

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_091 og ID2020_023
Fibryga som komplementær
behandling ved afibrinogenemi

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

14-01-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Legemiddelverket har *oppsummert* effekt og sikkerhet ved bruk av Fibryga i henhold til bestilling 2020_023 og 2019_091 humanfibrinogen som komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger og godkjent preparatomtale. Bestilling 2019_091 omhandler metodevurdering av Fibryga ved ervervet hypofibrinogenemi. I bestilling 2020_023 ble oppdraget utvidet til også å gjelde perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi. Rapporten omfatter dermed hele den godkjente indikasjonen for Fibryga.

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Octapharma AS.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Fibryga, humant fibrinogen, til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi og som komplementær behandling til håndtering av ukontrollert, alvorlig blødning hos pasienter med ervervet hypofibrinogenemi under kirurgisk inngrep. Den generelle kliniske effekten Fibryga er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 600 pasienter antas å være aktuelle for behandling med Fibryga hvert år i Norge, de aller fleste av disse har ervervet hypofibrinogenemi.

Behandling av hypo- og afibrinogenemi i norsk klinisk praksis

Blødninger hos pasienter med afibrinogenemi behandles med substitusjonsbehandling i form av intravenøs tilførsel av humant fibrinogen. Pasienter med kjent blødningsrisiko behandles profylaktisk med fibrinogen før operasjoner. Det finnes to preparater med fibrinogen fremstilt fra human plasma på det norske markedet, Riastap og Fibclot. LIS gjennomfører anbud på preparater med humant fibrinogen.

Effektdokumentasjon

Effekt, sikkerhet og farmakokinetiske egenskaper til humant fibrinogen (Fibryga) er undersøkt i to fase 2 studier og en fase 3 studie. Fibryga hadde høyere biotilgjengelighet, lavere clearance og høyere distribusjonsvolum enn komparator, Riastap. Produktene kan ikke defineres som bioekvivalente. Den farmakologiske effekten i form av hemostatisk effekt er vist å være tilsvarende for Fibryga og Riastap. Det er ikke vist betydelige forskjeller i bivirkningsprofil for de ulike preparatene med humant fibrinogen.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE.....	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING.....	7
1.2 HYPO- OG AFIBRINOGENEMI.....	7
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.4 BEHANDLING AV HYPO- OG AFIBRINOGENEMI	9
1.4.1 <i>Behandling med normalt humant fibrinogen</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av Fibryga i behandlingstilbudet</i>	10
1.4.4 <i>Komparator</i>	10
<i>Behandling med Riastap</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
REFERANSER.....	20

LOGG

Bestillings-ID:	<i>ID_nr 2020_023 og 2019_091</i>	
Ordlyd i bestilling:	Forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for humanfibrinogen (Fibryga) som komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Octapharma AS	
Preparat:	Fibryga	
Virkestoff:	Humanfibrinogen	
Indikasjon:	Behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens. Som komplementær behandling til håndtering av ukontrollert, alvorlig blødning hos pasienter med ervervet hypofibrinogenemi under kirurgisk inngrep.	
ATC-nr:	B02BB01	
Prosess		
Tidspunkt for MT for nye legemidler/indikasjonsutvidelser	22.06.2017 for indikasjonen medfødt hypo- eller afibrinogenemi. 30.10.19 ble en indikasjonsutvidelse godkjent, som omfatter ervervet afibrinogenemi.	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-10-2019 og 25-05-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	24-09-2020	
Klinikere kontaktet for første gang	NA	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	17-11-2020	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	NA	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	NA	
Rapport ferdigstilt:	14.01.2021	
Saksbehandlingstid:	112 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 112 dager.	
Saksutreder:	Liv Unni Naalsund	

ORDLISTE

AUC	Area under curve – uttrykker legemidlets biotilgjengelighet
DIC	Disseminert intravaskulær koagulasjon
HFC	Human fibrinogen concentrate
IDMEAC	Independent Data Monitoring and Endpoint Adjudication Committee – komité som gjennomfører uavhengige vurderinger av kliniske utfall
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
SLE	Systemisk Lupus Erytematosus

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering der effekt og sikkerhet ved bruk av humant fibrinogen (Fibryga) er oppsummert i henhold til bestilling fra Bestillerforum ID2020_023 og ID2019_091 (1). Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Octapharma AS og godkjent preparatomtale(2).

Opprinnelig beslutning i Bestillerforum RHF ID2019_091 (21.10.2019)(3)

Forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for humanfibrinogen (Fibryga) som substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel. Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS samarbeider og melder tilbake til Bestillerforum RHF.

På bakgrunn av innspill fra firma ble bestillingen utvidet ved beslutning i Bestillerforum RHF ID2020_023 (25.05.2020)(1):

Forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for humanfibrinogen (Fibryga) som komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Metodevurderingen omfatter begge bestillingene.

Fibryga fikk markedsføringstillatelse i EU 22.06.2017 for indikasjonen medfødt hypo- eller afibrinogenemi. 30.10.19 ble en indikasjonsutvidelse godkjent, som omfatter ervervet afibrinogenemi. Preparatet er ikke markedsført i Norge. På det norske markedet finnes to preparater med normalt humant fibrinogen, Riastap og Fibclot. Disse to har indikasjon for medfødt hypo- og afibrinogenemi, men ikke for ervervet afibrinogenemi. Denne metodevurderingen omfatter alle godkjente indikasjoner.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av normalt humant fibrinogen (Fibryga) til behandling av medfødt og ervervet hypo- og afibrinogenemi vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

1.2 HYPO- OG AFIBRINOGENEMI

Fibrinogen (koagulasjonsfaktor I) produseres i lever, og er en viktig komponent i kroppens håndtering av blødninger gjennom dannelse av fibrinpropper og aktivering av blodplater som bidrar til sårheling og stans av blødning.

Det er flere ulike arvelige sykdomsvarianter som kan ramme dette systemet:

- Pasienter med afibrinogenemi har tilnærmet totalt fravær av fibrinogen (< 1 % av det normale)
- Pasienter med hypofibrinogenemi har lavere nivåer enn vanlig av fibrinogen
- Pasienter med dysfibrinogenemi har endringer i fibrinogenstrukturen som påvirker dets funksjon
- Pasienter med hypodysfibrinogenemi har både lavere nivåer av fibrinogen og endringer i proteinstrukturen som påvirker funksjonen.

Alle disse sykdomsvariantene er svært sjeldne. Pasienter med dysfibrinogenemi kan ha ulike former avhengig av hvilken effekt mutasjonen har, noen har økt fare for blødning, mens andre vil ha økt risiko for blodpropper.

Afibrinogenemi er en sjelden, arvelig sykdom som rammer omtrent 1 av 1 million mennesker. Sykdommen har autosomal recessiv arv, noe som vil si at begge foreldrene må være bærere av sykdommen for at den skal forekomme. Sykdommen gir økt blødningsfrekvens, og dermed økt risiko for blødning i ulike vev, men pasientene kan i utgangspunktet leve normale liv. Pasienter med hypofibrinogenemi har ofte få, eller ingen symptomer, men faren for komplikasjoner ved svangerskap er økt hos denne gruppen, og gravide kvinner med afibrinogenemi vil i noen tilfeller få forebyggende behandling med fibrinogen. Noen vil også ha økt blødningstendens, og dermed økt risiko for blødninger i ulike vev (4, 5)

Ervervet hypo- eller afibrinogenemi kan oppstå ved sykdommer i leveren (f.eks. akutt leversvikt, kronisk leversykdom, cirrhose, hepatom), ved disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), som følge av autoantistoffer mot fibrinogen (f.eks. er dette sett ved systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, ulcerøs kolitt m.fl.), men kan oppstå uten underliggende sykdom, som følge av medikamentell behandling eller ved traumer og store blødninger (5).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Det kjennes til mindre enn fem pasienter i Norge som er diagnostisert med arvelig fibrinogenmangel (4). For pasienter med ervervet fibrinogenmangel antar Octapharma at det vil være omkring 600 pasienter årlig som har et akutt behov for tilførsel av fibrinogen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom produsenten dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV HYPO- OG AFIBRINOGENEMI

1.4.1 Behandling med normalt humant fibrinogen

- Indikasjon

Behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.

Som komplementær behandling til håndtering av ukontrollert, alvorlig blødning hos pasienter med ervervet hypofibrinogenemi under kirurgisk inngrep.

- Virkningsmekanisme

Humant fibrinogen (koagulasjonsfaktor I) blir, ved nærvær av trombin, aktivert koagulasjonsfaktor XIII (FXIIIa) og kalsiumioner, omdannet til et stabilt og elastisk hemostatisk tredimensjonalt fibrinkoagel. Administrasjon av Fibryga gir en økning av fibrinogennivået i plasma og kan midlertidig korrigere koagulasjonsdefekten hos pasienter med fibrinogenmangel.

- Dosering

Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad, stedet for og graden av blødning, og pasientens kliniske tilstand.

Fibryga gis som intravenøs infusjon eller langsom injeksjon. Anbefalt maksimal hastighet er 5 ml/minutt hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi, og med anbefalt maksimal hastighet på 10 ml/min hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel.

Til pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi anbefales profylaktisk behandling for å hindre kraftig blødning under kirurgiske prosedyrer for å øke fibrinogennivået til 1 g/liter og opprettholde dette fibrinogennivået inntil hemostase er sikret, samt holde nivået over 0,5 g/liter inntil fullstendig sårtilheling er oppnådd.

Både ved en kirurgisk prosedyre og behandling av en ikke-kirurgisk blødning skal dosen beregnes slik:

$$\text{Fibrinogendose} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ kroppsvekt} \right) = \frac{[\text{Ønsket nivå (g/l)} - \text{målt nivå (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l pr mg/kg kroppsvekt)}}$$

Ved fravær av forbruk er gjentatt behandling med humanfibrinogen vanligvis ikke nødvendig.

Blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi bør behandles slik at anbefalt målnivå for fibrinogen i plasma på 1 g/l oppnås. Dette nivået bør opprettholdes inntil hemostase er sikret.

Blødning hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel behandles vanligvis med 1-2 g initielt med påfølgende infusjoner etter behov. Ved alvorlig blødning f.eks. ved større kirurgiske inngrep, kan det være behov for større mengder fibrinogen (4-8 g)

Dosering til barn bestemmes ut fra kroppsvekt og klinisk behov, men vanligvis 20-30mg/kg.

- **Bivirkninger**

Det finnes ingen sikre data for frekvens av bivirkninger fra kliniske studier. Følgende bivirkninger er rapportert: Lett feber ble rapportert hos en pasient og utslett i form av mild hudreaksjon med kløe og rødhet ble rapportert hos en pasient. For Fibryga og andre fibrinogenkonsentrater er det rapportert anafylaktiske reaksjoner og tromboemboliske episoder, men ingen frekvens er angitt.

For ytterligere opplysninger om dosering og bivirkninger henvises det til preparatomtalen for Fibryga (2).

1.4.2 Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis

Pasienter med afibrinogenemi behandles med substitusjonsbehandling i form av intravenøs tilførsel av fibrinogen når de får blødninger. Tilsvarende anbefales det at fibrinogen gis før operasjoner hos pasienter med hypo- og afibrinogenemi og kjent blødningsrisiko. Det anbefales at en prøver å nå et fibrinogennivå på 0,5 – 1 g/l ved akutte blødninger, og 1-2 g/l ved planlagte operasjoner hos pasienter med kjent blødningstendens. Gravide kvinner med fibrinogenmangel behandles forebyggende under svangerskapet (4). To preparater med fibrinogen fremstilt fra human plasma er tilgjengelig (Fibclot og Riastap). Det finnes ingen rekombinante fibrinogenkonsentrater på markedet.

LIS har gjennomført anbud på preparater med humant fibrinogen. Gjeldende avtale er inngått for Riastap og gjelder 01.09.2019 – 31.08.2021 (6). Fibclot leverte ikke tilbud på grunn av leveringsproblemer. Nytt anbud planlegges i 2021.

1.4.3 Plassering av Fibryga i behandlingstilbudet

Fibclot og Riastap er godkjent til behandling av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi og tidligere metodevurdering har dokumentert sammenlignbar effekt for disse to (7). Dersom Fibryga kan dokumentere sammenlignbar effekt, vil det kunne erstatte disse i bruk. Fibclot og Riastap er ikke godkjent til bruk ved ervervet fibrinogenmangel, men brukes til dette utenfor indikasjon. Fibryga vil kunne erstatte Riastap og Fibclot ved ervervet fibrinogenmangel.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er Riastap (humant fibrinogen).

Behandling med Riastap

- **Indikasjon**
Behandling av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.
- **Virkningsmekanisme**
Riastap er et rensert og virusinaktivert humant fibrinogenkonsentrat som erstatter pasientens eget fibrinogen.
- **Dosering**
Dosering og substitusjonsbehandlingens varighet avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad,

lokalisering, blødningens omfang og pasientens kliniske tilstand.

Riastap gis som intravenøs infusjon eller langsom injeksjon i en hastighet pasienten finner komfortabel. Anbefalt maksimal hastighet er 5 ml/minutt, tilsvarende 100 mg/min.

Ønsket nivå (1 g/l) ved mindre hendelser (f.eks. neseblødning, intramuskulær blødning eller menoragi) bør opprettholdes i minst tre dager. Ønsket nivå (1,5 g/l) ved større hendelser (f.eks. hodeskader eller intrakraniell blødning) bør opprettholdes i syv dager.

Dosen beregnes fra følgende formel:

$$\text{Fibrinogendose} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ kroppsvekt} \right) = \frac{[\text{Ønsket nivå (g/l)} - \text{målt nivå (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l pr mg/kg kroppsvekt)}}$$

Dersom pasientens fibrinogennivå er ukjent, er anbefalt dose 70 mg pr kg kroppsvekt gitt intravenøst.

- Bivirkninger

Det er få pasienter i de kliniske studiene og pasientpopulasjonen var svært avgrenset (pasienter som har fått utført aortakirurgi), noe som gjør grunnlaget for å si noe om bivirkninger svakt. Det er sett noen reaksjoner av allergisk/anafylaktisk type og tromboemboliske hendelser (blodpropper) ved bruk av Riastap.

For ytterligere opplysninger om dosering og bivirkninger henvises det til preparatomtalen for Riastap (8).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen er FORMA-01 (9), FORMA-02 (10) og FORMA-05 (11). Disse studiene presenterer effekt og bivirkninger for den aktuelle pasientpopulasjonen. FORMA-01 og FORMA-02 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for arvelig medfødt hypo- og afibrinogenemi og FORMA-05 ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen til ervervet fibrinogenmangel.

Octapharma har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 1 (9) FORMA -01, Randomisert, kontrollert, crossover fase II studie NCT01575756	Pasienter over 12 år med arvelig afibrinogenemi N=22 6 pasienter <18 år	Fibryga, single infusjon	Riastap, single Infusjon	Farmakokinetisk og farmakodynamisk profil sammenlignet med komparator	Sikkerhet
Studie 2 (10), FORMA-02, Ukontrollert prospektiv fase III studie. NCT02267226	Pasienter over 12 år med arvelig afibrinogenemi eller alvorlig hypofibrinogenemi. N=25 6 pasienter <18 år	Fibryga, single infusjon	Ingen	Effekt av Fibryga for behandling av blødningsepisoder	Sikkerhet
Studie 3 (11) FORMA-05, Randomisert, kontrollert, åpen fase II studie. EudraCT nr 2016-003749-27	Pasienter over 18 år med bukhinnekreft som undergikk en kirurgisk prosedyre og hadde behov for fibrinogensubstitusjon på grunn av ervervet fibrinogenmangel N=43	Fibryga initial dose 4 g fibrinogen	Kryopresipitat av ferskt frosset plasma fra blodgivere, initial dose tilsvarende ca 4,3 g fibrinogen	Hemostatisk effekt	Farmakokinetisk profil og sikkerhet

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier for komparator

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 4 (12) Retrospektiv, åpen studie av real world data, NCT02427217	Pasienter med arvelig fibrinogenmangel N=12	Riastap	Ingen	Andel pasienter som oppnådde hemostase	Sikkerhet
Studie 5 (13) REPLACE Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie. NCT01475669, EudraCT nr 2011-002685-20	Pasienter over 12 år som skulle gjennomgå en planlagt kirurgisk prosedyre på aorta som krevde kardiopulmonær bypass. Pasienter med koagulasjonsforstyrrelser ble ekskludert. N=144	Riastap gitt som infusjon på 1-2 minutter, to ganger i løpet av de første 26 min etter operasjon	Placebo (0,9% natriumklorid)	Antall enheter med blodprodukter som ble gitt i løpet av 24 timer etter operasjon.	Andel som ikke har behov for transfusjon, behov for reoperasjon, mortalitet, plasma fibrinogen og MCF (Maximum clot firmness)

De innsendte studiene for Riastap anses ikke relevante i forbindelse med oppsummering av effekt av Fibryga og vil ikke bli belyst videre.

Studier som pågår

NCT04106895 Retrospektiv studie for å samle real world data på bruk av Fibryga.

Studien skal gjennomgå bruk av Fibryga til pasienter med fibrinogenmangel. Alle behandlede pasienter i en gitt tidsperiode inkluderes. Primært utfallsmål er behandling av blødningsepisoder – hvor stor andel av behandlingen er akutt vs. forebyggende. Sekundære mål vil være andel behandlinger som gir blødningskontroll ved akutt behandling og ved forebyggende behandling. Studien planlegges avsluttet i mars 2021.

NCT037934 Sikkerhet og effekt av Fibryga ved arvelig fibrinogenmangel.

En postmarketing observasjonsstudie (fase IV) for å samle informasjon om sikkerhet og effekt ved bruk av Fibryga til behandling av akutte blødningsepisoder hos pasienter med arvelig fibrinogenmangel. Primært utfallsmål vil være insidens av tromboemboliske hendelser etter administrasjon av Fibryga, med en observasjonstid på 28 dager. Sekundære utfallsmål er effekt i form av oppnådd blødningskontroll, varighet av blødningsepisode og insidens av behandlingstrengende bivirkninger.

De pågående studiene anses ikke å ha betydning for denne oppsummeringen, og vil sannsynligvis ikke endre den aktuelle populasjonen for behandling med Fibryga.

Innsendt klinisk dokumentasjon

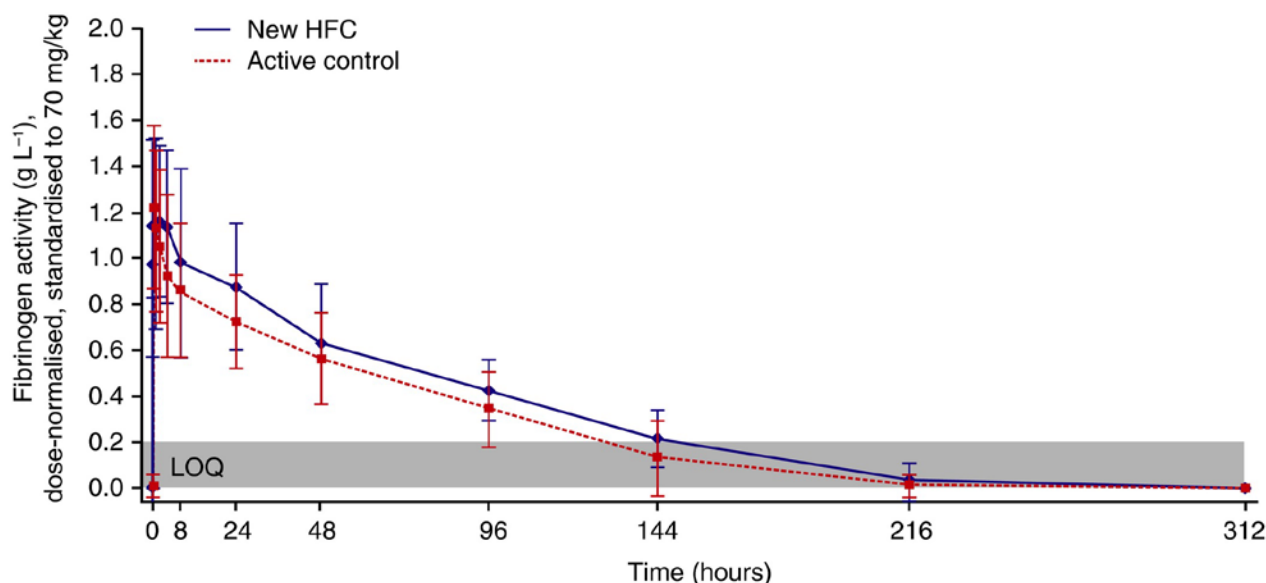
FORMA 01 (9)

Dette er en fase II studie, som primært studerte farmakokinetikk og effekt på koagelfasthet som et surrogatendepunkt for hemostatisk effekt etter en enkeltdose med enten Fibryga eller Riastap. Studien var randomisert, aktivt kontrollert med crossover design og inkluderte pasienter med arvelig afibrinogenemi over 12 år. Studien var åpen etter randomisering. 21 pasienter mottok infusjon med Fibryga eller Riastap og ble fulgt opp i 45 dager og mottok så i andre periode en infusjon med det preparatet de ikke fikk i første periode. Før infusjon hadde ingen av pasientene detekterbare nivåer av fibrinogen i plasma.

Farmakokinetiske analyser viste at Fibryga ikke er bioekvivalent med Riastap. Fibryga viste en gjennomsnittlig høyere biotilgjengelighet (AUC), en saktere eliminering (clearance) og et mindre distribusjonsvolum (V) enn Riastap. De øvrige farmakokinetiske parameterne, maksimum fibrinogenkonsentrasjon, in vivo recovery og halveringstid viste bioekvivalens for de to preparatene. Koagelfasthet ble også vist å være ekvivalent for de to preparatene.

Tabell 3: Ratio mellom farmakokinetiske parametere for Fibryga og Riastap basert på fibrinogenaktivitet målt i plasma (n=21). *90% CI av gjennomsnittsratio innenfor 0,8-1,25 defineres som ekvivalens. (ANOVA-variansanalyse)

Parameter	Gjennomsnittsratio	90% CI av gjennomsnittsratio*	
AUC _{norm}	1,196	1,117 – 1,281	Areal under konsentrasjons-tidskurven, normalisert til administrert dose
AUC	1,319	1,232 – 1,413	Areal under konsentrasjons-tidskurven
C _{maxnorm}	0.989	0.927 – 1.055	Maksimum plasmakonsentrasjon normalisert til dose
C _{max}	1.091	1,023 – 1,162	Maksimum plasmakonsentrasjon
Inkrementell IVR	1.005	0,939 – 1,075	In vivo recovery
Klassisk IVR	0.972	0.903 – 1,045	In vivo recovery
t _{1/2}	1.080	0.954 – 1,224	Halveringstid
MRT	1.061	0,944 – 1,192	Mean residence time
CL	0.836	0,781 – 0,895	Clearance
V _{ss}	0.886	0.791 – 0,994	Distribusjonsvolum ved steady state

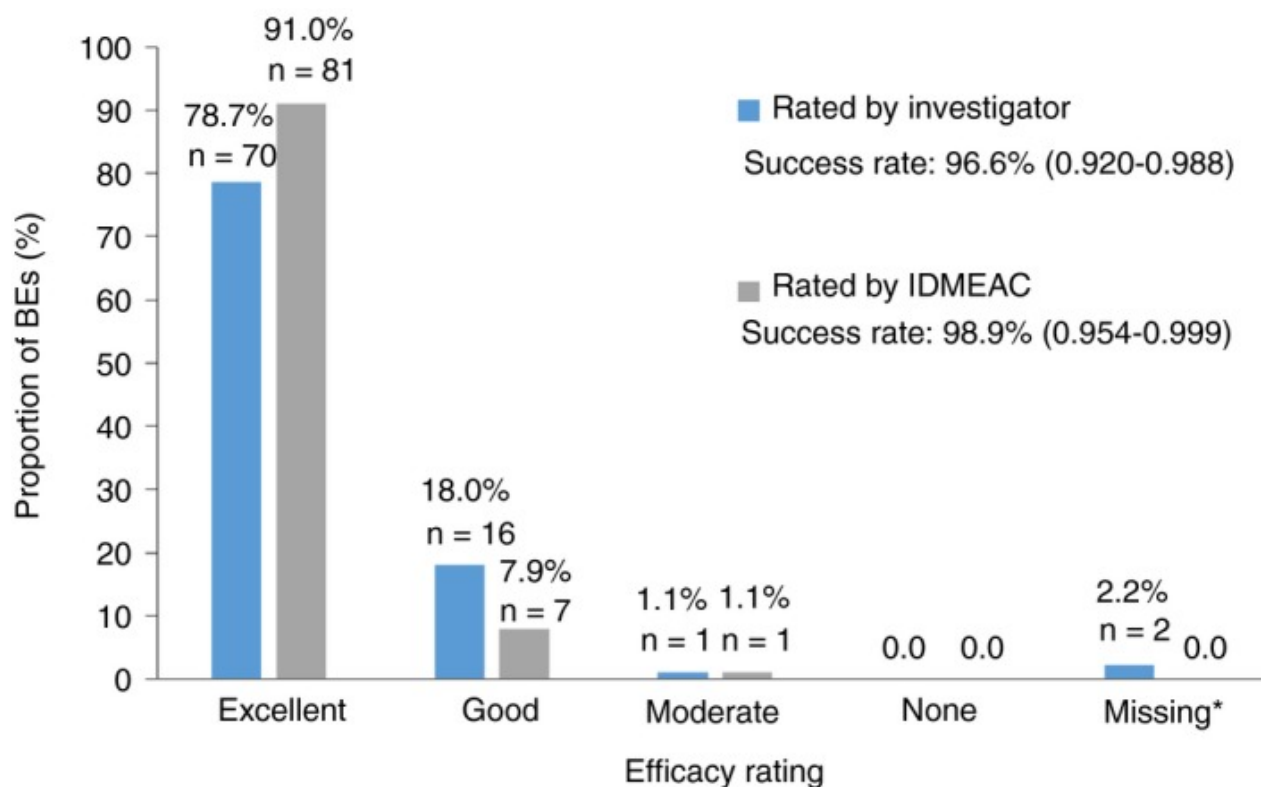


Figur 1: Fibrinogennivå i plasma i 13 døgn etter infusjon. HFC = Human Fibrinogen Concentrate (Fibryga)

FORMA 02 (10)

Dette er en fase III studie, som skulle vise effekt og sikkerhet av Fibryga hos pasienter med arvelig afibrinogenemi. Studien var åpen og uten kontrollarm. Pasientene mottok Fibryga infusjon ved akutt behov ved blødning eller forebyggende i forbindelse med kirurgiske prosedyrer. Totalt 25 pasienter i alderen 12-54 år ble behandlet med Fibryga. 24 pasienter mottok Fibryga for behandling av en eller flere blødningsepisoder og 9 mottok Fibryga som kirurgisk profylakse.

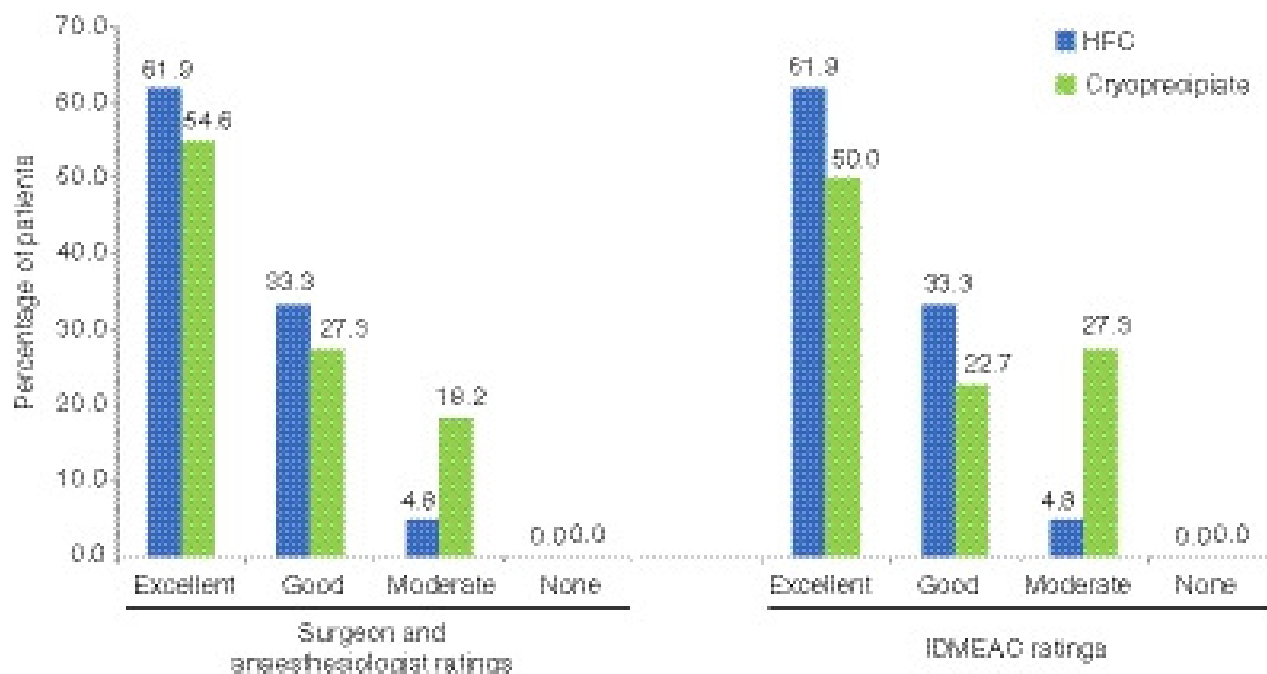
Til sammen 89 blødningsepisoder ble behandlet, hvorav 87 ble klassifisert som mindre blødninger og to ble klassifisert som større blødninger. Totalt ble 100 infusjoner gitt, der 93,3% av blødningene ble behandlet med en enkelt infusjon. Behandlingseffekten ble vurdert i henhold til en firepunkts objektiv skala der svært god innebærer øyeblikkelig full blødningsstopp med mindre enn 10% fall i hemoglobin sammenlignet med før kirurgi, god tilsvarer full blødningsstopp som ikke er øyeblikkelig og et hemoglobinfall på mellom 10 og 20%, moderat innebærer behov for ytterligere intervensjon for å oppnå blødningsstans og hemoglobinfall mellom 20 og 25%, mens ingen effekt innebærer ingen stans i blødning, akutt behov for alternativ behandling og >25% reduksjon i hemoglobin. Effekten av Fibryga til behandling av akutt blødning ble vurdert som svært god i 91%, god i 8% og moderat i 1% av de akutte blødningsepisodene. Hemostatisk effekt ved kirurgisk forebyggelse ble vurdert som suksessfull for samtlige infusjoner.



Figur 2: Effekt av fibrinogen ved akutte blødningsepisoder. IDMEAC=Independent data monitoring and endpoint adjudication committee. N=89 blødningsepisoder (BE) hos 24 pasienter. To BE mangler vurdering av forsker, men ble vurdert

FORMA 05 (11)

Dette er en fase II studie som skulle vise effekt og sikkerhet av Fibryga sammenlignet med kryopresipitat for pasienter som skulle gjennomgå cytoreduktiv kirurgi for pseudomyxoma peritonei. Den valgte typen kirurgi var å anse som en modell for ervervet fibrinogenmangel, der tre av mekanismene for ervervet mangel er involvert (tap, forbruk og hemodilution). Studien var randomisert, åpen og aktivt kontrollert. 43 pasienter i alderen 34 -76 år ble behandlet i henhold til protokoll, 21 pasienter fikk Fibryga og 22 pasienter fikk kryopresipitat. Hemostatisk effekt ble vurdert som vellykket i samtlige pasienter i begge grupper. Behandling med Fibryga ga en signifikant økning i fibrinogen-nivåer og fibrinbasert koagelfasthet sammenlignet med komparator.



Figur 3: Effekt av Fibryga og kryopresipitat ved større kirurgisk prosedyre i abdomen

Bivirkninger

Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i noen av studiene, og ingen dødsfall. Bivirkningene som ble rapportert som sannsynlig relatert til Fibryga var enkeltstående tilfeller av feber, mild allergisk hudreaksjon, forverring av perifer ischemi og perifer årebetennelse.

Legemiddelverkets oppsummering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt, sikkerhet og farmakokinetiske egenskaper til humant fibrinogen (Fibryga) er undersøkt i to fase II studier og en fase III studie: FORMA 01, FORMA 02 og FORMA 05. Alle tre studiene danner grunnlag for markedsføringstillatelsen av Fibryga. FORMA 01 viste at Fibryga ikke er bioekvivalent med Riastap. Fibryga hadde høyere biotilgjengelighet, lavere clearance og mindre distribusjonsvolum. Dosering av fibrinogenpreparater baseres på individuell tilpasning og oppfølging, og en kan således ikke konkludere med at det har betydning for behandlingseffekten at kinetikken er noe forskjellig. Andre farmakokinetiske parametere, som høyeste oppnådd fibrinogenkonsentrasjon og halveringstid var ikke forskjellig for de to preparatene. I FORMA 01-studien var koagelfasthet, målt som MCF (maximum clot firmness), et primært utfallsmål som utgjør et surrogatmål på hemostatisk effekt. Denne effekten var ikke forskjellig for Fibryga og Riastap. Hemostatisk effekt ble bekreftet i FORMA 02 både i forbindelse med akutte blødninger og forebygging av blødning ved kirurgi der klinisk hemostase var primært endepunkt. I prosessen med innvilgelse av markedsførings tillatelsen ble det konkludert med at det er dokumentert at Fibryga er effektiv til behandling av akutte blødninger og til profylakse ved kirurgiske prosedyrer hos pasienter med medfødt fibrinogenmangel med et positiv nytte-risikoforhold (14).

FORMA 05 har vist at Fibryga er effektiv ved forebygging av blødning ved kirurgiske prosedyrer for pasienter med ervervet hypofibrinogenemi. Fibryga ble i denne studien sammenlignet med kryopresipitat. I utredningen i forbindelse med indikasjonsutvidelsen ble det konkludert med at Fibryga var «non-inferior» (ikke dårligere) enn kryopresipitat. Videre vises det til publiserte data på sammenligning av ferskt frosset blod og kryopresipitat (15) og det godtas at denne studien kan bygge bro mellom den viste effekten av Fibryga og ferskt frosset plasma, som det vises til at er mer vanlig støttebehandling i Europa ved denne type kirurgi (14).

De rapporterte bivirkningene til Fibryga ligner bivirkningene sett for de andre preparatene på markedet slik forventet etter som alle inneholder normalt humant fibrinogen. Rapporten som er utarbeidet som grunnlag for markedsføringstillatelsen har konkludert med at sikkerhetsprofilen for Fibryga er som forventet.

LIS har inkludert humant fibrinogen i anbud på blodkoagulasjonsfaktorer. Preparater med normalt humant fibrinogen omfattes av LIS-avtale 1912 uten angivelse av bruksområde/indikasjon. Dette baseres på at LIS spesialistgruppe innen blodkoagulasjonsfaktorer anser preparatene som likeverdige til de aktuelle bruksområder (6).

Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med normalt humant fibrinogen, Fibryga.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av virkestoff til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 14-01-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Liv Unni Naalsund
saksutreder

REFERANSER

1. Protokoll fra bestillerforum 25.05.2020: Nyemetoder; 2020 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20\(%20innkallinger%20og%20referater\)/Protokoll_M%20te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2025.%20mai%202020_250520.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20(%20innkallinger%20og%20referater)/Protokoll_M%20te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2025.%20mai%202020_250520.pdf)].
2. Lægemedelstyrelsen D. Fibryga, produktresumé produktresume.dk: Lægemedelstyrelsen; 2019 [updated 10.12.2019. Available from: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=fibryga&button=S%C3%B8g>].
3. Protokoll fra Bestillerforum 21.10.2019: Nyemetoder; 2019 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_M%20c3%b8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2021.10.2019_siste.pdf].
4. Koagulasjonsfaktor I-mangel/Afibrinogenemi: Senter for sjeldne diagnoser; 2020 [updated 08.08.2017. Available from: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Faktor%20I%20mangel/11265>].
5. Bérubé C. Disorders of fibrinogen: UpToDate (Helsebiblioteket) (08.12.2020); [Available from: https://www.uptodate.com/contents/disorders-of-fibrinogen?search=acquired%20afibrinogenemi&source=search_result&selectedTitle=1~10&usage_type=default&display_rank=1#H20].
6. Blodkoagulasjonsfaktorer, LIS-avtaler 1912, 2021b og 2012 Sykehusinnkjøp: Sykehusinnkjøp; 2019 [updated 16.10.2020. Available from: https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Blodkoagulasjonsfaktorer/Anbefaling%20Blodkoagulasjonsfaktorer_Von%20Willebrand_Faktor%20VIII.pdf].
7. Hurtig metodevurdering Fibclot: Nye metoder; 2017 [updated 21.08.2017. Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/FibClot%20-%20hurtig%20metodevurdering%20\(2\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/FibClot%20-%20hurtig%20metodevurdering%20(2).pdf)].
8. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Riastap 2016 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/10-7506.pdf].
9. Ross C, Rangarajan S, Karimi M, Toogeh G, Apte S, Lissitchkov T, et al. Pharmacokinetics, clot strength and safety of a new fibrinogen concentrate: randomized comparison with active control in congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):253-61.
10. Lissitchkov T, Madan B, Djambas Khayat C, Zozulya N, Ross C, Karimi M, et al. Fibrinogen concentrate for treatment of bleeding and surgical prophylaxis in congenital fibrinogen deficiency patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):815-24.
11. Roy A, Stanford S, Nunn S, Alves S, Sargant N, Rangarajan S, et al. Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery - A prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):352-63.

12. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Haertel S, Devay J, Krzensk U, et al. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci.* 2005;32(3):247-53.
13. Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, Schramko A, Klein AA, Brat R, et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth.* 2016;117(1):41-51.
14. Fibryga Public Assessment Report Paul-Ehrlich-Institut; 2017 [Available from: https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE_H_4900_001_PAR.pdf.
15. Sargant N, Roy A, Simpson S, Chandrakumaran K, Alves S, Coakes J, et al. A protocol for management of blood loss in surgical treatment of peritoneal malignancy by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Transfus Med.* 2016;26(2):118-22.