



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

Kategori i MedNytt: Legemiddel

Område i MedNytt: Blod

Generisk navn: emicizumab

Handelsnavn:

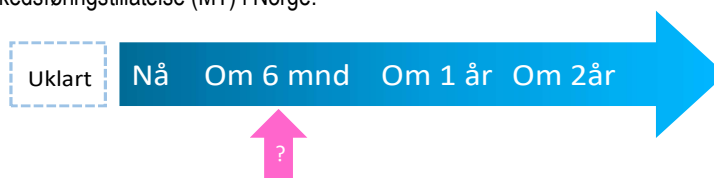
MT søker/innehaver: Roche (1)

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 markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden fikk MT i USA 16.11.2017 (2).

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

Emicizumab (også kjent som ACE910) er et rekombinant, humanisert, bispesifikt monoklonalt IgG4 antistoff. Emicizumab binder til både aktivert koaguleringsfaktor IX (FIXa) og koaguleringsfaktor X (FX). Bindingen fører til aktivering av FX, en funksjon som normalt er ivaretatt av koaguleringsfaktor VIII (FVIII). På grunn av strukturen til emicizumab, er det ikke forventet at emicizumab vil bli påvirket av 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 (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pasienter med hemofili A har defekt eller mangler FVIII. Dette hindrer blodet i å koagulere og fører til økt risiko for alvorlig og livstruende blødning. Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv faktor VIII. Pasienter med hemofili A behandles derfor med FVIII. En alvorlig komplikasjon av FVIII-behandling er utvikling antistoffer mot FVIII som nøytraliserer effekten av FVIII (inhibitorer). Det er ca. 337 pasienter med hemofili A i Norge, av disse har ca. 173 pasienter alvorlig hemofili A. Insidensen av pasienter med inhiberende antistoffer med alvorlig hemofili A er rundt 30 %, og er mindre vanlig hos de med mild til moderat hemofili A (4).

Dagens behandling

Behandling av hemofili A innebærer å tilføre rekombinant eller plasma derivert FVIII.

Pasienter med lavt inhibitor nivå behandles som førstevalg med immuntoleranseinduksjons-behandling (ITI) ved å tilføre regelmessig infusjon av faktor VIII. ITI behandlingen kan pågå i uker og opptil flere år, med eller uten immunsuppressiv behandling (4). Pasienter med høyt inhibitor nivå behandles med en av to tilgjengelige bypass behandlinger: Feiba (aPCC) et aktivert protrombinkompleksskonsentrat (plasma) og NovoSeven (rFVIIa) en rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa. Bypass behandling administreres både ved behov (on demand) og profylaktisk, dette avhenger av produktet, pasient og behov. Anbefalt «on demand» dose av Feiba (aPCC) er 50 til 100 IU/kg hver 8 til 12 time. Doser over 200 IU/kg daglig er ikke anbefalt på grunn av fare for trombedannelse. Anbefalt dose NovoSeven (rFVIIa) er 90 til 120 µg/kg hver 2 til 3 time 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 med bypass behandling må initieres hos noen av pasienter med inhibitorer. Anbefalt

dose av Feiba (aPCC) er 50 IU/kg annenhver dag (2,3). I «Nordic Hemophilia guidelines» (4) anbefales en dose med NovoSeven (rFVIIa) 90 µg /kg daglig, selv om NovoSeven ikke har indikasjon profylaksebehandling.

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	NCT02622321 «HAVEN 1» (Fase III)	Juli 2017

*ClinicalTrials.gov Identifier www.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. 20.11.2017, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ace910/>
- 2) *FDA 16.11.2017* FDA approves emicizumab-kxwh for prevention and reduction of bleeding in patients with hemophilia A with factor VIII inhibitors hentet 20.11.2017 fra <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm585650.htm>
- 3) Oldenburg J. et al. *Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors*, *The New England Journal of Medicine*, 2017;377: 809-818.
- 4) Armstrong E. et al. *Nordic Hemophilia Guidelines. Version 1, valid until 31 December 2017. Yearly electronic update available at www.nordhemophilia.org*

Se [Mer om MedNytt](#) for informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslings.

Første varsel 01.11.2017 utkast fra Legemiddelverket; 08.11.2017 Publisert i MedNytt;
17.11.2017 Oppdatert dagens behandling

Siste oppdatering 20.11.2017 Oppdatert FDA godkjenning