningslovens § 4, stk. 2 har været anvendt i forbindelse med udpeging af medlemmer til dette fagudvalg.

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Eva Funding <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jesper Farup Revsholm <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Rune Larsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Anne-Mette Hvas <i>Professor, overlæge</i>	Region Midtjylland
Lone Hvitfeldt Poulsen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Marie Louise Schougaard Christiansen <i>Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Olesen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Peter Kampmann <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Marianne Hutchings Hoffmann <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
2 patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig), Madina Saidj (projektdeltager), Ilse Linde (koordinator), Diana Odrobinakova (biostatistik) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

De to studier af emicizumab er vurderet med Cochrane risk of bias for In Non-Randomized Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool.

Emicizumab, [NCT02622321](#)

([Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors, Oldenburg et al., 2017](#))

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	The populations in the relevant arms (arm A and arm C) are substantially different from each other in terms of previous treatment, randomization and age. Therefore, in terms of risk for bias for confounding we consider them to be two single arm studies, with a moderate risk of bias due to confounding per definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	There is a low risk of bias in the selection of the participants. One patient was enrolled before the trial registration.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	The follow-up was different in arm A (at least 24 months) and arm C (less than 24 months), while it is not clear, if this was the intention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	All 109 patients were included in analyses.
Measured outcomes		
Patient reported outcomes (ABR, Haem-A-QoL)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Annual bleeding rate as well as the quality of life is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern, even though some of the adverse events are patient-

		reported. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Post-hoc analyses were conducted, which could have introduced bias into the reported results.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Concern regarding potential confounding and the deviations from the planned interventions. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.

Emicizumab, [NCT02795767](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02795767)

(article not posted yet, study info from EPAR:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004406/WC500244745.pdf, p.76-85)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	The study is a prospective single arm open-label study, which poses moderate risk of bias due to confounding per definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Regarding the selection of participants, there is a moderate risk of bias caused by re-assessing the number of participants after the beginning of the study, and consecutive adding of more patients.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	Since there were two amendments of the original protocol, there is a risk of bias. However, as these are not considered to impact the efficacy analyses, even though termed as major protocol deviations, the risk of bias remains unclear.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	There is an unclear risk of bias due to missing data, as only some of the outcomes are reported in EPAR, e.g. ABR was measured for 23 out of 57

		patients (those with zero bleeds), and the HRQoL devices were used only by some of the patients.
Measured outcomes		
ABR	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Annual bleeding rate is according to the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
HRQoL (Haem-A-QoL and Adapted Inhib-QoL)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Moderate risk of bias, as Haem-A-QoL is reported by pediatric patients, and Adapted Inhib-QoL is reported by their caregivers, which might have introduced bias.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Additional unplanned analyses were conducted, which could have introduced bias into the reported results.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Moderate concern regarding potential confounding and selecting participants. Unclear bias regarding the deviations from intended intervention and missing data. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.

De to RCT af APCC [7,9] indgår i et Cochranereview [5], hvor risiko for bias er blevet vurderet med Cochrane Risk of Bias Tool.

Randomiseringen i de to studier foregik centralt, hvorfor risiko for selektionsbias er lav. Begge studier var ublindede, og der var ingen information om, hvorvidt assessor af outcome var blindet. Risiko for performance og detection bias vurderes derfor som høj. I Antunes et al. gik hhv. 1 patient fra profylaksearmen og 2 patienter fra on-demand armene. Alle patienter indgik i ITT-analysen, hvorfor risikoen for ukomplette data (attrition bias) vurderes som lav for dette studie [9]. I Leissing et al. udgik én patient før første dosis blev givet, og 7 personer gennemførte ikke studiet, hvorfor risiko for ukomplette data vurderes som høj for dette studie [7]. Begge studier angiver data for alle primære og sekundære effektmål, hvorfor risikoen for selektiv datarapportering vurderes som lav. Der var ikke andre former for bias i studierne.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Antunes 2014	+	+	-	-	+	+	+
Leissinger 2011	+	+	-	-	-	+	+

Udarbejdet med udgangspunkt i Cochranereview af Chai-Adisaksopha et al. 2017 [5].

13.2 GRADE-profiler

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Annual Bleeding Rate (blødningsrate, median ABR)									
4	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Emicizumab and APCC. The scientific evidence is not appropriate for quantifying effect differences for ABR. The evidence suggests that emicizumab does provide a substantial added clinical value wrt. ABR for the patients compared with already existing APCC treatment.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Serious thromboembolic events (alvorlig tromboemboli)									
4	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Emicizumab and APCC. Serious thromboembolic events were only detected when APCC was used in combination with Emicizumab. The increased risk of thrombotic effect is hypothesized to be solely due to drug-interaction, as no apparent relationship between plasma concentration and thromboembolic events or thrombotic microangiopathy can be observed (cf. EPAR). The increased risk of serious thrombotic effect is therefore not considered clinical relevant.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Thromboembolic events (tromboemboli)									
4	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Emicizumab and APCC. Argumentation as for serious thromboembolic events: the increased risk of thrombotic effect for Emicizumab compared with APCC is not considered clinical relevant.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Withdrawal due to adverse events (behandlingsophør pga. bivirkninger)									
4	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Emicizumab and APCC. Emicizumab is considered to perform as good as APCC wrt. Withdrawals due to adverse events.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Anaphylaxis (anafylaksi)									
4	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Emicizumab and APCC. Emicizumab is considered to perform as good as APCC wrt. Anaphylaxis.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Health related quality of life HAEM-A-QoL (helbredsrelateret livskvalitet)									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
4	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Emicizumab and APCC. The difference in quality of life assessed via Haem-A-QoL is not considered clinical relevant, as it does not exceed the SD of 0.5 points. It is not possible to assess differences in EQ-5D due to difference in reported estimates (mean improvement vs. mean score).	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

- a. Due to moderate risk of bias in studies (cf. Robins-I). Prognostic imbalance threatens the validity of the results.
- b. Variation of point estimates across the included studies, for both intervention and comparator, is reported.
- c. Due to indirect comparison between intervention and comparator drugs.
- d. Due to outcome imprecision. Optimal information size (OIS) criteria are not met.