



## Emicizumab til behandling av pasienter med hemofili A som har utviklet inhibitorer (antistoffer)

Kategori i MedNytt: Legemiddel

Område i MedNytt:

Generisk navn: Emicizumab

Handelsnavn:

MT søker/innehaver: Roche (1)

Synonymer virkestoff: ACE910

Synonymer indikasjon: Hemophilia As; Classic Hemophilia; Haemophilia; Factor VIII Deficiency; Factor 8 Deficiency; Hemofili A; Faktor VIII-mangel

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA).

### Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>	
Blå resept	<input type="checkbox"/>	
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>	
Usikkert	<input type="checkbox"/>	

### Beskrivelse av den nye metoden (2)

Emicizumab (også kjent som ACE910) er et rekombinant, humanisert, bispesifikt, immunoglobulin G4 (IgG4), monoklonalt antistoff. Emicizumab gjenoppretter funksjonen til manglende aktivert faktor VIII ved å binde til aktivert faktor IX (FIXa) og faktor X (FX), nødvendig for effektiv homeostase. På grunn av strukturen til emicizumab, er det ikke forventet at emicizumab vil bli påvirket av eksisterende faktor VIII-inhibitorer. Emicizumab administreres subkutant, 3.0 mg per kilogram en gang per uke i 4 uker, deretter 1.5 mg per kilogram en gang i uken.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag (3)

Pasienter med hemofili A har defekt eller mangler koagulerings faktor VIII noe som hindrer blodet i å koagulere som fører til økt risiko for alvorlig og livstruende blødning. Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv faktor VIII. Pasienter med alvorlig hemofili A har <0.01 kIU/L aktivitetsnivå i plasma (<1% av normalt); pasienter med moderat hemofili A 0.01-0.05 kIU/L (1-5% av normalt); og pasienter med mild grad >0.05-<0.04 kIU/L (>5%-<40% av normalt). Det er ca. 337 pasienter med hemofili A i Norge, og av disse har ca. 173 pasienter alvorlig hemofili A. I Norge antar man at prevalens av pasienter som har utviklet inhibitorer er 12-15.

### Dagens behandling (2,3)

Behandling av hemofili A innebærer å tilføre rekombinant eller plasma derivert faktor VIII. En alvorlig komplikasjon med faktor VIII-behandling er utvikling antistoffer, også kalt inhibitorer. Antistoffene binder faktor VIII og nøytraliserer den hemostatiske effekten. Insidensen av inhiberende antistoffer hos pasienter med alvorlig hemofili A er rundt 30 %, og er mindre vanlig hos de med mild til moderat hemofili A.

I følge «Nordic Hemophilia Guidelines» behandles pasienter med lavt inhibitor titer nivå (konsentrasjon av inhibitorer i blod) med immuntoleranseinduksjons-behandling (ITI), mens pasienter med høyt inhibitor titer nivå behandles med bypass behandling. Tilstedeværelse og nivå av inhibitorer måles med «Bethesda inhibitor assay». ITI behandling blir gitt profylaktisk,

og brukes som førstevalg ved lavt titer nivå ved å tilføre regelmessig infusjon av faktor VIII for å oppnå overskudd av faktor VIII. Behandlingen administreres daglig. I følge «Nordic Hemophilia Guidelines» så kan ITI behandlingen pågå i uker og opptil flere år, med eller uten immunsuppressiv behandling.

Ved høyt titer nivå finnes det også tilgjengelig bypass behandlinger: Feiba (aPCC) – aktivert protrombinkompleksskonsentrat (plasma) og NovoSeven (rFVIIa) - rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa. Bypass behandling administreres både on demand (episodisk) og profylaktisk, og dette avhenger av produktet, pasient og behov.

ON DEMAND: Feiba (aPCC) - aktivert protrombinkompleksskonsentrat (plasma). Anbefalt dose av aPCC er 50-100 IU/kg hver 8-12 time. Doser over 200 IU/kg daglig er ikke anbefalt på grunn av fare for trombedannelse. NovoSeven (rFVIIa) - rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa. rFVIIa 90-120 µg/kg hver 2-3 time er indisert for pasienter med inhibitor nivå høyere enn 5. Barn trenger høyere doser, opp til 270 µg/kg initialt, med påfølgende lavere doser avhengig av den hemostatiske effekten.

PROFYLAKSE: Profylakse med bypass behandling må initieres hos noen av pasienter med inhibitorer. I «Nordic Hemophilia guidelines» anbefales en dose med NovoSeven (rFVIIa) 90 µg /kg daglig, selv om NovoSeven ikke har indikasjon profylaksebehandling. Anbefalt dose av Feiba (aPCC) er 50 IU/kg annenhver dag.

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

#### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Pasienter med hemofili A (med enhver alvorlighetsgrad) med en klinisk historie med høy titer faktor VIII inhibitorer (≥ 5 Bethesda units per milliliter) 12 år eller eldre (barn og voksne) N=109	Arm A: Emicizumab som profylaktisk behandling	Arm B: ingen profylakse  Arm C: intra-individuell sammenligning av profylakse med emicizumab versus tidligere bypass-profylakse	Primært endepunkt: Arm A og B: antall blødninger fra baseline til 24 uker eller studieavbrudd, det som oppstår først  De sekundære endepunktene inkluderte blant annet reduksjon i antall blødninger i studieperioden sammenlignet med før studien i armene A og C	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02622321">NCT02622321</a> «HAVEN 1» (Fase III)	Juli 2017

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

#### Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

### Hovedkilder til informasjon

- 1) *Emicizumab*. (22. september 2017). NHS Specialist Pharmacy Service. Hentet 20. oktober 2017, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ace910/>
- 2) Oldenburg J. et al. *Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors*, *The New England Journal of Medicine*, 2017;377: 809-818.
- 3) Armstrong E. et al. *Nordic Hemophilia Guidelines. Version 1, valid until 31 December 2017. Yearly electronic update available at www.nordhemophilia.org*

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslng.

Første varsel	01.11.2017
---------------	------------

Siste oppdatering	DDMMYYYY
-------------------	----------